

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tiotropium Glenmark
18 mikrogramov inhalačný prášok v tvrdej kapsule

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 22,5 mikrogramov monohydrátu tiotrópiu-bromidu, čo zodpovedá 18 mikrogramom tiotrópie.

Podaná dávka (množstvo dávky, ktoré sa uvoľní cez náustok pomôcky Vertical-Haler) je 10 mikrogramov tiotrópie.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje približne 5,2 miligramov laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok v tvrdej kapsule.

Nepriehľadné zelené tvrdé želatínové kapsuly obsahujúce biely inhalačný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tiotropium Glenmark je indikovaný na udržiavaciu bronchodilatačnú liečbu na zmiernenie príznakov u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie tiotrópiu-bromidu je inhalácia obsahu jednej kapsuly jedenkrát denne vždy v tom istom čase pomocou pomôcky Vertical-Haler. **Pre každú kapsulu sa majú vykonať dve inhalácie.**

Odporúčaná dávka sa nemá prekročiť.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Starší pacienti môžu používať tiotrópiu-bromid podľa odporúčaného dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

CHOCHP

V indikácii uvedenej v časti 4.1 neexistuje žiadne relevantné použitie u pediatrickej populácii (do 18 rokov).

Cystická fibróza

Bezpečnosť a účinnosť lieku Tiotropium Glenmark 18 mikrogramov u detí a dospievajúcich nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek je určený len na inhalačné použitie a nie na perorálne užitie.

Kapsuly tiotropium-bromidu sa nesmú prehĺtať.

Tiotropium-bromid sa má inhalovať iba pomocou pomôcky Vertical-Haler.

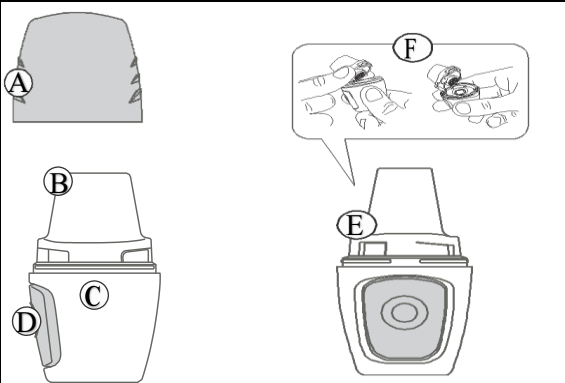
Pokyny na zaobchádzanie a používanie

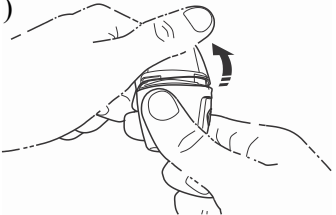
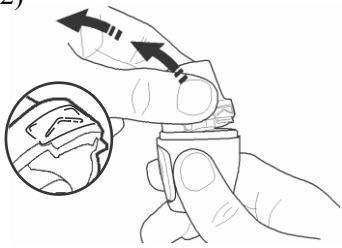
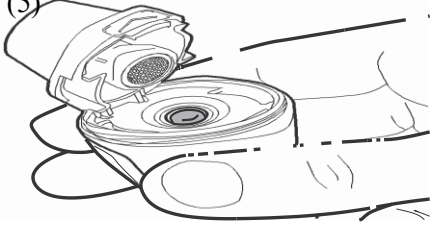
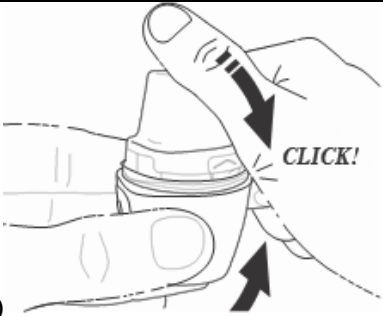
Aby sa zaručilo správne podávanie lieku, lekár alebo iní zdravotnícki pracovníci majú zaškoliť pacienta ako inhalátor používať.

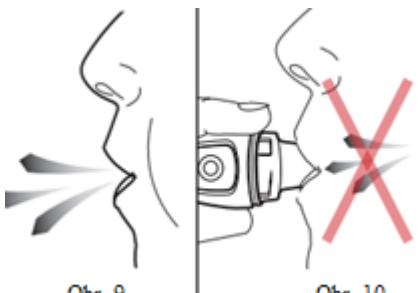
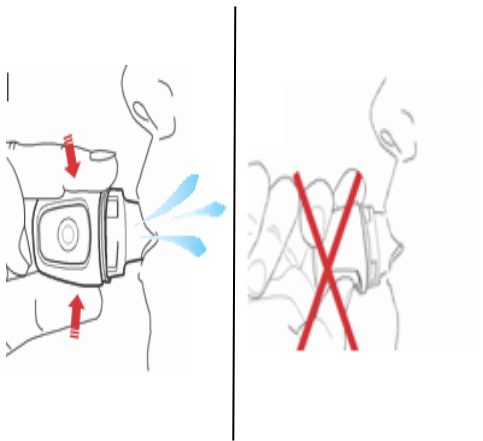
Účel použitia:

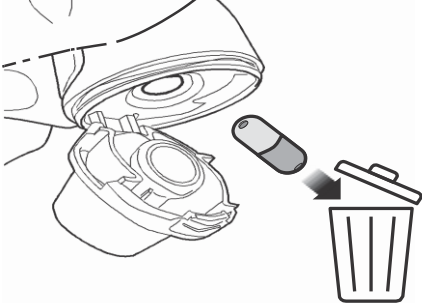
Inhalátor bol vyvinutý na pomoc pri inhalácii inhalovateľných liečiv vo forme suchého prášku uloženého v kapsulách; takáto pomôcka sa aktivuje pomocou perorálnou aspiráciou (inhalátor suchého prášku aktivovaný dychom-DPI). Kapsuly obsahujúce liečivo sa uchovávajú oddelene od inhalátora.

Nesmiete ho používať na užívanie iných liekov. Vertical-Haler môžete používať na užívanie liekov až 90 dní.

	Časti zariadenia: - A- Uzáver/Kryt - B- Náustok - C- Telo - D- Bočné tlačidlo - E- Miesto otvorenia komory - F- Komora na kapsulu Každá kapsula obsahujúca jednu dávku sa má vložiť do komory inhalátora iba v čase použitia. Pacient môže liek inhalovať až po vložení kapsuly do komory inhalátora a jej následnom prepichnutí tlačidlom tesne pred inhaláciou. Inhalátor sa má uvádzať na trh len spolu s liekom. Kontraindikácie: Pacienti, ktorí nedokážu sami ovládať dýchanie.
---	---

Obr. (1) 	1) <u>Odstráňte uzáver</u> Počas používania inhalátora musíte mať čisté a suché ruky. Telo inhalátora držte pevne a odstráňte kryt zo strany smerom nahor tak, ako je to uvedené (Obr. 1).
Obr. (2) 	2) <u>Otvorte Vertical-Haler</u> Aby ste otvorili inhalátor, držte pevne telo inhalátora. Končekmi prstov stlačte miesto označené ako “^” smerom nahor (Obr.2).
 Obr. (3)	3) <u>Vyberte kapsulu</u> Stiahnite ochrannú fóliu, aby ste vybrali kapsulu z blistra (Obr. 3).
Obr. (4) 	4) <u>Vložte kapsulu</u> Otvorený inhalátor držte vo zvislej polohe. Vložte kapsulu do komory (Obr. 4).
Obr. (5) 	5) <u>Skontrolujte správnu polohu kapsuly</u> Kapsula musí byť vo vnútri priehradky (Obr. 5).
 Obr. (6)	6) <u>Zatvorte Vertical-Haler</u> Vertical-Haler držte vo zvislej polohe a zaklapnite náustok späť. Zvuk „kliknutia“ potvrdzuje, že je Vertical-Haler správne zatvorený (Obr. 6).

 Obr. (7)	7) <u>Prepichnete kapsulu</u> Inhalátor držte vo zvislej polohe (Obr. 7).
 Obr. (8)	Pevne zatlačte bočné tlačidlo až nadoraz. Mierny odpor potvrdzuje úspešné prepichnutie kapsuly (Obr. 8). Ak je potrebné zopakovať krok 5, otvorte priehradku na kapsulu (Obr. 2), aby ste sa uistili, že kapsula je v komore správne umiestnená (Obr. 5).
 Obr. 9 Obr. (9) Obr. 10 Obr. (10)	8) <u>Zhlboka vydýchnite</u> Držte inhalátor ďalej od úst a pokojne a hlboko vydýchnite (Obr. 9). Zadržte dych. Nefúkajte do inhalátora. Vlhký vzduch fúknutý do vnútra inhalátora môže znížiť inhalovanú dávku.
 Obr. (11) Obr. (12)	9) <u>Inhalácia</u> Vezmite náustok medzi zuby a pevne okolo neho stisnite pery. Inhalujte čo najpomalšie a zhlboka (Obr. 11). Vibrujúci zvuk potvrdzuje správny postup. NEBRÁŇTE prívodu vzduchu spod náustka. Inak nie je zaručené optimálne uvoľnenie lieku. Vírivý zvuk zaisťuje správnu inhaláciu. Počas inhalácie NESTLÁČAJTE bočné tlačidlo. Zastaví to uvoľňovanie lieku. Vírivý zvuk zaisťuje správnu inhaláciu. 10) <u>Zadržte dych</u> Zadržte dych aspoň na 10 sekúnd. Vyberte inhalátor z úst a potom dýchajte normálne (obr. 9). To zaisťuje uloženie lieku v pľúcach. Zopakujte kroky 8 až 10, aby ste sa uistili, že ste inhalovali celú dávku.

	11) <u>Skontrolujte vyprázdnenie kapsuly</u> Otvorte Vertical-Haler a skontrolujte, či v kapsule neostal zvyšný liek v práškovej forme. Ak je prášok stále prítomný vo vnútri kapsuly, zopakujte kroky 8 – 11.
Obr. (13) 	12) <u>Vyprázdňte Vertical-Haler</u> Vyberte prázdnu kapsulu (obr. 13). Kapsula sa mohla polámať na malé úlomky a tieto úlomky sa môžu dostať do vašich úst alebo hrdla. Nemusíte sa však obávať, zloženie kapsuly je jedlé a nie je škodlivé. 13) <u>Čistenie Vertical-Halera</u> Vertical-Haler čistíte raz za týždeň. Čistou, suchou handričkou vyčistíte náustok a komoru na kapsulu. Alternatívne možno na odstránenie zvyškov, ktoré môžu zostať vo vnútri inhalátora, použiť mäkkú, čistú kefku. Zatvorte Vertical-Haler. Nasad'te uzáver späť na náustok, čím zaistíte, že pomôcka zostane čistá a bezpečná. Na čistenie pomôcky NEPOUŽÍVAJTE vodu ani iné agresívne prostriedky. 14) <u>Vypláchnite si ústa</u> Vypláchnite si ústa vodou bez prehĺtania. 15) <u>Likvidácia</u> Vertical-Haler je určený len na použitie s liekom, ktorého je súčasťou. Ak dostanete nové balenie s novým Vertical-Halerom, zaistíte likvidáciu starého inhalátora. <u>Ďalšie upozornenia:</u> NEVYMIENAJTE svoj Vertical-Haler s inými ľuďmi. Existuje veľké riziko krížovej infekcie. Bežná likvidácia s domovým odpadom. Inhalátor používajte iba so špecifickým liekom, ako je uvedené. Kapsulu NEOTVÁRAJTE a vyhnite sa kontaktu s liečivom. NEVKLADAJTE viac ako jednu kapsulu do komory inhalátora ani nemiešajte dva rôzne lieky. Hlučné prostredie môže sťažiť jeho počúvanie. Odporúča sa používať pomôcku v tichej miestnosti. Ďalšie informácie o používaní inhalátora získate od svojho lekára alebo lekárnik. NEROZOBERAJTE inhalátor.

Tiotropium Glenmark kapsuly obsahujú iba malé množstvo prášku, takže kapsula je len čiastočne naplnená.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na pomocnú látku uvedenú v časti 6.1 alebo na atropín alebo jeho deriváty, napr. ipratrópium alebo oxitrópium.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tiotrópium-bromid, na udržiavaciu bronchodilatačnú liečbu jedenkrát denne, sa nemá používať na úvodnú liečbu akútnych záchvatov bronchospazmu, t. j. ako úľavová liečba.

Po podaní inhalačného prášku s obsahom 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 (uzatvoreným) 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 nedávnym infarktom myokardu < 6 mesiacov; akoukoľvek nestabilnou alebo život ohrozujúcou arytmiou srdca alebo arytmiou srdca, ktorá si vyžadovala zásah alebo zmenu v liečbe v uplynulom roku; so zlyhávaním srdca (NYHA III alebo IV) v priebehu uplynulého roka, ktoré vyžadovalo hospitalizáciu. Títo pacienti boli vylúčení z klinických skúšaní a tieto stavy môžu byť ovplyvnené anticholinergickým mechanizmom účinku.

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

Pacienti majú byť upozornení, aby im inhalačný prášok nevnikli do očí. Majú byť poučení, že to môže spôsobiť vyvolanie alebo zhoršenie glaukómu s úzkym (zatvoreným) uhlom, bolesť alebo nepríjemný pocit v očiach, prechodné rozmazané videnie, videnie kruhov alebo farebných obrazcov v súvislosti s červenými očami kvôli prekrveniu spojovky a opuchu rohovky. Ak sa objaví ktorákoľvek kombinácia týchto očných príznakov, pacienti majú prestať používať tiotrópium-bromid a okamžite sa poradiť s odborným lekárom.

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

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

Pomocné látky:

Tiotropium Glenmark obsahuje 5,2 mg laktózy. Toto množstvo u pacientov s intoleranciou laktózy zvyčajne nespôsobuje problémy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózovo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Pomocná látka monohydrát laktózy môže obsahovať malé množstvo mliečnych bielkovín, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aj keď sa nevykonali žiadne formálne štúdie liekových interakcií, inhalačný prášok s obsahom tiotrópium-bromidu sa používa súbežne s inými liekmi bez klinických dôkazov liekových interakcií. Sem patria sympatomimetické bronchodilatačné lieky, metylxantíny, perorálne a inhalačné steroidy, ktoré sa bežne používajú na liečbu CHOCHP.

Nedokázalo sa, že by používanie dlhodobo pôsobiacich beta-agonistov (LABA) alebo inhalačných kortikosteroidov (IKS) menilo expozíciu tiotrópia.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití tiotrópia u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity v klinicky relevantných dávkach (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Tiotropium Glenmark počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tiotrópium-bromid vylučuje do ľudského materského mlieka. Napriek štúdiám na hlodavcoch, ktoré preukázali, že tiotrópium-bromid sa vylučuje do materského mlieka len v malých množstvách, sa použitie lieku Tiotropium Glenmark počas dojčenia neodporúča. Tiotrópium-bromid je dlhodobo pôsobiace liečivo. Rozhodnutie, či pokračovať v dojčení/ukončiť ho alebo pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu liekom Tiotropium Glenmark sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Mnohé z uvedených nežiaducich účinkov môžu byť pripísané anticholinergickým vlastnostiam lieku Tiotropium Glenmark.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Frekvencie pridelované nežiaducim účinkom uvedeným nižšie vychádzajú z približnej miery výskytu nežiaducich reakcií na liek (t. j. udalostí pripisovaných tiotrópiu), pozorovaných v skupine s tiotrópiom (9 647 pacientov), získaných z 28 súhrnných placebom kontrolovaných klinických skúšaní 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 (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov/ Preferované termíny podľa MedDRA	Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Dehydratácia	Neznáme
Poruchy nervového systému	
Závrat	Menej časté

Bolesť hlavy	Menej časté
Poruchy vnímania chuti	Menej časté
Insomnia	Zriedkavé
Poruchy oka	
Rozmazané videnie	Menej časté
Glaukóm	Zriedkavé
Zvýšený vnútroočný tlak	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Atriálna fibrilácia	Menej časté
Supraventrikulárna tachykardia	Zriedkavé
Tachykardia	Zriedkavé
Palpitácie	Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Faryngitída	Menej časté
Dysfónia	Menej časté
Kašeľ	Menej časté
Bronchospazmus	Zriedkavé
Epistaxa	Zriedkavé
Laryngitída	Zriedkavé
Sinusitída	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Sucho v ústach	Časté
Gastroezofágová refluxová choroba	Menej časté
Zápcha	Menej časté
Kandidóza orofaryngu	Menej časté
Intestinálne obštrukcie, vrátane paralytického ilea	Zriedkavé
Gingivitída	Zriedkavé
Glositída	Zriedkavé
Dysfágia	Zriedkavé
Stomatitída	Zriedkavé
Nauzea	Zriedkavé
Zubný kaz	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkanív	
Vyrážka	Menej časté
Žihľavka	Zriedkavé
Svrbenie	Zriedkavé
Angioedém	Zriedkavé
Infekcia kože, vred na koži	Neznáme
Suchá koža	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Opuch kĺbov	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
Dyzúria	Menej časté
Retencia moču	Menej časté
Infekcia močových ciest	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	
Precitlivenosť (vrátane okamžitých reakcií)	Zriedkavé
Anafylaktická reakcia	Neznáme

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

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

Ďalšie osobitné skupiny 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 tiotrópium-bromidu môžu viesť k anticholinergickým prejavom a príznakom.

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

Akútna intoxikácia neúmyselným perorálnym užitím kapsúl tiotrópium-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

Mechanizmus účinku

Tiotrópium-bromid je dlhodobopôsobiaci špecifický antagonista muskarínových receptorov, v klinickej medicíne často nazývaný ako anticholinergikum. Väzbou na muskarínové receptory v hladkom svalstve bronchov inhibuje tiotrópium-bromid cholinergické (bronchokonstrikčné) účinky acetylcholínu, uvoľneného z parasimpatikových nervových zakončení. Má podobnú afinitu k subtypom muskarínových receptorov M_1 až M_5 . V dýchacích cestách tiotrópium-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 ipratrópium. Tiotrópiumbromid je ako N-kvartérne anticholinergikum pri inhalačnom podaní lokálne (broncho-) selektívny a vykazuje široké terapeutické rozmedzie predtým, ako sa prejavia systémové anticholinergické účinky.

Farmakodynamické účinky

Bronchodilatácia je prevažne lokálna (v dýchacích cestách), nie systémová. Disociácia z receptorov M_2 je rýchlejšia ako z receptorov M_3 , z čoho sa vo funkčných *in vitro* štúdiách vyvodila receptorová selektivita (pri kinetickej kontrole) k subtypu M_3 oproti subtypu M_2 . Klinickým korelátom vysokej

účinnosti a pomalého uvoľňovania je významná a dlhodobá bronchodilatácia u pacientov s CHOCHP.

Elektrofyziológia srdca

Elektrofyziológia: v štúdiu zameranej na QT interval zahŕňajúcej 53 zdravých dobrovoľníkov neviedlo podávanie tiotrópia 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 2 663 pacientmi (1 308 užívalo tiotrópium-bromid). Jednoročný program pozostával z dvoch placebom kontrolovaných skúšaní a dvoch skúšaní s aktívnou kontrolou (ipratrópium). Obidve šesťmesačné skúšania boli kontrolované salmeterolom a placebom. Tieto štúdie zahŕňali hodnotenie pľúcnych funkcií a ukazovateľ a zdravotného stavu, ako je dyspnoe, exacerbácie a kvalita života v súvislosti so zdravotným stavom.

Funkcia pľúc

Podávanie tiotrópium-bromidu jedenkrát denne prinieslo významné zlepšenie pľúcnych funkcií (expiračný objem vydýchnutý za prvú sekundu úsilného výdychu – FEV₁ a úsilná vitálna kapacita FVC) počas 30 minút po podaní prvej dávky trvajúce 24 hodín. Farmakodynamicky rovnovážny stav sa dosiahol počas prvého týždňa s prevažujúcou bronchodilatáciou pozorovanou na tretí deň. Podľa záznamov v patientskych denníkoch sa ukázalo, že tiotrópium-bromid signifikantne zlepšuje rannú a večernú PEFR (peak expiratory flow rate, maximálna výdychová rýchlosť). Bronchodilatačný účinok tiotrópium-bromidu sa pozoroval počas jedného roka podávania bez náznakov vzniku tolerancie. 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 podal ráno alebo večer.

Klinické skúšania (do 12 mesiacov)

Dyspnoe, tolerancia záťaže

Tiotrópium-bromid signifikantne zlepšil dyspnoe (hodnotené 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 skúšaniach so 433 pacientmi so stredne závažnou až závažnou CHOCHP. V týchto skúšaniach, počas bicyklovej ergometrie, šesťtýždňová liečba tiotrópiom výrazne predĺžila symptómom limitovaný čas tolerancie fyzickej záťaže o 19,7 % (skúšanie A) a o 28,3 % (skúšanie B) v porovnaní s placebom, na 75 % maximálnej funkčnej kapacity.

Kvalita života v súvislosti so zdravotným stavom

V 9-mesačnom randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní so 492 pacientmi zlepšil tiotrópium kvalitu života ovplyvnenú zdravotným stavom, meranú celkovým skóre pomocou dotazníka „St. George’s Respiratory Questionnaire“ (SGRQ). Podiel pacientov liečených tiotrópiom, 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 s tiotrópiom 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 (IS): 1,69 – 6,68). Zlepšenie podoblastí SGRQ skóre bolo 8,19 jednotiek v podoblasti „symptómy“; 3,91 jednotiek v podoblasti „aktivity“ a 3,61 jednotiek v podoblasti „vplyv na každodenný život“. Zlepšenie všetkých jednotlivých podoblastí bolo štatisticky významné.

Exacerbácia CHOCHP

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní s 1 829 pacientmi so stredne závažnou až veľmi závažnou CHOCHP tiotrópium-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). Okrem toho, 7,0 % pacientov zo skupiny s tiotrópium-bromidom a 9,5 % pacientov zo skupiny s placebom 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).

Jednoróčné randomizované, dvojito zaslepené, dvojito maskované, double-dummy klinické skúšanie s paralelnými skupinami porovnávalo účinok liečby 18 mikrogramami tiotrópie jedenkrát denne s 50 mikrogramami salmeterolu HFA pMDI dvakrát denne na výskyt stredne závažnej a závažnej exacerbácie u 7 376 pacientov s CHOCHP a exacerbácie v anamnéze v predchádzajúcom roku.

Tabuľka 1: Súhrn koncového ukazovateľa exacerbácie

Koncový ukazovateľ	tiotrópium 18 mikrogramov N = 3 707	salmeterol 50 mikrogramov (HFA pMDI) N = 3 669	pomer (95 % IS)	p-hodnota
Čas [v dňoch] 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 [v dňoch] sa týka prvého kvartilu pacientov. Analýza času do nežiaducej príhody sa vykonala pomocou Coxovho regresného modelu proporcionálnych rizík s centrom (spoločným) a liečbou ako nezávislou premennou (zloženou); pomer sa vzťahuje na pomer rizika (hazard ratio).

[§] Analýza času do nežiaducej príhody sa vykonala pomocou Coxovho regresného modelu proporcionálnych rizík s centrom (spoločným) a liečbou ako nezávislou premennou (zloženou); pomer sa vzťahuje na pomer rizika (hazard ratio). Čas [v dňoch] pre prvý kvartil pacientov nemožno vypočítať, pretože podiel pacientov so závažnou exacerbáciou je príliš malý.

^{*} Počet pacientov s nežiaducou príhodou sa analyzoval pomocou Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu stratifikovaného v spoločnom centre; pomer sa vzťahuje na relatívne riziko (risk ratio).

V porovnaní so salmeterolom, tiotrópium predĺžil čas do prvej exacerbácie (187 dní oproti 145 dňom), so 17 % znížením rizika (pomer rizika, 0,83; 95 % interval spoľahlivosti [IS]; 0,77 až 0,90; $P < 0,001$). Tiotrópium predĺžil aj čas do prvej závažnej (s hospitalizáciou) exacerbácie (pomer rizika, 0,72; 95 % IS; 0,61 až 0,85; $P < 0,001$).

Dlhodobé klinické skúšania (viac ako 1 rok, najviac 4 roky)

V 4-ročnom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s 5 993 randomizovanými pacientmi (3 006 pacientov dostávalo placebo a 2 987 dostávalo tiotrópium) tiotrópium v porovnaní s placebom trvalo zlepšovalo FEV₁ počas 4 rokov. Vyšší podiel pacientov

ukončil ≥ 45 -mesačnú liečbu v skupine s tiotrópiom v porovnaní so skupinou s placebom (63,8 % vs. 55,4 %, $p < 0,001$). Ročný pomer poklesu FEV_1 v porovnaní s placebom bol medzi tiotrópiom a placebom podobný. Počas liečby sa o 16 % znížilo riziko úmrtia. Výskyt miery úmrtia bol v placebo skupine 4,79 na 100 pacientorokov v porovnaní so skupinou s tiotrópiom 4,10 na 100 pacientorokov (pomer rizika (tiotrópium/placebo) = 0,84; 95 % IS = 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 % IS = 0,65; 0,999).

Aktívnym komparátorom kontrolovaná štúdia s tiotrópiom

Bola vykonaná dlhodobá, rozsiahla, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívnym komparátorom kontrolovaná štúdia s dobou pozorovania do 3 rokov na porovnanie účinnosti a bezpečnosti inhalačného prášku tiotrópium-bromidu a aerosólového inhalátora tiotrópium-bromidu (soft mist inhaler, SMI) (5 694 pacientov dostávalo inhalačný prášok tiotrópium-bromidu, 5 711 pacientov dostávalo tiotrópium-bromid vo forme aerosólu). Primárny koncový ukazovateľ bol čas do prvej exacerbácie CHOCHP, čas do mortality z rôznej príčiny a v podštúdii (906 pacientov) bol hodnotený minimálny FEV_1 (pred podaním dávky).

Čas do prvej exacerbácie CHOCHP bol numericky podobný v štúdii s inhalačným práškom tiotrópium-bromidu a aerosólom s tiotrópium-bromidom (pomer rizika (inhalačný prášok tiotrópium-bromidu/aerosól s tiotrópium-bromidom) 1,02 s 95 % IS 0,97 až 1,08). Medián počtu dní do prvej exacerbácie CHOCHP bol 719 dní pre inhalačný prášok tiotrópium-bromidu a 756 dní pre aerosól tiotrópium-bromidu.

Bronchodilatačný účinok inhalačného prášku tiotrópium-bromidu sa udržal vyše 120 týždňov a bol podobný ako pri aerosóle s tiotrópium-bromidom. Priemerný rozdiel v minimálnom FEV_1 pri inhalačnom prášku tiotrópium-bromidu oproti aerosólu s tiotrópium-bromidom bol 0,010 litra (95 % IS - 0,018 až 0,038 litra).

V štúdii po uvedení lieku na trh, ktorá porovnávala aerosól s tiotrópium-bromidom a inhalačný prášok tiotrópium-bromidu bola mortalita zo všetkých príčin, vrátane ďalšieho sledovania vitálneho stavu, podobná počas štúdie s inhalačným práškom tiotrópium-bromidu a aerosólom s tiotrópium-bromidom (pomer rizika (inhalačný prášok tiotrópium-bromidu/aerosól s tiotrópium-bromidom) 1,04 s 95 % IS 0,91 až 1,19).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Tiotropium Glenmark vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre CHOCHP a cystickú fibrózu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecný úvod

Tiotrópium-bromid je nechirálna kvartérna amóniová zlúčenina a je mierne rozpustný vo vode. Tiotrópium-bromid sa podáva inhalovaním suchého prášku. Vo všeobecnosti 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.

Všeobecná charakteristika liečiva po podaní lieku

Absorpcia

Po inhalácii suchého prášku mladými zdravými dobrovoľníkmi poukázala absolútna biologická dostupnosť 19,5 % na to, že frakcia dosahujúca pľúca má vysokú biologickú dostupnosť. Perorálne roztoky tiotrópie majú absolútnu biologickú dostupnosť 2 – 3 %. Maximálne plazmatické koncentrácie

tiotrópia sa dosiahli 5 – 7 minút po inhalácii.

V rovnovážnom stave boli maximálne plazmatické koncentrácie tiotrópia u pacientov s CHOCHP 12,9 pg/ml a rýchlo klesali multikompartmentovým spôsobom. Rovnovážny stav minimálnych plazmatických koncentrácií bol 1,71 pg/ml.

Systémová expozícia po inhalovaní tiotrópia cez inhalátor pre suchý prášok bola podobná tiotrópiu inhalovanému cez aerosólový inhalátor (SMI).

Distribúcia

72 % tiotrópia sa viaže na plazmatické bielkoviny a jeho distribučný objem je 32 l/kg. Lokálne koncentrácie v pľúcach nie sú známe, no spôsob podávania naznačuje podstatne vyššie koncentrácie v pľúcach. Štúdie na potkanoch preukázali, že tiotrópium-bromid neprechádza vo významnom množstve hematoencefalickou bariérou.

Biotransformácia

Rozsah biotransformácie je malý. Je to zrejmé zo 74 % vylučovania nezmeneného liečiva močom po intravenóznom podaní mladým zdravým dobrovoľníkom. Ester tiotrópium-bromidu sa neenzymaticky štiepi na alkohol (N-metylškopín) a kyslú zlúčeninu (kyselinu ditiénylglykolovú), ktoré sú na muskarínových receptoroch neaktívne. Testy *in vitro* na mikrozómoch ľudskej pečene a ľudských hepatocytoch naznačujú, že určité množstvo liečiva (< 20 % dávky po intravenóznom podaní) sa metabolizuje oxidáciou závislou od cytochrómu P450 (CYP) a následnou konjugáciou s glutatiónom na rôzne metabolity vo fáze II.

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

Eliminácia

Efektívny polčas tiotrópia sa pohybuje medzi 27 – 45 hodinami u pacientov s CHOCHP. Celkový klírens bol po intravenózne dávke u mladých zdravých dobrovoľníkov 880 ml/min. Intravenózne podaný tiotrópium je vylúčený najmä močom v nezmenenej forme (74 %). Po inhalácii suchého prášku pacientami s CHOCHP sa v rovnovážnom stave vylúči močom 7 % dávky (1,3 µg) počas 24 hodín v nezmenenej forme, zvyšok je prevažne neabsorbované liečivo z čreva, ktoré sa vylučuje stolicou. Renálny klírens tiotrópia prevyšuje klírens kreatinínu, čo poukazuje na vylučovanie močom. Po dlhodobej inhalácii jedenkrát denne pacientmi s CHOCHP sa farmakokinetický rovnovážny stav dosiahol po 7 dňoch bez akumulácie liečiva.

Linearita/nelinearita

Tiotrópium vykazuje lineárnu farmakokinetiku v terapeutickom rozsahu nezávisle od liekovej formy.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Tak, ako sa očakáva pri všetkých prevažne renálne vylučovaných liekoch, je pokročilý vek spojený so znížením renálneho klírensu tiotrópia (365 ml/min u pacientov s CHOCHP < 65 rokov, oproti 271 ml/min u pacientov s CHOCHP ≥ 65 rokov). Pokročilý vek nevedol k zodpovedajúcemu nárastu hodnôt AUC_{0-6,ss} alebo c_{max, ss}.

Porucha funkcie obličiek

Po inhalačnom podaní tiotrópia raz denne do dosiahnutia rovnovážneho stavu u pacientov s CHOCHP viedla mierna porucha funkcie obličiek (CL_{CR} 50 – 80 ml/min) k mierne vyšším hodnotám $AUC_{0-6,ss}$ (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 závažnú až závažnú poruchu funkcie obličiek ($CL_{CR} < 50$ ml/min), malo intravenózne podávanie tiotrópia za následok zdvojnásobenie celkovej expozície (82 % zvýšenie AUC_{0-4h} a 52 % zvýšenie c_{max}) v porovnaní s pacientmi s CHOCHP s normálnou funkciou obličiek, čo sa potvrdilo pri plazmatických koncentráciách po inhalácii suchého prášku.

Porucha funkcie pečene

Neočakáva sa, že by pečenná nedostatočnosť mala relevantný vplyv na farmakokinetiku tiotrópia. Tiotrópium sa eliminuje prevažne renálne (74 % u mladých zdravých dobrovoľníkov) a jednoduchým neenzymatickým štiepením esteru na farmakologicky neaktívne metabolity.

Japonskí pacienti s CHOCHP

Pri skríženom porovnávanom skúšaní boli priemerné maximálne plazmatické koncentrácie tiotrópia 10 minút po podaní dávky v rovnovážnom stave o 20 % až 70 % vyššie u japonských pacientov oproti pacientom bielej rasy s CHOCHP po inhalovaní tiotrópia, 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.

Pediatrická populácia: pozri časť 4.2.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Medzi farmakokinetikou a farmakodynamikou nie je priamy vzťah.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mnohé účinky pozorované v obvyklých farmakologických štúdiách bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej toxicity možno vysvetliť anticholinergickými vlastnosťami tiotrópium-bromidu. Typickými účinkami pozorovanými na zvieratách boli znížená konzumácia potravy, nižší prírastok telesnej hmotnosti, sucho v ústach a nose, znížená tvorba slz a slín, mydriáza a zvýšená srdcová frekvencia. Ďalšie relevantné účinky zaznamenané v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli: mierne dráždenie dýchacích ciest pri potkanoch a myšiach ako prejavy rinitídy a zmien epitelu v nosovej dutine a v hrtane, prostatitída s proteínovými depozitmi a tvorba kameňov v močovom mechúri u potkanov.

Škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin sa zistili len pri dávkach toxických pre matku. Tiotrópium-bromid nebol teratogénny pri potkanoch ani pri králikoch. Všeobecné štúdie reprodukcie a fertility na potkanoch nezistili náznaky nežiaducich účinkov na fertilitu alebo párenie pri akejkoľvek dávke u liečených rodičov ani u ich potomkov.

Respiračné (iritácia) a urogenitálne (prostatitída) zmeny a reprodukčná toxicita boli po lokálnych aj systémových expozíciách pozorované päťnásobne vyššie než pri terapeutickej expozícii. 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 množstvo mliečnych bielkovín)

Tvrdá želatínová kapsula:

Želatína

Voda, čistená

Makrogol 4 000

Oxid titaničitý (E 171)

Žltý oxid železitý (E 172)

FD&C Blue 1/Brilantná modrá FCF (E 133)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Pomôcku Vertical-Haler zlikvidujte po 90 dňoch od prvého použitia.

Kapsula sa má použiť ihneď po otvorení blistra.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PA/Al/PVC//Al blister obsahujúci 10 kapsúl. Blistre sa dodávajú v kartónovej škatuľke s inhalátorom alebo bez neho.

Vertical-Haler je jednodávková inhalačná pomôcka vyrobená z akrylonitrilbutadiénstyrenových (ABS) plastových materiálov a nehrdzavejúcej ocele. Materiály, ktoré prichádzajú do priameho kontaktu s liekom v čase inhalácie, sú: nehrdzavejúca oceľ 304 (ihly, ktoré prepichujú kapsulu), akrylonitrilbutadiénstyren-ABS (tvorí náustok, cez ktorý prechádza liečivo a komoru kapsuly).

Veľkosti balenia:

- Vonkajšia kartónová škatuľka obsahujúca (vnútornú kartónovú škatuľku s 30 kapsulami (3 blistre) + inhalátor na suchý prášok).
- Vonkajšia kartónová škatuľka obsahujúca (vnútornú kartónovú škatuľku so 60 kapsulami (6 blistrov) + inhalátor na suchý prášok).
- Vonkajšia kartónová škatuľka obsahujúca (vnútornú kartónovú škatuľku s 90 kapsulami (9 blistrov) + inhalátor na suchý prášok).
- Kartónová škatuľka obsahujúca 30 kapsúl (3 blistre).
- Kartónová škatuľka obsahujúca 60 kapsúl (6 blistrov).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0283/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024