

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gregal 10 microgramos/dosis liberada polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 16 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada (la dosis que se libera de la boquilla del inhalador Zonda) es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula contiene 18 miligramos de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, contenido en cápsulas duras.

Cápsulas de tamaño 3, incoloras y transparentes, que contienen polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Gregal está indicado como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Gregal está indicado en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Vía de administración: vía inhalatoria

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

Inhalación del contenido de **una** cápsula mediante el inhalador Zonda, una vez al día y a la misma hora.

No se debe superar la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Gregal.

Las cápsulas de Gregal son para inhalación exclusivamente, y no se deben ingerir.

Las cápsulas de Gregal sólo se deben inhalar con el inhalador Zonda.

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) ver sección 4.4 y sección 5.2.

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Gregal no se debe utilizar en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.

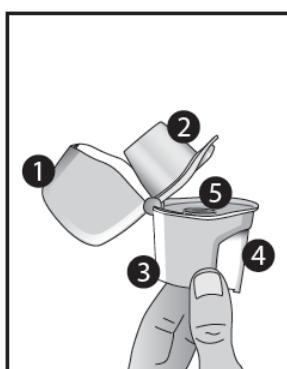
No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. No se dispone de datos.

Forma de administración/instrucciones de uso y manipulación

Para asegurar una correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otro profesional sanitario en cómo usar el inhalador.

El inhalador Zonda está especialmente diseñado para Gregal. No debe utilizarlo para tomar ningún otro medicamento. Las cápsulas de Gregal sólo se pueden inhalar utilizando el inhalador Zonda. Es preciso advertir al paciente que lea detenidamente las instrucciones de uso que aparecen en el prospecto. Se debe informar al paciente de las imágenes adicionales que se encuentran en el interior de la tapa de la caja de cartón sobre la correcta inserción de la cápsula en el inhalador. **Para evitar el riesgo de asfixia, el paciente debe ser instruido para que NO coloque una cápsula directamente dentro de la boquilla.**

El inhalador Zonda se debe utilizar con el frasco de cápsulas que se proporciona. No reutilice el inhalador para cualquier otro frasco de cápsulas. Deseche el dispositivo Zonda una vez que se hayan utilizado todas las cápsulas proporcionadas.

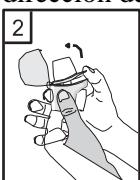


1. Capuchón protector
2. Boquilla
3. Base
4. Botón perforador
5. Cámara central

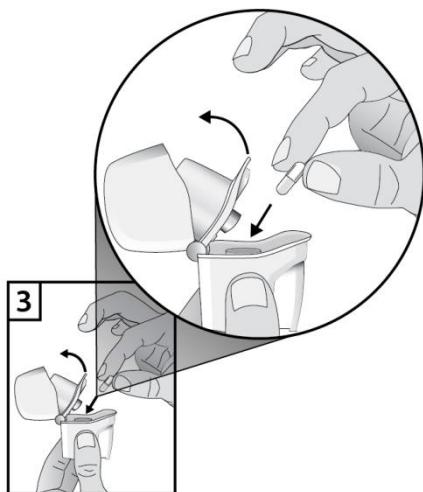
1. Tire del capuchón protector hacia arriba.



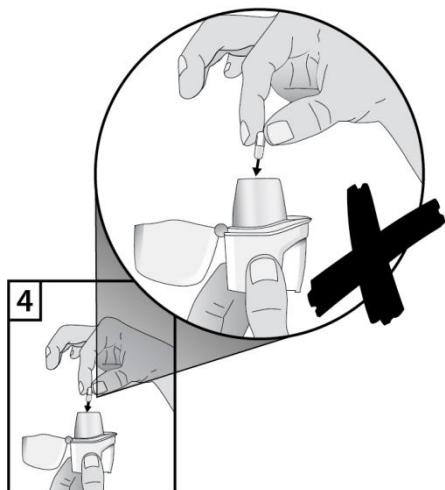
2. Mantenga la base del inhalador firmemente. Después abrir la boquilla levantándola hacia arriba, en la dirección de la flecha.



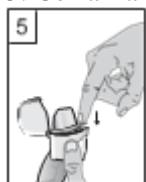
3. Extraer una cápsula de Gregal del frasco (sólo inmediatamente antes de usar) y cierre el frasco perfectamente. Coloque una cápsula en la cámara central en la base del inhalador. **No** guarde la cápsula en el inhalador Zonda.



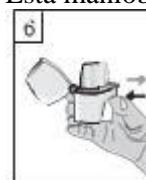
4. Para evitar el riesgo de asfixia, **NUNCA** coloque una cápsula directamente dentro de la boquilla.



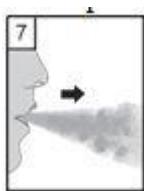
5. Cerrar la boquilla firmemente hasta oír un clic, dejando abierto el capuchón protector.



6. Coger el inhalador con la boquilla hacia arriba, presionar a fondo el botón perforador una vez y soltarlo. Esta maniobra perfora la cápsula y permite que se libere el medicamento cuando se aspira.



7. Espirar a fondo. Importante: nunca se debe espirar dentro de la boquilla.

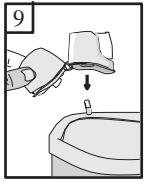


8. Llevar el inhalador a la boca y mantener la cabeza en posición derecha. Cerrar los labios fuertemente alrededor de la boquilla y aspirar lenta y profundamente pero de forma suficiente como para oír o notar vibrar la cápsula en el interior de la cámara central.

Aguante la respiración durante el tiempo que se sienta cómodo mientras saca el inhalador de su boca. Continuar respirando normalmente. Repetir los pasos 7 y 8 una vez más; esto vaciará la cápsula completamente.



9. Tras el uso, abrir la boquilla otra vez y tirar la cápsula vacía. Cerrar la boquilla y el capuchón protector para guardar el inhalador Zonda.



Las cápsulas de Gregal contienen una pequeña cantidad de polvo, de modo que la cápsula se llena sólo parcialmente.

En caso necesario, el paciente puede limpiar la boquilla del inhalador Zonda tras su uso con un pañuelo de papel seco.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga (ver sección 4.8).

Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Gregal inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2.).

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día (ver sección 4.9).

Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de una cantidad muy limitada de datos del uso de tiotropio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva a dosis clínicamente relevantes (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Gregal durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. Aunque los estudios en roedores muestran que la excreción del bromuro de tiotropio en la leche materna es en pequeña cantidad, no se recomienda usar el bromuro de tiotropio durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el

tratamiento con Gregal debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Gregal para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de fertilidad para tiotropio. Un ensayo preclínico realizado con tiotropio no mostró ninguna indicación de efecto adverso sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareos, visión borrosa o cefalea pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con períodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); raras (>1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos cardíacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Rara
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara

<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Sequedad de boca	Frecuente
Reflujo gastroesofágico	Poco frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Candidiasis orofaríngea	Poco frecuente
Obstrucción intestinal, incluyendo ileo paralítico	Rara
Gingivitis	Rara
Glositis	Rara
Disfagia	Rara
Estomatitis	Rara
Náuseas	Rara
Caries dental	No conocida
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u>	
Exantema	Poco frecuente
Urticaria	Rara
Prurito	Rara
Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)	Rara
Angioedema	Rara
Reacción anafiláctica	No conocida
Infección cutánea, úlcera cutánea	No conocida
Sequedad de piel	No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	
Disuria	Poco frecuente
Retención de orina	Poco frecuente
Infección del tracto urinario	Rara

Reacciones alérgicas

El excipiente lactosa puede contener trazas de las proteínas de la leche que puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad grave o con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Se debe interrumpir el uso del bromuro de tiotropio inmediatamente si se produce una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica. El paciente debe ser tratado de la manera habitual.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, puede provocar broncoespasmo paradójico con un incremento repentino de las sibilancias y dificultad para respirar inducidos por la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de bromuro de tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo ileo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Las dosis elevadas de bromuro de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos.

No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 microgramos de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Adicionalmente, después de la administración de dosis de hasta 170 microgramos de bromuro de tiotropio durante 7 días a voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos relevantes aparte de la sequedad de boca. En un estudio de dosis múltiple llevado a cabo en pacientes con EPOC, con una dosis diaria máxima de 43 microgramos de bromuro de tiotropio durante un período de cuatro semanas, no se observaron reacciones adversas significativas.

La intoxicación aguda por ingestión oral accidental de cápsulas de bromuro de tiotropio es poco probable, debido a su baja biodisponibilidad oral.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios, anticolinérgicos

Código ATC: R03B B04

Mecanismo de acción

El bromuro de tiotropio es un antagonista específico de los receptores muscarínicos de acción prolongada, denominado con frecuencia anticolinérgico en la práctica clínica. El bromuro de tiotropio inhibe los efectos colinérgicos (broncoconstrictores) de la acetilcolina, liberada de las terminaciones nerviosas parasimpáticas, uniéndose a los receptores muscarínicos de la musculatura lisa bronquial. Tiene una afinidad similar por los diferentes subtipos de receptores muscarínicos, M1 a M5. En las vías aéreas, el bromuro de tiotropio antagoniza, de forma competitiva y reversible, los receptores M3 provocando relajación de la musculatura lisa bronquial. El efecto fue dependiente de la dosis y duró más de 24 horas. Es probable que la duración prolongada del efecto sea debida a su disociación muy lenta de los receptores M3, presentando una vida media de disociación significativamente más prolongada que la del ipratropio. Como anticolinérgico N-cuaternario, el bromuro de tiotropio es tópicamente (bronco-) selectivo cuando se administra por inhalación, demostrando un rango terapéutico aceptable antes de que aparezcan efectos anticolinérgicos sistémicos.

Efectos farmacodinámicos

La broncodilatación es principalmente un efecto local (sobre las vías aéreas), no un efecto sistémico.

La disociación de los receptores M2 es más rápida que la de los receptores M3, hecho que en los estudios funcionales in vitro fue considerado como una selectividad (controlado cinéticamente) del subtipo de receptor, M3 sobre M2. La elevada potencia y la lenta disociación del receptor mostraron su correlación clínica en forma de una broncodilatación significativa y de larga duración en los pacientes con EPOC.

Electrofisiología cardíaca

Electrofisiología: En un estudio específico sobre el intervalo QT con 53 voluntarios sanos, la administración de 18 microgramos y 54 microgramos de tiotropio (es decir, tres veces la dosis terapéutica) durante 12 días no prolongó de manera significativa los intervalos QT del ECG.

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico incluyó cuatro estudios de un año y dos de seis meses de duración, aleatorizados y doble ciego, en 2663 pacientes (1308 recibieron bromuro de tiotropio). El programa de un año consistió en dos estudios controlados con placebo y dos con un control activo (ipratropio). Los dos estudios de seis meses fueron ambos controlados con salmeterol y placebo. Estos estudios incluyeron determinaciones de la función pulmonar y mediciones de los resultados de salud por lo que respecta a la disnea, exacerbaciones de la enfermedad y calidad de vida relacionada con la salud.

Función pulmonar

El bromuro de tiotropio, administrado una vez al día, produjo una mejoría significativa de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo, FEV1, y capacidad vital forzada, FVC) en los 30 minutos posteriores a la administración de la primera dosis, que se mantuvo durante un período de 24 horas. El estado de equilibrio farmacodinámico se alcanzó en el plazo de una semana, observándose la mayor broncodilatación al tercer día. El bromuro de tiotropio mejoró de forma significativa el PEFR matinal y nocturno (tasa del flujo espiratorio máximo) medido en los registros diarios de los pacientes. Los efectos broncodilatadores del bromuro de tiotropio se mantuvieron durante todo el período de estudio, de un año de duración, sin que se observaran signos de tolerancia.

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, en 105 pacientes con EPOC, demostró que la broncodilatación se mantenía durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas en comparación con el placebo, independientemente de si se administraba el medicamento por la mañana o por la noche.

Ensayos clínicos (hasta 12 meses)

Disnea, tolerancia al ejercicio

El bromuro de tiotropio mejoró de forma significativa la disnea (tal como se evaluó utilizando el Índice de Transición de Disnea de Mahler). Esta mejoría se mantuvo durante todo el período de tratamiento.

El impacto de la mejora de la disnea sobre la tolerancia al ejercicio, se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en los que participaron 433 pacientes con EPOC de moderada a grave. En estos estudios, seis semanas de tratamiento con bromuro de tiotropio, mejoró significativamente los síntomas que limitan el tiempo de tolerancia al ejercicio en un 19,7% (Estudio A) y en un 28,3% (Estudio B) comparado con placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 9 meses de duración y con 492 pacientes, bromuro de tiotropio mejoró la calidad de vida relacionada con la salud, según la puntuación total del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). La proporción de pacientes tratados con tiotropio que alcanzaron una mejora significativa en la puntuación total de SGQR (es decir, > 4 unidades) fue un 10,9% mayor que en el grupo tratado con placebo (59,1% en el grupo tratado con bromuro de tiotropio frente al 48,2% en el grupo tratado con placebo ($p = 0,029$)). La diferencia promedio entre los grupos fue de 4,19 unidades ($p = 0,001$; intervalo de confianza: 1,69-6,68). Las mejoras obtenidas en los distintos dominios del SGRQ fueron de 8,19 unidades en el de “síntomas”, 3,91 unidades en el de “actividad” y 3,61 unidades en el de “impacto en la vida diaria”. La mejora de todos estos dominios fue estadísticamente significativa.

Exacerbaciones de la EPOC

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con 1.829 pacientes con EPOC de moderada a muy grave, el bromuro de tiotropio redujo de forma estadísticamente significativa la proporción de pacientes que experimentaron exacerbaciones de la EPOC (de 32,2% a 27,8%) y redujo de forma estadísticamente significativa el número de exacerbaciones en un 19% (1,05 a 0,85 eventos por paciente y año de exposición). Además, el 7,0% de los pacientes en el grupo de bromuro de tiotropio y el

9,5% de los pacientes en el grupo de placebo fueron hospitalizados debido a una exacerbación de la EPOC ($p=0,056$). El número de hospitalizaciones debidas a la EPOC se redujo en un 30% (de 0,25 a 0,18 eventos por paciente y año de exposición).

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos, de un año de duración, se comparó el efecto del tratamiento con 18 microgramos de tiotropio una vez al día y con 50 microgramos de salmeterol HFA pMDI dos veces al día en la incidencia de exacerbaciones moderadas y graves en 7.376 pacientes con EPOC y una historia de exacerbaciones en el año previo.

Tabla 1: Resumen de las variables de valoración de exacerbaciones

Variable de valoración	Tiotropio 18 microgramos polvo para inhalación ⁴ N = 3707	Salmeterol 50 microgramos HFA pMDI N = 3669	Cociente (95% IC)	Valor de probabilidad
Tiempo [días] hasta la primera exacerbación ¹	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Tiempo hasta la primera exacerbación grave (hospitalización) ²	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Pacientes con ≥1 exacerbación, n (%) ³	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Pacientes con ≥1 exacerbación grave (hospitalización), n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

¹ Tiempo [días] se refiere al primer cuartil de pacientes. El análisis del tiempo hasta el evento se realizó utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con el centro y tratamiento como covariables (combinados); el cociente se refiere al cociente de riesgos.

² El análisis del tiempo hasta el evento se realizó utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con el centro y tratamiento como covariables (combinados); el cociente se refiere al cociente de riesgos. El tiempo [días] para el primer cuartil de pacientes no puede ser calculado dado que la proporción de pacientes con exacerbaciones graves es demasiado baja.

³ El número de pacientes con un acontecimiento se analizaron utilizando el test de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por centros combinados; el cociente se refiere al cociente de riesgos.

⁴ Tiotropio 18 microgramos polvo para inhalación libera 10 microgramos de tiotropio.

Comparado con salmeterol, bromuro de tiotropio aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación (187 días frente a 145 días), con una reducción del riesgo del 17 % (cociente de riesgos, 0,83; intervalo de confianza 95% [IC], 0,77 a 0,90; $P<0,001$). El bromuro de tiotropio también aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación grave (hospitalización) (cociente de riesgos, 0,72; IC 95%, 0,61 a 0,85; $P<0,001$).

Estudios a largo plazo (más de 1 año y hasta 4 años)

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 4 años de duración y con 5.993 pacientes aleatorizados (3.006 con placebo y 2.987 con bromuro de tiotropio) la mejora del FEV1 con bromuro de tiotropio, en comparación con placebo, permaneció constante durante los 4 años. Una proporción mayor de pacientes completó 45 meses o más de tratamiento en el grupo de bromuro de tiotropio comparado con el grupo de placebo (63,8% frente a 55,4%, $p<0,001$). La tasa anual de disminución del FEV1 en comparación con placebo fue similar entre bromuro de tiotropio y placebo. Durante el tratamiento se produjo una reducción del 16% del riesgo de muerte. La incidencia de muerte fue del 4,79 por 100 pacientes-año en el grupo placebo frente al 4,10 por 100 pacientes-año en el grupo de tiotropio (cociente de riesgos (tiotropio/placebo) = 0,84, IC 95% = 0,73, 0,97). El tratamiento con tiotropio redujo el riesgo de insuficiencia respiratoria (recogido a través de la notificación de acontecimientos

adversos) en un 19% (2,09 frente a 1,68 casos por 100 pacientes-año, riesgo relativo (tiotropio/placebo) = 0,81, IC 95% = 0,65, 0,999).

Estudio de tiotropio con control activo

Se ha llevado a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo, a largo plazo y a gran escala, con un periodo de seguimiento de hasta 3 años para comparar la eficacia y seguridad de bromuro de tiotropio polvo para inhalación y bromuro de tiotropio solución para inhalación (5.694 pacientes recibieron bromuro de tiotropio polvo para inhalación; 5.711 pacientes recibieron bromuro de tiotropio solución para inhalación). Las variables principales fueron el tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC, el tiempo hasta mortalidad por cualquier causa y en un subestudio (906 pacientes) el FEV1 valle (pre-dosis). El tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC fue numéricamente similar durante el estudio de bromuro de tiotropio polvo para inhalación y bromuro de tiotropio solución para inhalación (cociente de riesgos (bromuro de tiotropio polvo para inhalación / bromuro de tiotropio solución para inhalación) 1,02 con un IC 95% de 0,97 a 1,08). El número medio de días hasta la primera exacerbación de EPOC fue de 719 días para bromuro de tiotropio polvo para inhalación y de 756 días para bromuro de tiotropio solución para inhalación.

El efecto broncodilatador de bromuro de tiotropio polvo para inhalación se mantuvo durante las 120 semanas, y fue similar a bromuro de tiotropio solución para inhalación. La diferencia promedio en el FEV1 valle de bromuro de tiotropio polvo para inhalación *versus* bromuro de tiotropio solución para inhalación fue -0,010L (IC 95%: -0,018-0,038 mL).

En el estudio post-comercialización comparando bromuro de tiotropio solución para inhalación y bromuro de tiotropio polvo para inhalación, la mortalidad por cualquier causa incluyendo el seguimiento del estado vital fue similar durante el estudio con bromuro de tiotropio polvo para inhalación y bromuro de tiotropio solución para inhalación (coeficiente de riesgos (bromuro de tiotropio polvo para inhalación / bromuro de tiotropio solución para inhalación) 1,04 con IC 95% de 0,91 a 1,19).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con bromuro de tiotropio en todos los subgrupos de población pediátrica en EPOC y fibrosis quística (ver sección 4.2 para mayor información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El bromuro de tiotropio es un compuesto de amonio cuaternario no quiral y escasamente soluble en agua. El bromuro de tiotropio se administra por inhalación del polvo seco. Generalmente cuando se administra por vía inhalatoria, la mayor parte de la dosis liberada se deposita en el tracto gastrointestinal y, en menor grado, se deposita en el órgano diana, es decir, en el pulmón. Muchos de los datos farmacocinéticos que se describen a continuación, se obtuvieron con dosis superiores a las recomendadas para el tratamiento.

Absorción

Después de la inhalación del polvo seco en voluntarios jóvenes sanos, la biodisponibilidad absoluta del 19,5% sugiere que la fracción que alcanza el pulmón es altamente biodisponible. Las soluciones orales de tiotropio tienen una biodisponibilidad absoluta del 2-3%. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas de tiotropio 5-7 minutos después de la inhalación.

En el estado de equilibrio, los niveles plasmáticos máximos de tiotropio en pacientes con EPOC fueron de 12,9 pg/ml y disminuyeron rápidamente según un modelo multicompartmental. Las concentraciones plasmáticas valle en el estado de equilibrio fueron de 1,71 pg/ml. La exposición sistémica tras la inhalación de bromuro de tiotropio polvo para inhalación fue similar a la de tiotropio solución para inhalación.

Distribución

Tiotropio tiene una unión a proteínas plasmáticas del 72 % y un volumen de distribución de 32 l/kg. Se desconocen las concentraciones locales en el pulmón pero la forma de administración sugiere

concentraciones sustancialmente superiores en este órgano. Los estudios en ratas han mostrado que el bromuro de tiotropio no atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado significativo.

Metabolismo o Biotransformación

El grado de biotransformación es bajo. Ello se hace evidente por una excreción urinaria del 74% de fármaco inalterado, después de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos. El éster del bromuro de tiotropio se fragmenta de manera no enzimática al alcohol (N-metilescopina) y al ácido (ácido ditienilglicólico), que son inactivos sobre los receptores muscarínicos. Los ensayos *in vitro* en microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que alguna proporción adicional del fármaco (< 20% de la dosis después de administración intravenosa) se metaboliza mediante oxidación dependiente del citocromo P450 (CYP) y posterior conjugación con glutatión, a varios metabolitos de Fase II.

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos revelan que la vía enzimática puede ser inhibida por los inhibidores del CYP 2D6 (y 3A4), quinidina, ketoconazol y gestodeno. Así pues, el CYP 2D6 y 3A4 están implicados en la vía metabólica que es responsable de la eliminación de una fracción inferior de la dosis. Incluso a concentraciones supraterapéuticas, el bromuro de tiotropio no inhibe el citocromo CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A en microsomas hepáticos humanos.

Eliminación

La vida efectiva de tiotropio en pacientes con EPOC oscila entre 27 y 45 h. El aclaramiento total fue de 880 ml/min después de la administración de una dosis intravenosa a voluntarios jóvenes sanos. El tiotropio administrado intravenosamente se excreta inalterado principalmente en la orina (74%). Después de la inhalación del polvo seco por pacientes con EPOC hasta el estado estacionario, la excreción urinaria es del 7% (1,3 µg) del fármaco inalterado durante 24 horas, permaneciendo el resto del fármaco sin absorber en el intestino, eliminándose por las heces. El aclaramiento renal de tiotropio es superior al aclaramiento de creatinina, indicando la existencia de una secreción a la orina. Después de una inhalación una vez al día por pacientes con EPOC en tratamiento crónico, se alcanzó el estado de equilibrio farmacocinético al cabo del día 7, sin que se produjera una acumulación posterior.

Linealidad/ No linealidad

El tiotropio muestra una farmacocinética lineal en el intervalo terapéutico independientemente de la formulación.

Pacientes de edad avanzada: Tal como era de esperar para todos los fármacos excretados predominantemente por vía renal, una edad más avanzada se asoció a una reducción del aclaramiento renal de tiotropio (de 365 ml/min en pacientes con EPOC < 65 años hasta 271 ml/min en pacientes con EPOC > 65 años). Esto no dio lugar a un correspondiente incremento en la AUC_{0-6,ss} o C_{max,ss}.

Pacientes con insuficiencia renal: Despues de la administración por inhalación una vez al día de tiotropio hasta el estado de equilibrio en pacientes con EPOC, la insuficiencia renal leve (CL_{CR} 50-80 ml/min) resultó en un ligero aumento del AUC_{0-6,ss} (entre 1,8-30% más alto) y valores similares de C_{max,ss} comparado con pacientes con función renal normal (CL_{CR} > 80 ml/min).

En los pacientes con EPOC y con una insuficiencia renal de moderada a grave (CL_{CR} < 50 ml/min), la administración intravenosa de tiotropio resultó en el doble de la exposición total (82% más alto de la AUC_{0-4h} y 52% más alto de C_{max}) comparado con pacientes con EPOC con función renal normal, lo que fue confirmado por las concentraciones plasmáticas después de la inhalación del polvo seco.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se espera que la insuficiencia hepática tenga ninguna influencia importante sobre la farmacocinética de tiotropio. El tiotropio se aclara predominantemente por eliminación renal (un 74% en los voluntarios jóvenes sanos) y por una fragmentación simple, no enzimática del éster a productos farmacológicamente inactivos.

Pacientes japoneses con EPOC: En ensayos comparativos cruzados, las concentraciones plasmáticas pico medias 10 minutos tras la dosificación en el estadio estacionario fueron del 20% al 70% superiores en los pacientes con EPOC japoneses que en los caucásicos tras la inhalación de tiotropio, pero no hubo signos de mayor mortalidad o riesgo cardíaco en los pacientes japoneses en comparación con los pacientes caucásicos. Hay datos farmacocinéticos insuficientes de otras etnias o razas.

Pacientes pediátricos: Ver sección 4.2.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

No existe relación directa entre la farmacocinética y la farmacodinamia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Muchos de los efectos observados en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad para la reproducción podrían explicarse por las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio. En animales normalmente se observó una reducción del consumo de alimentos, inhibición del aumento de peso corporal, sequedad de boca y nariz, reducción del lagrimeo y la salivación, midriasis y aumento de la frecuencia cardiaca. Otros efectos relevantes observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron: irritación leve del tracto respiratorio en ratas y ratones, puesta de manifiesto por aparición de rinitis y cambios en el epitelio de la cavidad nasal y la laringe, y prostatitis junto con depósitos de proteínas y litiasis de la vejiga en ratas.

Los efectos nocivos sobre la gravidez, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal únicamente se pudieron demostrar en los niveles de dosis tóxicas para las madres. El bromuro de tiotropio no fue teratogénico en ratas ni conejos. En un estudio general de reproducción y fertilidad en ratas, no hubo ninguna indicación de ningún efecto adverso sobre la fertilidad o el apareamiento de los progenitores tratados o de sus crías a ninguna dosis.

Los cambios respiratorios (irritación) y urogenitales (prostatitis) y la toxicidad sobre la reproducción, fueron observados con la exposición local o sistémica a dosis cinco veces superiores a la dosis terapéutica. Los estudios sobre genotoxicidad y potencial carcinogénico no mostraron un peligro especial para el ser humano.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (que contiene proteína de la leche de vaca).

Cápsula compuesta de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), también denominada Hipromelosa.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses

Tras la primera apertura: 30 días (frasco de 15 cápsulas) o 60 días (frasco de 30 cápsulas).

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco perfectamente cerrado. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No refrigerar o congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón en rosca de polipropileno (PP) y anillo de seguridad de polietileno (PE) con cápsula desecante de polietileno de baja densidad (LDPE) que contiene gel de sílice. Cada frasco contiene 15 o 30 cápsulas, disponible en un envase con un inhalador Zonda.

El inhalador Zonda es un dispositivo de inhalación de dosis única con un cuerpo y tapa de color verde y un pulsador de color blanco, compuesto de material plástico de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) y acero inoxidable.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
c/ Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B, 1^a Planta
Alcobendas, 28108 Madrid
(España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gregal 10 microgramos/dosis liberada polvo para inhalación (cápsula dura): 80980

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021