

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tovanor Breezhaler 44 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 63 microgramos de bromuro de glicopirronio equivalente a 50 microgramos de glicopirronio

Cada dosis liberada (la dosis que libera la boquilla del inhalador) contiene 55 microgramos de bromuro de glicopirronio equivalentes a 44 microgramos de glicopirronio.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 23,6 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, cápsula dura (polvo para inhalación).

Cápsulas transparentes de color naranja que contienen un polvo blanco, con el código del producto «GPL50» impreso en negro por encima de una línea negra y el logo de la compañía (T) impreso en negro por debajo de la misma.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tovanor Breezhaler está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula una vez al día, utilizando el inhalador de Tovanor Breezhaler.

Se recomienda que Tovanor Breezhaler se administre a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis, la próxima dosis debe administrarse tan pronto como sea posible. Se debe indicar a los pacientes que no se administren más de una dosis al día.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

Tovanor Breezhaler puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes de edad avanzada (a partir de 75 años de edad) (ver sección 4.8).

Insuficiencia renal

Tovanor Breezhaler puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal que requieren diálisis, Tovanor Breezhaler debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial ya que la exposición sistémica a glicopirronio puede aumentar en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. El glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, por lo tanto no se espera un aumento importante de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

El uso de Tovanor Breezhaler en la población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación de EPOC no es relevante.

Forma de administración

Para vía inhalatoria exclusivamente.

Las cápsulas deben administrarse únicamente con la ayuda del inhalador de Tovanor Breezhaler (ver sección 6.6).

Las cápsulas se deben extraer del blíster sólo inmediatamente antes de su uso.

Las cápsulas no deben tragarse.

Se debe instruir a los pacientes sobre cómo administrar el medicamento correctamente. A los pacientes que no presenten mejoría en la respiración se les debe preguntar si están tragando el medicamento en lugar de inhalándolo.

Para consultar las instrucciones de uso del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No para uso agudo

Tovanor Breezhaler está indicado para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día y no está indicado para el tratamiento inicial de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata tras la administración de Tovanor Breezhaler. Si se producen signos que sugieran reacciones alérgicas, en particular, angioedema (incluyendo dificultades para respirar o tragar, inflamación de la lengua, labios y cara), urticaria o erupción cutánea, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa.

Broncoespasmo paradójico

No se ha observado broncoespasmo paradójico en los ensayos clínicos realizados con Tovanor Breezhaler. Sin embargo, se ha observado broncoespasmo paradójico con otros tratamientos inhalatorios y puede ser potencialmente mortal. Si esto ocurre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa.

Efecto anticolinérgico

Tovanor Breezhaler debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho agudo y de que deben interrumpir el uso de Tovanor Breezhaler y contactar con su médico inmediatamente si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.

Pacientes con insuficiencia renal grave

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se observó un aumento promedio moderado en la exposición sistémica total (AUC_{last}) de hasta 1,4 veces y de hasta 2,2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal. En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²), incluyendo los de enfermedad renal terminal, que requieren diálisis, Tovanor Breezhaler debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver sección 5.2). Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes por la posible aparición de reacciones adversas.

Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular

Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms para hombres o >470 ms para mujeres) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos, y por lo tanto, la experiencia en este grupo de pacientes es limitada. Tovanor Breezhaler debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

Excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha estudiado la administración concomitante de Tovanor Breezhaler con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, por lo tanto, no está recomendada.

Aunque no se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos, Tovanor Breezhaler se ha utilizado de forma concomitante con otros medicamentos utilizados frecuentemente en el tratamiento de la EPOC, sin evidencia clínica de interacción entre ellos. Estos incluyen broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y esteroides orales e inhalados.

En un ensayo clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transportador de cationes orgánicos, la cual se cree que contribuye a la excreción renal del glicopirronio, incrementó la exposición total (AUC) a glicopirronio en un 22% y disminuyó el aclaramiento renal en un 23%. En base a la magnitud de estos cambios, no se espera una interacción de los fármacos clínicamente relevante cuando el glicopirronio se administra conjuntamente con cimetidina u otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos.

La administración concomitante de glicopirronio e indacaterol inhalado vía oral, un agonista beta₂-adrenérgico, en condiciones de estado estacionario de ambas sustancias activas, no afectó la farmacocinética de ninguno de los medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Tovanor Breezhaler en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El glicopirronio debe utilizarse únicamente durante el embarazo si el beneficio esperado para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de glicopirronio se excreta en la leche materna. Sin embargo, el bromuro de glicopirronio (incluyendo sus metabolitos) se excretó en la leche de ratas lactantes (ver sección 5.3). Únicamente se debe considerar el uso del glicopirronio por mujeres en periodo de lactancia, si el beneficio esperado para la mujer es mayor que cualquier posible riesgo para el lactante (ver sección 5.3).

Fertilidad

Los estudios de reproducción y otros datos en animales no indican ningún problema con respecto a la fertilidad en machos o hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de glicopirronio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente de los anticolinérgicos fue sequedad bucal (2,4%). La mayoría de las notificaciones de sequedad bucal fueron sospechosas de estar relacionadas con el medicamento y fueron leves, sin que ninguna de ellas llegase a ser grave.

El perfil de seguridad está además caracterizado por otros síntomas relacionados con los efectos anticolinérgicos, incluyendo signos de retención urinaria, los cuales fueron poco frecuentes. También se observaron efectos gastrointestinales incluyendo gastroenteritis y dispepsia. Las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local incluyeron irritación de garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos pivotaes de Fase III de 6 y 12 meses de duración se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, incluyendo primero las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas

Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Rinofaringitis ¹⁾	Frecuente
Rinitis	Poco frecuente
Cistitis	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
Angioedema ²⁾	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hiperglucemia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea ³⁾	Frecuente
Hipoestesia	Poco frecuente

Trastornos cardiacos	
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Palpitaciones	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Congestión sinusal	Poco frecuente
Tos productiva	Poco frecuente
Irritación de garganta	Poco frecuente
Epistaxis	Poco frecuente
Disfonía ²⁾	Poco frecuente
Broncoespasmo paradójico ²⁾	No conocida
Trastornos gastrointestinales	
Sequedad bucal	Frecuente
Gastroenteritis	Frecuente
Náuseas ²⁾	Poco frecuente
Vómitos ^{1) 2)}	Poco frecuente
Dispepsia	Poco frecuente
Caries dental	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción cutánea	Poco frecuente
Prurito ²⁾	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor musculoesquelético ^{1) 2)}	Frecuente
Dolor en las extremidades	Poco frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Infección del tracto urinario ³⁾	Frecuente
Disuria	Poco frecuente
Retención urinaria	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Fatiga	Poco frecuente
Astenia	Poco frecuente

1) Más frecuente para glicopirronio que para placebo en la base de datos de 12 meses únicamente

2) Las notificaciones provienen de la experiencia de comercialización postautorización en asociación con el uso de Tovanor Breezhaler. Fueron notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, por lo que no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Por lo tanto, la frecuencia se calculó a través de la experiencia en ensayos clínicos.

3) Observado más frecuentemente para glicopirronio que para placebo en pacientes de edad avanzada >75 años únicamente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En la base de datos que reúne los datos de 6 meses, se recogen las reacciones adversas y frecuencias para Tovanor Breezhaler y placebo, que fueron del 2,2% versus 1,1% para sequedad bucal, del 1,0% versus 0,8% para insomnio y del 1,4% versus 0,9% para gastroenteritis, respectivamente.

La sequedad bucal se notificó principalmente durante las 4 primeras semanas de tratamiento con una duración media de cuatro semanas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en el 40% de los casos los síntomas continuaron durante el periodo completo de 6 meses. No se notificaron nuevos casos de sequedad bucal en los meses 7-12.

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

Dosis elevadas de glicopirronio pueden conducir a signos y síntomas anticolinérgicos para los cuales puede estar indicado un tratamiento sintomático.

No es probable que se produzca intoxicación aguda por la ingestión oral involuntaria de las cápsulas de Tovanor Breezhaler debido a que la biodisponibilidad oral es reducida (5% aproximadamente).

La concentración plasmática máxima y la exposición sistémica total tras la administración intravenosa de 150 microgramos de bromuro de glicopirronio (equivalente a 120 microgramos de glicopirronio) a voluntarios sanos, fueron unas 50 y 6 veces mayores, respectivamente, que las obtenidas en el estado estacionario con la dosis recomendada (44 microgramos una vez al día) de Tovanor Breezhaler y fueron bien toleradas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos contra alteraciones obstructivas de las vías respiratorias, anticolinérgicos, código ATC: R03BB06

Mecanismo de acción

Glicopirronio es un antagonista de los receptores muscarínicos (anticolinérgico) de larga duración administrado por vía inhalatoria una vez al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la EPOC. Los nervios parasimpáticos constituyen la vía neural broncoconstrictora principal de las vías respiratorias, y el tono colinérgico es el componente reversible clave de la obstrucción del flujo de aire en la EPOC. El glicopirronio actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias, produciendo la dilatación de estas últimas.

El bromuro de glicopirronio es un antagonista de alta afinidad por el receptor muscarínico. Estudios de unión de radioligandos han demostrado una selectividad superior a 4 veces para los receptores humanos M3 que para los receptores humanos M2. Tiene un inicio de acción rápido, demostrado en los ensayos clínicos, por los parámetros cinéticos observados de asociación/disociación de los receptores y el inicio de acción tras la inhalación.

La larga duración de la acción se puede atribuir parcialmente a las concentraciones sostenidas del principio activo en los pulmones tal y como se refleja por la semivida de eliminación terminal prolongada del glicopirronio tras la inhalación mediante el inhalador de Tovanor Breezhaler en contraste con la semivida tras la administración intravenosa (ver sección 5.2).

Efectos farmacodinámicos

El programa de desarrollo clínico de fase III incluyó dos ensayos de fase III: un ensayo de 6 meses controlado con placebo y un ensayo de 12 meses controlado con placebo y fármaco activo (tiotropio, abierto, 18 microgramos una vez al día), ambos en pacientes con diagnóstico clínico de EPOC

moderado a grave.

Efectos sobre la función pulmonar

La administración de 44 microgramos de Tovanor Breezhaler una vez al día proporcionó una mejora constante estadísticamente significativa de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo, FEV₁, capacidad vital forzada, FVC, y capacidad inspiratoria, CI) en varios ensayos clínicos. En los ensayos de fase III, los efectos broncodilatadores se observaron a los 5 minutos después de la primera dosis y se mantuvieron durante el intervalo de dosis de 24 horas desde la primera dosis. No hubo atenuación del efecto broncodilatador a lo largo del tiempo en los ensayos de 6 y 12 meses. La magnitud del efecto fue dependiente del grado de reversibilidad de la limitación del flujo de aire en el periodo basal (analizado mediante la administración de un broncodilatador antagonista muscarínico de corta duración): los pacientes con el grado más bajo de reversibilidad en el periodo basal (<5%) generalmente exhibieron una respuesta broncodilatadora más baja que los pacientes con un mayor grado de reversibilidad en el periodo basal (≥5%). A las 12 semanas (variable principal), Tovanor Breezhaler incrementó el FEV₁ valle en 72 ml en pacientes con el grado más bajo de reversibilidad (<5%) y en 113 ml en aquellos pacientes con el grado más alto de reversibilidad en el periodo basal (≥5%) comparado con placebo (ambos p<0,05).

En el ensayo de 6 meses, Tovanor Breezhaler incrementó el FEV₁ tras la primera dosis con una mejora de 93 ml a los 5 minutos y de 144 ml a los 15 minutos de la dosis comparado con placebo (ambos p<0,001). En el ensayo de 12 meses, las mejoras fueron de 87 ml a los 5 minutos y de 143 ml a los 15 minutos (ambos p<0,001). En el ensayo de 12 meses, Tovanor Breezhaler produjo mejoras estadísticamente significativas en el FEV₁ comparado con tiotropio en las primeras 4 horas después de la dosis en el día 1 y a la semana 26, y valores numéricamente superiores para el FEV₁ en las primeras 4 horas tras la dosis en comparación con tiotropio a las semanas 12 y 52.

Los valores del FEV₁ al final del intervalo de dosis (24 h tras la dosis) fueron similares entre la primera dosis y los observados después de 1 año de dosificación. A las 12 semanas (objetivo primario), Tovanor Breezhaler incrementó el FEV₁ valle en 108 ml en el ensayo de 6 meses y en 97 ml en el ensayo de 12 meses comparado con placebo (ambos p<0,001). En el ensayo de 12 meses, la mejora versus placebo para tiotropio fue de 83 ml (p<0,001).

Resultados relacionados con sintomatología

Tovanor Breezhaler administrado a la dosis de 44 microgramos una vez al día redujo de forma estadísticamente significativa la dificultad para respirar valorada mediante el Índice Transicional de Disnea (ITD). En un análisis conjunto de los ensayos pivotaes a 6 y 12 meses, un porcentaje estadísticamente significativo alto de pacientes que recibieron Tovanor Breezhaler respondió con 1 punto o más de mejora en la puntuación focal del ITD a la semana 26 comparado con placebo (58,4% y 46,4% respectivamente, p<0,001). Estos hallazgos fueron similares a los observados en pacientes que recibieron tiotropio, 53,4% de los cuales respondieron con 1 punto o más de mejora (p=0,009 comparado con placebo).

Tovanor Breezhaler administrado una vez al día también mostró un efecto estadísticamente significativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud determinada mediante el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ). Un análisis conjunto de los ensayos pivotaes a 6 y 12 meses reveló un porcentaje estadísticamente significativo alto de pacientes que recibiendo Tovanor Breezhaler respondieron con 4 puntos o más de mejora en el SGRQ comparado con placebo a la semana 26 (57,8% y 47,6% respectivamente, p<0,001). Para pacientes que recibieron tiotropio, un 61,0% respondió con 4 puntos o más de mejora en el SGRQ (p=0,004 comparado con placebo).

Reducción de las exacerbaciones de la EPOC

Los datos de exacerbaciones de la EPOC se recopilaron de los estudios pivotaes de 6 y 12 meses. En ambos estudios, se redujo el porcentaje de pacientes que experimentaron una exacerbación moderada o grave (definida por la necesidad de tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos u hospitalización). En el estudio de 6 meses, el porcentaje de pacientes que experimentaron una exacerbación moderada o grave fue del 17,5% para Tovanor Breezhaler y del 24,2% para placebo (Tasa de riesgo: 0,69, p=0,023), y en el estudio de 12 meses fue del 32,8% para Tovanor Breezhaler y

del 40,2% para placebo (Tasa de riesgo: 0,66, $p=0,001$). En un análisis conjunto de los 6 primeros meses de tratamiento en los ensayos a 6 y 12 meses, comparado con placebo Tovanor Breezhaler prolongó de forma estadísticamente significativa el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave y redujo la tasa de exacerbaciones de la EPOC moderadas o graves (0,53 exacerbaciones/año versus 0,77 exacerbaciones /año, $p<0,001$). El análisis conjunto también mostró menos pacientes tratados con Tovanor Breezhaler que con placebo que experimentaron una exacerbación que requiriese hospitalización (1,7% versus 4,2%, $p=0,003$).

Otros efectos

Tovanor Breezhaler una vez al día redujo de forma estadísticamente significativa el uso de medicación de rescate (salbutamol) en 0,46 pulsaciones al día ($p=0,005$) a lo largo de 26 semanas y en 0,37 pulsaciones al día ($p=0,039$) a lo largo de 52 semanas, comparado con placebo para los estudios de 6 y 12 meses, respectivamente.

En un ensayo de 3 semanas en el que se evaluó la tolerancia al ejercicio mediante un cicloergómetro con una carga de trabajo submáxima (80%) (prueba de tolerancia al ejercicio submáxima), Tovanor Breezhaler, administrado por la mañana, redujo la hiperinsuflación dinámica y la mejora en la duración de tiempo de ejercicio pudo mantenerse desde la primera dosis en adelante. En el primer día de tratamiento, la capacidad inspiratoria durante el ejercicio mejoró en 230 ml y el tiempo de resistencia al ejercicio mejoró en 43 segundos (un incremento del 10%) comparado con placebo. Después de tres semanas de tratamiento la mejora en la capacidad inspiratoria con Tovanor Breezhaler fue similar a la del primer día (200 ml), sin embargo, el tiempo de resistencia al ejercicio se incrementó en 89 segundos (un incremento del 21%) comparado con placebo. Se observó que Tovanor Breezhaler disminuía la disnea y el malestar en las piernas con el ejercicio medido utilizando la escala de Borg. Tovanor Breezhaler también redujo la disnea en el descanso determinada usando el Índice Transicional de Disnea.

Efectos farmacodinámicos secundarios

No se observaron cambios en la frecuencia cardíaca media o intervalo QTc con Tovanor Breezhaler a dosis de hasta 176 microgramos en pacientes con EPOC. En un estudio completo de QT en 73 voluntarios sanos, la administración de una única dosis inhalada de glicopirronio de 352 microgramos (8 veces la dosis terapéutica) no produjo prolongación del intervalo QTc y redujo ligeramente la frecuencia cardíaca (efecto máximo -5,9 lpm; efecto promedio durante 24 horas -2,8 lpm) cuando se comparó con placebo. Se investigó en sujetos sanos jóvenes el efecto sobre la frecuencia cardíaca y el intervalo QTc de 150 microgramos de bromuro de glicopirronio (equivalente a 120 microgramos de glicopirronio) administrados vía intravenosa. Se alcanzaron concentraciones máximas (C_{max}) unas 50 veces superiores a las obtenidas tras la inhalación de 44 microgramos de glicopirronio en estado estacionario sin que se observara taquicardia o prolongación del QTc. Se observó una ligera reducción de la frecuencia cardíaca (diferencia media durante 24 h -2 lpm comparado con placebo), que es un efecto conocido de bajas exposiciones a medicamentos anticolinérgicos en sujetos sanos jóvenes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tovanor Breezhaler en todos los grupos de la población pediátrica en EPOC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la inhalación oral con el inhalador de Tovanor Breezhaler, el glicopirronio se absorbió rápidamente y alcanzó niveles plasmáticos máximos a los 5 minutos después de la dosis.

Se estimó que la biodisponibilidad absoluta del glicopirronio inhalado vía Tovanor Breezhaler era aproximadamente del 45% de la dosis liberada. Alrededor del 90% de la exposición sistémica tras la inhalación es debida a absorción pulmonar y el 10% es debido a absorción gastrointestinal.

En pacientes con EPOC, el estado estacionario farmacocinético del glicopirronio se alcanzó en el plazo de una semana después de iniciar el tratamiento. Los promedios en estado estacionario de las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del glicopirronio, para un régimen de dosis de 44 microgramos una vez al día, fueron de 166 picogramos/ml y 8 picogramos/ml, respectivamente. La exposición a glicopirronio en estado estacionario (AUC en el intervalo de dosis de 24 horas) fue aproximadamente de 1,4 a 1,7 veces más elevada que la observada después de la primera dosis.

Distribución

Después de la dosis intravenosa, el volumen de distribución del glicopirronio en estado estacionario fue de 83 litros y en la fase terminal de 376 litros. El volumen de distribución aparente en la fase terminal tras la inhalación fue casi 20 veces mayor, reflejando una eliminación mucho más lenta después de la inhalación. La unión del glicopirronio a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 38% al 41% a concentraciones de 1 a 10 nanogramos/ml.

Biotransformación

Los estudios de metabolismo *in vitro* mostraron vías metabólicas concordantes para el bromuro de glicopirronio entre animales y humanos. Se observó hidroxilación dando como resultado una variedad de metabolitos mono y bihidroxilados e hidrólisis directa dando como resultado la formación de un derivado ácido carboxílico (M9). *In vivo*, el M9 se formó a partir de la fracción de dosis tragada del bromuro de glicopirronio inhalado. Se encontraron en orina de humanos conjugados glucuronido y/o sulfato de glicopirronio después de la inhalación repetida, sumando aproximadamente el 3% de la dosis.

Múltiples isoenzimas CYP contribuyen a la biotransformación oxidativa del glicopirronio. No es probable que la inhibición o inducción del metabolismo del glicopirronio dé como resultado un cambio relevante en la exposición sistémica a la sustancia activa.

Los estudios de inhibición *in vitro* demostraron que el bromuro de glicopirronio no tiene capacidad relevante para inhibir las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, los transportadores de eflujo MDR1, MRP2 o MXR, y los transportadores de aporte OCT1 u OCT2. Los estudios de inducción enzimática *in vitro* no indicaron que el bromuro de glicopirronio indujese de forma clínicamente relevante a los isoenzimas del citocromo P450, a la enzima UGT1A1 ni a los transportadores MDR1 y MRP2.

Eliminación

Después de la administración intravenosa de bromuro de glicopirronio marcado con [³H] a humanos, la excreción urinaria media de radioactividad en 48 horas representó el 85% de la dosis. En la bilis se encontró un 5% adicional de la dosis.

La eliminación renal del compuesto original representa de un 60 a un 70% aproximadamente del aclaramiento total del glicopirronio disponible sistémicamente, mientras que los procesos de aclaramiento no renales representan de un 30 a un 40% aproximadamente. El aclaramiento biliar contribuye al aclaramiento no renal, sin embargo, se cree que la mayor parte del aclaramiento no renal se debe al metabolismo.

El aclaramiento renal medio del glicopirronio tras la inhalación estuvo entre 17,4 y 24,4 litros/h. La secreción tubular activa contribuye a la eliminación renal del glicopirronio. Hasta el 23% de la dosis liberada se encontró en orina como fármaco original.

Las concentraciones plasmáticas de glicopirronio disminuyen de una forma multifásica. La semivida de eliminación terminal media fue más prolongada después de la inhalación (33 a 57 horas) que después de la administración intravenosa (6,2 horas) y oral (2,8 horas). El patrón de eliminación sugiere una absorción pulmonar sostenida y/o transferencia del glicopirronio a la circulación sistémica 24 horas o más después de la inhalación.

Linealidad/no linealidad

En los pacientes con EPOC, tanto la exposición sistémica como la eliminación urinaria total de glicopirronio en estado estacionario aumentaron de forma prácticamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 44 a 176 microgramos.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en pacientes con EPOC permitió identificar el peso corporal y la edad como factores que contribuían a la variabilidad interpaciente en cuanto a la exposición sistémica. Tovanor Breezhaler 44 microgramos una vez al día puede administrarse de forma segura en todos los grupos de edad y peso.

El sexo, el tabaquismo y el FEV₁ basal carecieron de efectos aparentes sobre la exposición sistémica.

No hubo diferencias importantes en cuanto a la exposición sistémica total (AUC) entre japoneses y caucásicos, tras la inhalación de bromuro de glicopirronio. No se dispone de datos suficientes sobre la farmacocinética en otras etnias o razas.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. El glicopirronio se elimina de la circulación sistémica predominantemente por vía renal. No se espera que una alteración del metabolismo hepático del glicopirronio dé como resultado un aumento clínicamente relevante de la exposición sistémica.

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal altera la exposición sistémica del bromuro de glicopirronio. Se observó un aumento promedio moderado en la exposición sistémica total (AUC_{last}) de hasta 1,4 veces en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y de hasta 2,2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal. Tovanor Breezhaler puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con EPOC e insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²). En pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), incluyendo los pacientes con enfermedad renal terminal que requieren diálisis, Tovanor Breezhaler únicamente debe utilizarse si el beneficio esperado es superior al riesgo potencial (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los efectos atribuibles a las propiedades antagonistas del receptor muscarínico del bromuro de glicopirronio incluyeron aumentos leves a moderados de la frecuencia cardíaca en los perros, opacidad del cristalino en ratas y, cambios reversibles asociados con secreciones glandulares reducidas en ratas y perros. Se observó irritación leve o cambios adaptativos en el tracto respiratorio en las ratas. Todos estos hallazgos se produjeron con exposiciones consideradas superiores a la esperada en humanos.

El glicopirronio no fue teratogénico en ratas o conejos tras la administración por inhalación. La fertilidad y desarrollo pre y postnatal no se vieron afectados en ratas. El bromuro de glicopirronio y sus metabolitos no cruzaron significativamente la barrera placentaria en ratones, conejos y perros preñados. El bromuro de glicopirronio (incluidos sus metabolitos) se excretó en la leche de ratas lactantes y alcanzó concentraciones hasta 10 veces más elevadas en la leche que en la sangre de las progenitoras.

Los estudios de genotoxicidad no mostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico para el bromuro de glicopirronio. Los estudios de carcinogenicidad realizados en ratones transgénicos por vía oral y en ratas por vía inhalatoria no revelaron indicios de carcinogenicidad a exposiciones sistémicas (AUC) de aproximadamente 53 veces más elevadas en ratones y de 75 veces más elevadas en ratas que la dosis máxima recomendada de 44 microgramos una vez al día para humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Se debe desechar cada inhalador una vez que se hayan utilizado todas las cápsulas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Las cápsulas deben conservarse siempre en el blíster original para protegerlas de la humedad. Las cápsulas se deben extraer sólo inmediatamente antes de usar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El inhalador de Tovanor Breezhaler es de dosis única. El cuerpo del inhalador y el capuchón están fabricados con acrilonitrilo butadieno estireno, los pulsadores están fabricados con metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. Las agujas y muelles son de acero inoxidable. Cada tira de blíster contiene 6 o 10 cápsulas duras.

Blíster unidosis perforado de PA/Alu/PVC – Alu

Envases conteniendo 6x1, 10x1, 12x1 o 30x1 cápsulas duras, junto con un inhalador.

Envase múltiple conteniendo 90 (3 envases de 30x1) cápsulas duras y 3 inhaladores.

Envase múltiple conteniendo 96 (4 envases de 24x1) cápsulas duras y 4 inhaladores.

Envase múltiple conteniendo 150 (15 envases de 10x1) cápsulas duras y 15 inhaladores.

Envase múltiple conteniendo 150 (25 envases de 6x1) cápsulas duras y 25 inhaladores.

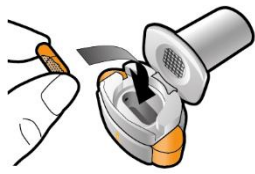
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe utilizarse el inhalador que se proporciona con cada nueva prescripción. Se debe desechar cada inhalador una vez que se hayan utilizado todas las cápsulas.

Instrucciones de uso y manipulación

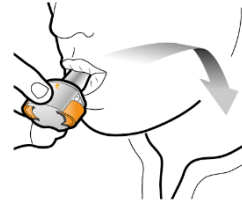
Lea las **Instrucciones de Uso** completas antes de usar Tovanor Breezhaler.



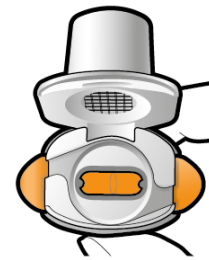
Introducir



Perforar y soltar



Inhalar profundamente



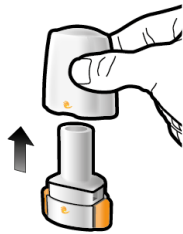
Comprobar que la cápsula esté vacía

1

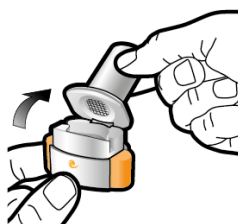
2

3

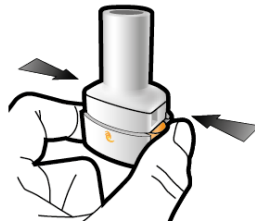
Comprobar



Paso 1a:
Retire el capuchón



Paso 1b:
Abra el inhalador



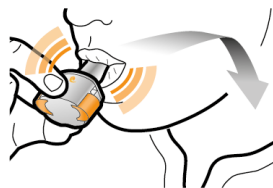
Paso 2a:
Perfore la cápsula una sola vez
Sujete el inhalador en posición vertical. Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. Deberá oír un ruido cuando se perfora la cápsula. Perfore la cápsula sólo una vez.



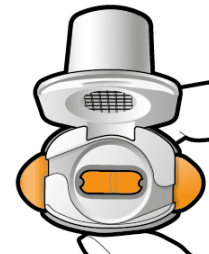
Paso 2b:
Sulte completamente los pulsadores



Paso 3a:
Espire completamente
No sople dentro del inhalador.



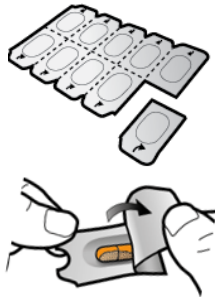
Paso 3b:
Inhale el medicamento profundamente
Sujete el inhalador como se muestra en la figura. Introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios firmemente en torno a ella. No presione los pulsadores.



Comprobar que la cápsula está vacía
Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula.

Si queda polvo en la cápsula:
Cierre el inhalador.
Repita los pasos 3a a 3c.





Paso 1c:
Extraiga la cápsula
 Separe uno de los blísteres de la tira del blíster. Abra el blíster y extraiga una cápsula.
No presione la cápsula a través de la lámina.
No trague la cápsula.

Inspire de forma rápida y tan profundamente como pueda.
 Durante la inhalación oirá un zumbido.
 Puede notar el gusto del medicamento cuando inhale.



Extraiga la cápsula vacía
 Deseche la cápsula vacía en la basura de su casa.

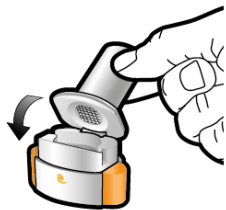
Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.



Paso 3c:
Contenga la respiración
 Contenga la respiración durante 5 segundos.



Paso 1d:
Introduzca la cápsula
 No coloque nunca la cápsula directamente en la boquilla.



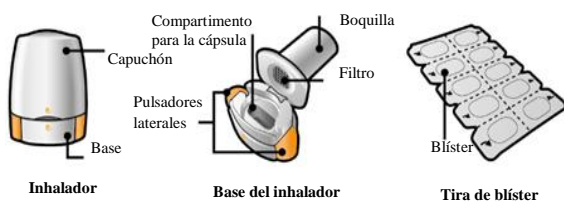
Paso 1e:
Cierre el inhalador

Información importante

- Las cápsulas de **Tovanor Breezhaler** deben conservarse siempre en el blíster y se deben extraer sólo inmediatamente antes de su uso.
- Para extraer la cápsula del blíster no presione la cápsula a través de la lámina.
- No trague la cápsula.
- No use las cápsulas de **Tovanor Breezhaler** con otro inhalador.
- No use el inhalador de **Tovanor Breezhaler** con otro medicamento en cápsulas.
- No coloque nunca la cápsula en su boca ni en la boquilla del inhalador.
- No presione más de una vez los pulsadores laterales.
- No sople en el interior de la boquilla.
- No presione los pulsadores mientras esté inhalando a través de la boquilla.
- No manipule las cápsulas con las manos húmedas.
- No lave nunca su inhalador con agua.

Su envase de Tovanor Breezhaler contiene:

- un inhalador de Tovanor Breezhaler
- una o más tiras de blíster, cada una contiene 6 o 10 cápsulas de Tovanor Breezhaler para utilizar con el inhalador



Preguntas frecuentes

¿Por qué no hizo el inhalador un ruido al inhalar?

La cápsula puede estar atascada en el compartimento. Si esto ocurre, libere la cápsula con cuidado, dando golpecitos en la base del inhalador. Inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 3a a 3c.

¿Qué debo hacer si queda polvo en el interior de la cápsula?

No ha recibido cantidad suficiente de su medicamento. Cierre el inhalador y repita los pasos 3a a 3c.

He tosido después de inhalar, ¿es importante?

Puede ocurrir. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento.

Noto pequeños fragmentos de la cápsula en mi lengua, ¿es importante?

Puede ocurrir. No es perjudicial. La probabilidad de que las cápsulas se fragmenten aumenta si la cápsula se perfora más de una vez.

Limpieza del inhalador

Frote la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio y seco, que no deje pelusa para eliminar cualquier residuo de polvo. Mantenga el inhalador seco. No lave nunca su inhalador con agua.

Eliminación del inhalador después de su uso

Se debe desechar cada inhalador después de que todas las cápsulas se hayan usado. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos e inhaladores que ya no necesita.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/790/001-008

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

Fecha de la primera autorización: 28/septiembre/2012

Fecha de la última renovación: 26/julio/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.