

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Spiriva 18 mikrogramov
inhalačný prášok v tvrdej kapsule

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 22,5 mikrogramov monohydrátu tiotrópium-bromidu, čo zodpovedá 18 mikrogramom tiotrópia.

Podaná dávka (množstvo dávky, ktoré opustí náustok pomôcky HandiHaler) je 10 mikrogramov tiotrópia.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 5,5 milligramov laktózy (ako monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok v tvrdej kapsule.

Svetlozelené tvrdé kapsuly obsahujúce inhalačný prášok s kódom lieku TI 01 a logom firmy vytlačenom na kapsule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Spiriva je indikovaná ako bronchodilatans na udržiavaciu liečbu na zmiernenie príznakov u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tento liek je určený len na inhalačné použitie.

Odporúčaná dávka tiotrópiumbromidu je inhalácia obsahu jednej kapsuly jedenkrát denne vždy v tom istom čase, pomocou pomôcky HandiHaler.

Odporúčaná dávka sa nemá prekročiť.

Spiriva kapsuly sú iba na inhaláciu a nie na perorálne užívanie.

Spiriva kapsuly sa nesmú prehĺtať.

Spiriva kapsuly sa majú inhalovať len s pomôckou HandiHaler.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti môžu používať tiotrópiumbromid podľa odporúčaného dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek môžu používať tiotrópiumbromid podľa odporúčaného dávkovania. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou (klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) pozri časť 4.4 a časť 5.2.

Pacienti s poruchou funkcie pečene môžu používať tiotrópium-bromid podľa odporúčaného dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

CHOCHP

V indikácii uvedenej v časti 4.1 neexistuje náležité použitie u pediatrických pacientov (do 18 rokov).

Cystická fibróza

Bezpečnosť a účinnosť Spirivy u detí a dospelých nie je stanovená. Údaje nie sú dostupné.

Spôsob podávania

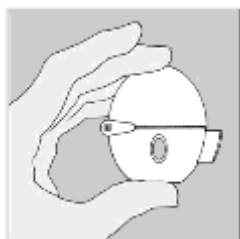
HandiHaler je inhalačná pomôcka špeciálne navrhnutá tak, aby umožnila pacientom inhalovať liečivo nachádzajúce sa v Spiriva kapsulách.

HandiHaler sa nesmie používať na podávanie iných liekov. Je to pomôcka pre jedného pacienta určená na viacnásobné použitie.

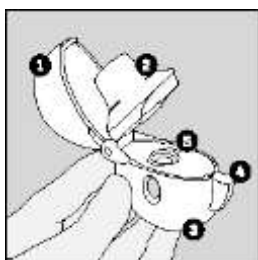
Aby sa zaručilo správne podávanie lieku, lekár alebo iní zdravotnícki pracovníci majú zaškoliť pacienta ako inhalátor používať.

Pokyny na zaobchádzanie a používanie

Pacienti majú pri používaní HandiHalera postupovať podľa nižšie uvedených krokov.



Pozorne sledujte pokyny na používanie lieku Spiriva, ktoré vám dá lekár. Po prvom použití môžete HandiHaler používať na podávanie vášho lieku počas jedného roka.

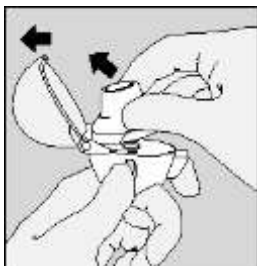


HandiHaler

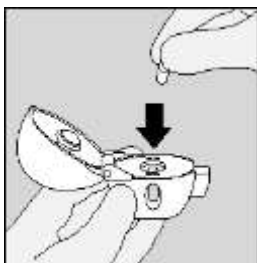
- 1 ochranný uzáver
- 2 náustok
- 3 telo
- 4 tlačidlo na prepichovanie kapsuly
- 5 stredová komora



1. Ochranný uzáver otvoríte tak, že úplne zatlačíte tlačidlo na prepichovanie kapsuly a uvoľníte ho.

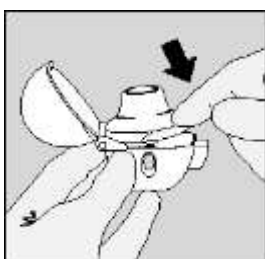


2. Úplne otvorte ochranný uzáver vytiahnutím smerom nahor. Potom otvorte náustok tak, že ho vytiahnete smerom nahor.



3. Vyberte kapsulu Spiriva z blistra (iba tesne pre použitím, pozri zaobchádzanie s blistrom) a vložte ju do stredovej komory (5), ako je to znázornené na obrázku.

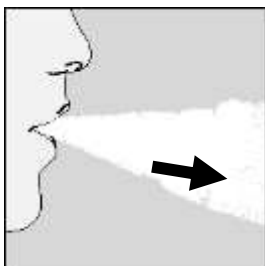
Nie je dôležité, akým smerom je kapsula v komore uložená.



4. Pevne zatvorte náustok, kým nebudete počuť kliknutie. Ochranný uzáver nechajte otvorený.

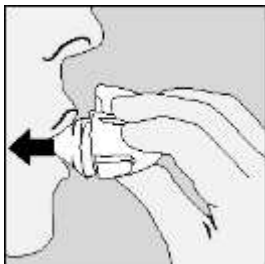


5. HandiHaler pomôcku uchopte tak, aby náustok smeroval nahor a len jedenkrát úplne zatlačte tlačidlo na prepichovanie kapsuly a uvoľnite ho. Tým sa urobia otvory v kapsule a umožnia uvoľnenie liečiva potrebného na vdýchnutie.



6. Úplne vydýchnite.

Dôležité: vždy sa vyvarujte vdýchnutiu do náustka.



7. Vložte si HandiHaler do úst a zovrite pery tesne okolo náustka. Hlavu držte rovno, pomaly a hlboko vdychujte, s takou intenzitou, aby ste počuli alebo cítili kapsulu vibrovať.

Vdychujte až kým nemáte plné pľúca, potom zadržte dych, pokiaľ vládžete a zároveň vytiahnite HandiHaler z úst.

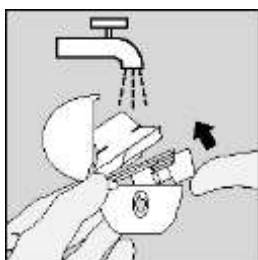
Znovu začnite normálne dýchať.

Opakujte kroky 6 a 7 ešte raz, tým sa kapsula úplne vyprázdni.



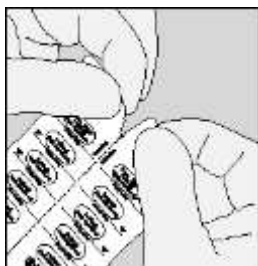
8. Opäť otvorte náustok. Vyklopte použitú kapsulu a vyhod'te ju. Zatvorte náustok a ochranný uzáver na pomôcke HandiHaler.

Čistenie vášho HandiHalera



HandiHaler čistite raz za mesiac. Otvorte ochranný uzáver a náustok. Potom otvorte telo nadvihnutím tlačidla na prepichovanie kapsuly. Opláchnite celý inhalátor teplou vodou tak, aby sa vymyli všetky zvyšky prášku. Vyklopte HandiHaler a dôkladne ho osušte na papierovej utierke a potom nechajte dosušiť na vzduchu. Ochranný kryt, náustok a telo nechajte pritom otvorené. Suší sa na vzduchu 24 hodín, preto Handi Haler vyčistite ihneď po použití, aby bol pripravený na ďalšie použitie. Ak je potrebné, vonkajšiu stranu náustka čistite vlhkou, nie mokrou utierkou.

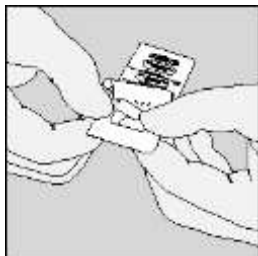
Zaobchádzanie s blistrom



A. Odtrhnite časť blistra pozdĺž perforácie.



B. Stiahnite fóliu (len tesne pred použitím) pomocou uška, až kým nie je úplne vidieť jedna kapsula. V prípade, že je aj ďalšia kapsula náhodne vystavená vzduchu, musí sa znehodnotiť.



C. Kapsulu vyberte.

Spiriva kapsuly obsahujú iba malé množstvo prášku, teda kapsula je len čiastočne naplnená.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na tiotrópium-bromid alebo na atropín alebo jeho deriváty, napr. ipratrópium alebo oxitrópium alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tiotrópium-bromid, ako raz denne dávkované udržiavacie bronchodilatancium, sa nemá používať na úvodnú liečbu akútnych záchvatov bronchospazmu, t.j. ako záchranná liečba.

Po podaní inhalačného prášku tiotrópium-bromidu sa môžu vyskytnúť okamžité reakcie precitlivenosti.

Pre jeho anticholinergickú aktivitu sa má tiotrópium-bromid používať s opatrnosťou u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom, hyperpláziou prostaty alebo obštrukciou hrdla močového mechúra. (pozri časť 4.8)

Lieky na inhaláciu môžu spôsobiť inhaláciou indukovaný bronchospazmus.

Tiotrópium sa má používať s opatrnosťou u pacientov s nedávno prekonaným infarktom myokardu < 6 mesiacov; s akoukoľvek nestabilnou alebo život ohrozujúcou srdcovou arytmiou alebo srdcovou arytmiou vyžadujúcou zákrok alebo zmenu liekov za posledný rok; s hospitalizáciou pre zlyhanie srdca (trieda II alebo IV podľa NYHA) v poslednom roku. Títo pacienti boli z klinických štúdií vylúčení a uvedené stavy môže ovplyvniť anticholinergický mechanizmus účinku.

Keďže pri znížených obličkových funkciách stúpa plazmatická koncentrácia, u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu \leq ako 50 ml/min) sa tiotrópium-bromid podáva len ak očakávaný prínos prevyšuje potenciálne riziko. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú dlhodobé skúsenosti (pozri časť 5.2).

Pacienti si majú dávať pozor, aby im roztok nevnikol do očí. Majú byť poučení, že to môže spôsobiť precipitáciu alebo zhoršenie glaukómu s úzkym uhlom, bolesť alebo nepohodu v očiach, prechodné rozmazané videnie, videnie kruhov alebo farebných obrazcov v súvislosti s červenými očami z konjunktiválnej kongescie a korneálneho edému. Ak sa objaví ktorákoľvek kombinácia týchto očných príznakov, pacienti majú prestať užívať tiotrópium-bromid a okamžite to konzultovať so špecialistom.

Sucho v ústach, ktoré bolo zaznamenané pri anticholinergickej liečbe, môže pri dlhodobom používaní viesť k zubnému kazu.

Tiotrópium-bromid sa nemá užívať častejšie než jedenkrát denne (pozri časť 4.9).

Kapsuly Spirivy obsahujú 5,5 mg monohydrátu laktózy. Toto množstvo bežne nespôsobuje problémy u pacientov s neznášanlivosťou laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. Pomocná látka monohydrát laktózy môže obsahovať malé množstvo mliečnych proteínov, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aj keď sa nevykonali žiadne formálne štúdie interakcií liečiv, inhalačný prášok tiotrópium-bromidu sa používa súbežne s inými liekmi bez klinických dôkazov liekových interakcií. Sem patria sympatomimetické bronchodilatátory, metylxantíny, perorálne alebo inhalačné steroidy, ktoré sa vo všeobecnosti používajú na liečbu CHOCHP.

Nezistilo sa, že užívanie LABA alebo ICS zmenilo expozíciu tiotropia.

Súbežné podávanie tiotrópium-bromidu s inými liekmi obsahujúcimi anticholinergiká sa neskúmalo, preto sa neodporúča.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O používaní tiotrópie u tehotných žien je veľmi obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitou v klinicky relevantných dávkach (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa neodporúča používať Spirivu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tiotrópium-bromid vylučuje do ľudského materského mlieka. Napriek štúdiám na hlodavcoch, ktoré ukázali, že tiotrópium-bromid sa vylučuje do materského mlieka len v malých množstvách, sa použitie Spirivy počas dojčenia neodporúča. Tiotrópium-bromid je dlhodobo pôsobiaca látka. Rozhodnutie o tom, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu Spirivou sa má urobiť po zohľadnení prospechu dojčenia pre dieťa a prospechu liečby Spirivou pre ženu.

Fertilita

Pre tiotrópium nie sú dostupné klinické údaje o fertilitate. Predklinická štúdia vykonaná s tiotrópiom nepotvrdila žiadne známky nežiaduceho účinku na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Výskyt závratov, neostrého videnia alebo bolesti hlavy môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Mnohé z uvedených nežiaducich účinkov môžu byť pripísané anticholinergickým vlastnostiam Spirivy.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Frekvencie pridelované nežiaducim účinkom uvedeným nižšie vychádzajú z približnej miery výskytu nežiaducich reakcií lieku (t.j. udalostí pripisovaných tiotropiu), pozorovaných v skupine s tiotropiom (9 647 pacientov), získaných z 28 súhrnných placebom kontrolovaných klinických štúdií s trvaním liečby od štyroch týždňov do štyroch rokov.

Frekvencia je definovaná pomocou nasledovnej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme *(nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov/Preferované pomenovanie podľa MedDRA	Frekvencia
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	
Dehydratácia	neznáme
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závrat	menej časté

Bolest' hlavy	menej časté
Poruchy chuti	menej časté
Insomnia	zriedkavé
<u>Poruchy oka</u>	
Rozmazané videnie	menej časté
Glaukóm	zriedkavé
Zvýšený vnútroočný tlak	zriedkavé
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>	
Atriálna fibrilácia	menej časté
Supraventrikulárna tachykardia	zriedkavé
Tachykardia	zriedkavé
Palpitácie	zriedkavé
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>	
Faryngitída	menej časté
Dysfónia	menej časté
Kašeľ	menej časté
Bronchospazmus	zriedkavé
Epistaxa	zriedkavé
Laryngitída	zriedkavé
Sínusitída	zriedkavé
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
Sucho v ústach	časté
Gastroezofageálny reflux	menej časté
Zápcha	menej časté
Orofaryngeálna kandidóza	menej časté
Intestinálne obštrukcie, vrátane paralytického ilea	zriedkavé
Gingivitída	zriedkavé
Glositída	zriedkavé
Dysfágia	zriedkavé
Stomatitída	zriedkavé
Nauzea	zriedkavé
Zubný kaz	neznáme
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>	
<u>Poruchy imunitného systému</u>	
Vyrážka	menej časté
Žihľavka	zriedkavé
Svrbenie	zriedkavé
Precitlivenosť (vrátane okamžitých reakcií)	zriedkavé
Angioedém	zriedkavé
Anafylaktická reakcia	neznáme
Infekcia kože, vred na koži	neznáme
Suchá koža	neznáme
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>	
Opuch kĺbov	neznáme

<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>	
Dysúria	menej časté
Retencia moču	menej časté
Infekcie močových ciest	zriedkavé

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V kontrolovaných klinických štúdiách boli často pozorované anticholinergické nežiaduce účinky, ako je sucho v ústach, ktoré sa vyskytlo približne u 4 % pacientov.

V 28 klinických štúdiách viedlo sucho v ústach k prerušeniu liečby u 18 z 9 647 pacientov liečených tiotropiom (0,2 %).

Závažné nežiaduce účinky súvisiace s anticholinergickými účinkami, zahŕňali glaukóm, obstipáciu a intestinálnu obštrukciu vrátane paralytického ilea a retencie moču.

Ďalšia osobitná skupina pacientov

So stúpajúcim vekom sa môže zvýšiť výskyt anticholinergických účinkov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Vysoké dávky tiotropium-bromidu môžu viesť k anticholinergickým prejavom a príznakom.

U zdravých dobrovoľníkov sa však nevyskytol žiadny nežiaduci systémový anticholinergický účinok po jednorazovej inhalačnej dávke do 340 mikrogramov tiotropium-bromidu. Navyše sa u zdravých dobrovoľníkov nepozorovali žiadne relevantné nežiaduce účinky, okrem sucha v ústach po 7-dňovej liečbe pri dávkovaní do 170 mikrogramov tiotropium-bromidu. V štúdiách s opakovaným podávaním sa u pacientov s CHOCHP s maximálnou dennou dávkou 43 mikrogramov tiotropium-bromidu dlhšie ako štyri týždne, nepozorovali žiadne významné nežiaduce účinky.

Akútna intoxikácia neúmyselným perorálnym užitím kapsúl tiotropium-bromidu je nepravdepodobná z dôvodu nízkej biologickej dostupnosti po perorálnom užití.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné inhalačné antiastmatiká, anticholinergiká

ATC kód: R03BB04

Spôsob účinku

Tiotropium-bromid je dlhodobopôsobiaci špecifický antagonist muskarínových receptorov, v klinickej medicíne často nazývaný anticholinergikum. Väzbou na muskarínové receptory hladkého svalstva bronchov tiotropium-bromid inhibuje cholinergické (bronchokonstrikčné) účinky acetylcholínu, uvoľneného z parasimpatikových nervových zakončení. Má podobnú afinitu k subtypom muskarínových receptorov $M_1 - M_5$. V dýchacích cestách tiotropium-bromid kompetitívne a reverzibilne antagonizuje M_3 receptory, čo má za následok relaxáciu. Účinok je závislý od dávky a trvá dlhšie než 24 hodín. Dlhotrvajúci účinok je spôsobený pravdepodobne veľmi pomalou disociáciou z M_3 receptorov a má preukázateľne významne dlhší polčas disociácie než ipratropium.

Tiotrópium-bromid, ako N-kvartérne anticholinergikum je topicky (broncho-) selektívny pri inhalačnom podávaní, čím je daný akceptovateľný terapeutický rozsah, predtým, ako sa prejavia systémové anticholinergické účinky.

Farmakodynamické účinky

Bronchodilatácia je prevažne lokálna (v dýchacích cestách), nie systémová.

Uvoľňovanie z receptorov M₂ je rýchlejšie ako z receptorov M₃, z čoho sa vo funkčných *in vitro* štúdiách vyvodila receptorová selektivita (pri kinetickej kontrole) k subtypu M₃ oproti subtypu M₂. Klinickým korelátom vysokej účinnosti a pomalého uvoľňovania je významná dlhodobá bronchodilatácia u pacientov s CHOCHP.

Elektrofyziológia srdca

Elektrofyziológia: V štúdiu zameranej na QT interval, zahŕňajúcej 53 zdravých dobrovoľníkov nevedlo podávanie Spirivy v dávke 18 mikrogramov a 54 mikrogramov (t.j. trojnásobok terapeutickú dávku) počas 12 dní k významnému predĺženiu QT intervalu na EKG.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinický vývojový program pozostával zo štyroch jednoročných a dvoch šesťmesačných randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií s 2663 pacientmi (1308 užívalo tiotrópium-bromid). Jednoročný program pozostával z dvoch placebom kontrolovaných štúdií a dvoch štúdií s aktívnou kontrolou (ipratrópium). Obidve šesťmesačné štúdie boli kontrolované salmeterolom a placebom. Tieto štúdie zahŕňali hodnotenie pľúcnych funkcií a ukazovateľa zdravotného stavu, ako je dyspnoe, exacerbácie a kvalita života v súvislosti so zdravotným stavom.

Účinky na pľúcne funkcie

Podávanie tiotrópium-bromidu jedenkrát denne počas 30 minút po podaní prvej dávky prinieslo významné zlepšenie pľúcnych funkcií (forsirovaný expiračný objem počas prvej sekundy - FEV₁ a forsirovaná vitálna kapacita FVC) trvajúce 24 hodín. Farmakodynamicky rovnovážny stav sa dosiahol počas prvého týždňa s prevažujúcou bronchodilatáciou na tretí deň. Podľa záznamov v patientskych denníkoch sa ukázalo, že tiotrópium-bromid významne zlepšuje rannú a večernú PEFr (peak expiratory flow rate, vrcholová výdychová rýchlosť). Bronchodilatačný účinok tiotrópium-bromidu sa pozoroval počas jedného roka podávania bez znakov vzniku tolerance.

Randomizovaná placebom kontrolovaná klinická štúdia so 105 pacientmi s CHOCHP potvrdila zachovanie bronchodilatácie počas 24 hodinového dávkovacieho intervalu v porovnaní s placebom bez ohľadu na to, či sa liek použil ráno alebo večer.

Klinické štúdie (do 12 mesiacov):

Dyspnoe, tolerancia fyzickej záťaže

Tiotrópium-bromid významne zlepšil dyspnoe (hodnotenú použitím indexu Transition Dyspnoea Index). Toto zlepšenie sa udržalo počas celého obdobia liečby.

Dopad zlepšenia dyspnoe na toleranciu fyzickej záťaže sa skúmal v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách so 433 pacientmi so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP. V týchto štúdiách, počas bicyklovej ergometrie, šesť týždňová liečba Spirivou výrazne predĺžila symptómom limitovaný čas tolerance fyzickej záťaže o 19,7 % (štúdia A) a o 28,3 % (štúdia B) na 75 % maximálnej funkčnej kapacity v porovnaní s placebom.

Kvalita života súvisiaca s liečbou

V 9-mesačnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu so 492 pacientmi, Spiriva zlepšila kvalitu života ovplyvnenú zdravotným stavom, meranú celkovým skóre pomocou dotazníka „St. George’s Respiratory Questionnaire“ (SGRQ). Podiel pacientov liečených Spirivou, ktorí dosiahli významné zlepšenie v celkovom skóre SGRQ (t. j. > 4 jednotky) bol o 10,9 % vyšší v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (59,1 % v skupinách so Spirivou v porovnaní so

48,2 % v skupine s placebom ($p = 0,029$)). Priemerný rozdiel medzi skupinami bol 4,19 jednotiek ($p = 0,001$; interval spoľahlivosti (CI): 1,69 – 6,68). Zlepšenie podoblastí SGRQ skóre bolo 8,19 jednotiek v podoblasti “symptómy”; 3,91 jednotiek v podoblasti “aktivita” a 3,61 jednotiek v podoblasti “vplyv na každodenný život”. Zlepšenie všetkých jednotlivých podoblastí bolo štatisticky významné.

Exacerbácie CHOCHP

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 829 pacientmi so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP tiotropium-bromid štatisticky významne znížil počet pacientov, u ktorých sa prejavili exacerbácie CHOCHP (z 32,2 % na 27,8 %) a štatisticky významne znížil počet exacerbácií o 19 % (z 1,05 na 0,85 prípadov na jedného pacienta pri jednoročnej liečbe). Navyše 7,0 % pacientov zo skupiny, ktorá dostávala tiotropium-bromid a 9,5 % pacientov zo skupiny, ktorá dostávala placebo bolo hospitalizovaných z dôvodu exacerbácie CHOCHP ($p = 0,056$). Počet hospitalizácií z dôvodu CHOCHP sa znížil o 30 % (z 0,25 na 0,18 prípadov na jedného pacienta pri jednoročnej liečbe).

Jednoročná randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito kontrolovaná klinická štúdia s paralelnými skupinami porovnávala účinok liečby 18 mikrogramami Spirivy jedenkrát denne s 50 mikrogramami salmeterolu HFA pMDI dvakrát denne na incidenciu stredne ťažkej a ťažkej exacerbácie u 7 376 pacientov s CHOCHP a exacerbácie v anamnéze v predchádzajúcom roku.

Tabuľka 1: Súhrn koncového ukazovateľa exacerbácie

Koncový ukazovateľ	Spiriva 18 mikrogramov (HandiHaler) n = 3 707	Salmeterol 50 mikrogramov (HFA pMDI) n = 3 669	Pomer (95 % CI)	p-hodnota
Čas [dni] do prvej exacerbácie [†]	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	<0,001
Čas do prvej závažnej (s hospitalizáciou) exacerbácie [§]	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	<0,001
Pacienti s ≥ 1 exacerbáciou, n (%) [*]	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	<0,001
Pacienti s ≥ 1 závažnou (s hospitalizáciou) exacerbáciou, n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	<0,001

[†] Čas [dni] sa týkajú prvého kvartilu pacientov. Čas do analýzy príhody sa vykonal pomocou Coxovho regresného modelu proporcionálnych rizík s (spoločné) centrom a liečbou ako súbežnou veličinou; pomer sa vzťahuje k pomeru rizika.

[§] Čas do analýzy príhody sa vykonal pomocou Coxovho regresného modelu proporcionálnych rizík s (spoločné) centrom a liečbou ako súbežnou veličinou; pomer sa vzťahuje k pomeru rizika. Čas [dni] pre prvý kvartil pacientov nemožno vypočítať, pretože podiel pacientov so závažnou exacerbáciou je príliš malý.

^{*} Počet pacientov s príhodou sa analyzoval pomocou Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu stratifikovaného v spoločnom centre; pomer sa vzťahuje k pomeru rizika.

V porovnaní so salmeterolom Spiriva predĺžila čas do prvej exacerbácie (187 dní voči 145 dňom), so 17 % znížením rizika (pomer rizika, 0,83; 95 % interval spoľahlivosti [CI]; 0,77 až 0,90; $p < 0,001$). Spiriva predĺžila aj čas do prvej závažnej (s hospitalizáciou) exacerbácie (pomer rizika, 0,72; 95 % CI; 0,61 až 0,85; $p < 0,001$).

Dlhodobé klinické štúdie (viac ako 1 rok, až 4 roky)

V 4-ročnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií s 5 993 randomizovanými pacientmi (3 006 pacientov dostávalo placebo a 2 987 dostávalo Spirivu) Spiriva v porovnaní s placebom trvalo zlepšovala FEV₁ počas 4 rokov. Vyšší podiel pacientov ukončil ≥ 45 mesačnú liečbu v skupine so Spirivou v porovnaní so skupinou s placebom (63,8 % vs 55,4 %, $p < 0,001$). Medziročný pomer poklesu FEV₁ bol medzi Spirivou a placebom podobný. Počas liečby sa o 16 % znížilo riziko úmrtia. Výskyt miery úmrtia v skupine, ktorá dostávala placebo bolo 4,79 na 100 pacientorokov v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala tiotrópium 4,10 na 100 pacientorokov (pomer rizika (tiotrópium/placebo) = 0,84; 95 % CI = 0,73; 0,97). Liečba tiotrópiom znižuje riziko respiračného zlyhania (podľa záznamov hlásených nežiaducich udalostí) o 19 % (2,09 vs 1,68 prípadov na 100 pacientorokov, relatívne riziko (tiotrópium/placebo) = 0,81; 95 % CI = 0,65; 0,99).

Štúdia s tiotrópiom kontrolovaná aktívnym liekom

Bola vykonaná dlhodobá, rozsiahla, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívnym liekom kontrolovaná klinická štúdia s obdobím pozorovania až 3 roky, aby porovnala účinnosť a bezpečnosť Spirivy HandiHaler a Spirivy Respimat (5 694 pacientov užívalo Spirivu HandiHaler a 5 711 pacientov užívalo Spirivu Respimat). Primárnymi koncovými ukazovateľmi boli čas do prvej exacerbácie CHOCHP, čas do mortality zo všetkých príčin a v podskupine (906 pacientov) minimálny FEV₁ (pred podaním dávky).

Čas do prvej exacerbácie CHOCHP bol numericky podobný v štúdií so Spirivou HandiHaler a Spirivou Respimat (pomer rizika (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,02 s 95 % CI 0,97 až 1,08). Medián počtu dní do prvej exacerbácie CHOCHP bol 719 dní pri Spirive HandiHaler a 756 dní pri Spirive Respimat.

Bronchodilatačný účinok Spirivy HandiHaler sa udržal vyše 120 týždňov a bol podobný ako pri Spirive Respimat. Priemerný rozdiel v minimálnom FEV₁ pri Spirive HandiHaler oproti Spirive Respimat bol 0,010 l (95% CI -0,018 až 0,038 l).

V postmarketingovej štúdií TioSpir porovnávajúcej Spirivu Respimat a Spirivu HandiHaler bola mortalita zo všetkých príčin vrátane ďalšieho sledovania vitálneho statusu podobná počas štúdie so Spirivou HandiHaler a Spirivou Respimat (pomer rizika (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,04 s 95 % CI 0,91 až 1,19).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Spirivu vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pre CHOCHP a cystickú fibrózu (pre informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) Všeobecný úvod

Tiotrópium-bromid je nechirálna kvartérna amónna zlúčenina je slabo rozpustná vo vode. Tiotrópium-bromid sa podáva prostredníctvom inhalácie suchého prášku. Všeobecne sa pri inhalačnej ceste podania väčšina podanej dávky ukladá v gastrointestinálnom trakte a v menšej miere v cieľovom orgáne v pľúcach. Mnohé nižšie popísané farmakokinetické údaje sa získali pri použití vyšších dávok, než ako sú dávky odporúčané na liečbu.

b) Všeobecná charakteristika liečiva po podaní lieku

Absorpcia: Po inhalácii suchého prášku mladými zdravými dobrovoľníkmi absolútna biologická dostupnosť 19,5 % poukázala na to, že frakcia dosahujúca pľúca je vysoko biologicky dostupná. Perorálny roztok tiotropia má absolútnu biologickú dostupnosť 2 – 3 %. Maximálne plazmatické koncentrácie tiotropia sa dosiahli 5 – 7 minút po inhalácii. V rovnovážnom stave boli vrcholové plazmatické hladiny tiotropia u pacientov s CHOCHP 12,9 pg/ml a rýchlo sa znižovali v multikompartmentovom prostredí. Rovnovážny stav minimálnych plazmatických koncentrácií bol 1,71 pg/ml. Systémová expozícia po inhalovaní tiotropia cez pomôcku HandiHaler bola podobná tiotropiu inhalovanému cez inhalátor Respimat.

Distribúcia: Väzba tiotropia na plazmatické bielkoviny je 72 % a dokázaný distribučný objem je 32 l/kg. Lokálne koncentrácie v pľúcach nie sú známe, no spôsob podávania poukazuje na podstatne vyššie koncentrácie v pľúcach. Štúdie na potkanoch ukazujú, že tiotropiumbromid v relevantnom rozmedzí neprechádza hematoencefalickou bariérou.

Biotransformácia: Rozsah biotransformácie je malý. Je to zrejme zo 74 % vylúčovania močom nezmenenej látky po intravenóznom podaní u mladých zdravých dobrovoľníkov. Ester tiotropiumbromidu sa neenzymaticky štiepi na alkohol (N-metylskopín) a kyslú zlúčeninu (kyselinu dietylenglykolovú), ktoré sú na muskarínových receptoroch inaktívne. *In vitro* experimenty na mikrozómoch ľudskej pečene a ľudských hepatocytoch poukazujú na to, že určité množstvo liečiva (< 20 % dávky po intravenóznom podaní) sa metabolizuje oxidáciou závislou od cytochrómu P450 (CYP) a následnou konjugáciou s glutatiómom na rôzne metabolity fázy II.

V *in vitro* štúdiách na pečeneých mikrozómoch sa odhalilo, že enzymatická cesta môže byť inhibovaná inhibítormi CYP 2D6 (a 3A4), chinidínom, ketokonazolom a gestodénom. Teda CYP 2D6 a 3A4 sú zahrnuté do metabolickej cesty zodpovednej za elimináciu malého množstva dávky. Tiotropiumbromid aj pri veľmi vysokých terapeutických koncentráciách neinhibuje CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A v mikrozómoch ľudskej pečene.

Eliminácia: Účinný polčas tiotropia u pacientov s CHOCHP sa pohybuje medzi 27 – 45 hodinami. Celkový klírens bol po intravenózne dávke u mladých zdravých dobrovoľníkov 880 ml/min. Intravenózne podané tiotropium je väčšinou nezmenené vylúčené močom (74 %). Po inhalácii suchého prášku pacientmi s CHOCHP do dosiahnutia rovnovážneho stavu je vylúčovanie obličkami 7 % (1,3 µg) nezmeneného liečiva za 24 hodín, zvyšok je prevažne neabsorbované liečivo z čreva, ktoré sa vylučuje stolicou. Renálny klírens tiotropia prevyšuje klírens kreatinínu, čo poukazuje na vylúčovanie močom. Po dlhodobej inhalácii jedenkrát denne pacientmi s CHOCHP sa farmakokinetický rovnovážny stav dosiahol do 7 dní bez kumulácie liečiva.

Linearita/nelinearita: Tiotropium vykazuje lineárnu farmakokinetiku v terapeutickom rozsahu nezávisle od formy.

c) Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti: Tak ako sa očakáva pri všetkých prevažne renálne vylučovaných liekoch, zvyšujúci vek sa spája so znížením renálneho klírnsu tiotropia (365 ml/min u pacientov s CHOCHP < ako 65-ročných, oproti 271 ml/min u pacientov s CHOCHP > ako 65-ročných). To nevedlo k zodpovedajúcemu nárastu $AUC_{0-6,ss}$ ani hodnôt $C_{max,ss}$.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: Po inhalačnom podaní tiotropia raz denne do dosiahnutia rovnovážneho stavu u pacientov s CHOCHP viedla mierna porucha funkcie obličiek (Cl_{CR} 50 – 80 ml/min k mierne zvýšenej $AUC_{0-6,ss}$ (o 1,8 – 30 % vyššej) a podobným hodnotám $C_{max,ss}$ v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (Cl_{CR} > 80 ml/min).

U pacientov s CHOCHP, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú poruchu funkcie obličiek (Cl_{CR} < 50 ml/min), intravenózne podávanie tiotropia zdvojnásobuje celkovú expozíciu (o 82 % vyššia AUC_{0-4h} a o 52 % vyššia C_{max}) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, čo sa potvrdilo aj pri plazmatických koncentráciách po inhalácii suchého prášku.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Neočakáva sa, že by pečňová nedostatočnosť mala relevantný vplyv na farmakokinetiku tiotropia. Tiotrópium sa eliminuje prevažne renálnou exkréciou (74 % u mladých zdravých dobrovoľníkov) a jednoduchý ester sa neenzymaticky štiepi na farmakokineticky neaktívne látky.

Japonskí pacienti s CHOCHP: Pri vzájomnom porovnaní štúdií boli priemerné vrcholové plazmatické koncentrácie tiotropia 10 minút po podaní dávky v rovnovážnom stave o 20 % až 70 % vyššie u japonských pacientov oproti pacientom bielej rasy s CHOCHP po inhalovaní tiotropia, ale u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi bielej rasy nebol náznak vyššej mortality ani vyššieho srdcového rizika. U ostatných etníc alebo rás nie sú k dispozícii dostatočné farmakokinetické údaje.

Deti a dospelávajúci: pozri časť 4.2

d) Vzťah farmakokinetika/farmakodynamika

Nie je priamy vzťah medzi farmakokinetikou a farmakodynamikou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mnohé účinky pozorované v konvenčných štúdiách, týkajúce sa farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej toxicity možno vysvetliť anticholinergickými vlastnosťami tiotropium-bromidu. U zvierat sa spravidla pozorovala znížená spotreba potravy, nižší prírastok telesnej hmotnosti, sucho v ústach a nose, znížená lakrimácia a salivácia, mydriáza a zvýšená srdcová frekvencia. Ďalšie relevantné účinky sledované v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli: mierne dráždenie dýchacích ciest u potkanov a myši v zmysle rinitídy a zmien epitelu v nosovej dutine a v hrtane, prostatitída s proteínovými depozitmi a litiáza močového mechúra u potkanov.

Škodlivý účinok na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj sa zistil len po hladinách dávok toxických pre matku. Tiotrópium-bromid nebol teratogénny u potkanov ani u králikov. V štúdiu celkovej reprodukcie a fertility na potkanoch sa nezistili známky nežiaducich účinkov na fertilitu alebo výkonnosť partnerov pri ktorejkoľvek dávke u liečených rodičov ani u ich potomkov.

Zmeny na respiračnom (iritácia) a urogenitálnom (prostatitída) systéme a reprodukčná toxicita sa zistili po lokálnych aj systémových expozíciách vyšších než päťnásobok terapeutickú expozíciu. Štúdie zamerané na genotoxicitu a karcinogénny potenciál neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy (ktorý môže obsahovať malé množstvá mliečnych bielkovín)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení blistra spotrebujte do nasledujúcich 9 dní.

Pomôcku HandiHaler zlikvidujte po 12 mesiacoch od začiatku používania.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/PVC/hliníkové odlupovacie blistre obsahujúce 10 kapsúl.
HandiHaler je inhalačná pomôcka na podanie jednej dávky, ktorá sa vyrába z plastického akrylonitrilbutadiénstyrenového (ABS) polyméru a nehrdzavejúcej ocele. Komora kasuly je vyrobená z plastického metylmetakrylátakrylonitrilbutadiénstyrenu (MABS) alebo polykarbonátu (PK).

Dodávané veľkosti balení a pomôcok:

- škatuľka obsahujúca 30 kapsúl (3 blistre)
- škatuľka obsahujúca 60 kapsúl (6 blistrov)
- škatuľka obsahujúca 90 kapsúl (9 blistrov)
- škatuľka obsahujúca pomôcku HandiHaler a 10 kapsúl (1 blister)
- škatuľka obsahujúca pomôcku HandiHaler a 30 kapsúl (3 blistre)
- nemocničné balenie: spoločné balenie obsahujúce 5 škatuliek po 30 kapsúl plus pomôcka Handihaler
- nemocničné balenie: spoločné balenie obsahujúce 5 škatuliek po 60 kapsúl.

Pomôcka HandiHaler je pribalená/dostupná v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0415/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22.júna 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19.mája 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

September 2023