

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sirkava 18 mikrogramov
inhalačný prášok v tvrdej kapsule

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 21,7 mikrogramov bezvodého tiotrópiumbromidu, čo zodpovedá 18 mikrogramom tiotrópie.
Podaná dávka (množstvo dávky, ktoré opustí náustok pomôcky NeumoHaler) je 12 mikrogramov tiotrópie.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna kapsula obsahuje 5,5 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok v tvrdej kapsule.

Biele alebo takmer biele kapsuly označené TI 18 čiernym atramentom na vrchnáku obsahujúce biely alebo takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tiotrópium je indikované na udržiavaciu bronchodilatačnú 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 NeumoHaler.

Odporúčaná dávka sa nemá prekročiť.

Kapsuly tiotrópiumbromidu sú iba na inhaláciu a nie na perorálne užívanie.

Kapsuly s tiotrópiumbromidom sa nesmú prehĺtať.

Tiotrópiumbromid sa má inhalovať len s pomôckou NeumoHaler.

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 závažnou až závažnou poruchou (klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) pozri časť 4.4 a časť 5.2.

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

Pediatrická populácia

CHOCHP

Neexistuje relevantné použitie lieku v indikácii uvedenej v časti 4.1 u pediatrických pacientov (do 18 rokov).

Cystická fibróza

Bezpečnosť a účinnosť Sirkavy 18 mikrogramov u detí a dospelých nebola stanovená.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

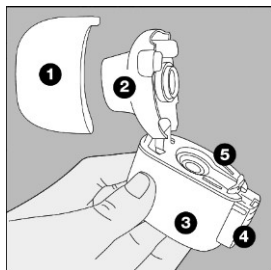
Spôsob podávania

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

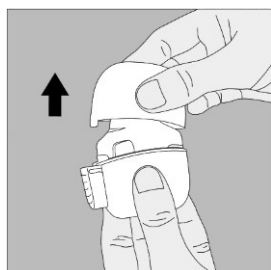
Pokyny na zaobchádzanie a používanie:

Pozorne sledujte pokyny na používanie Sirkavy, ktoré vám poskytne lekár. NeumoHaler bol špeciálne vyvinutý pre Sirkavu. Nesmie sa používať na podávanie iných liekov. NeumoHaler môžete používať, pokiaľ nevyužijete celý liek obsiahnutý v tejto škatuľke (maximálne 3 mesiace).

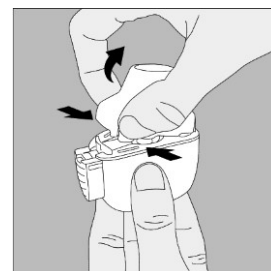
Pomôcka NeumoHaler



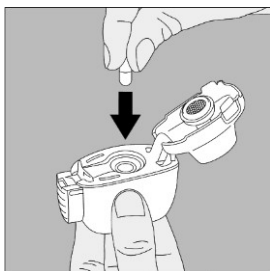
- 1 ochranný kryt
- 2 náustok
- 3 telo
- 4 tlačidlo na prepichovanie kapsuly
- 5 stredová komora



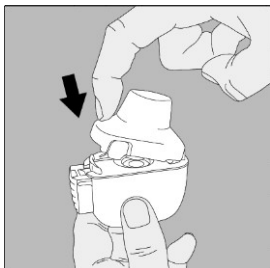
1. Odstráňte ochranný kryt. Skontrolujte, či sa v inhalačnom kanáli nenachádza žiadne cudzie teleso.



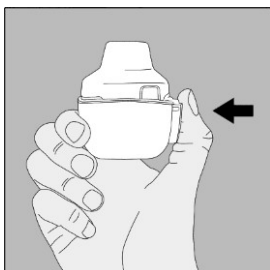
2. Otvorte náustok tak, že pri súbežnom stláčaní dvoch zárezov ho vytiahnete smerom nahor.



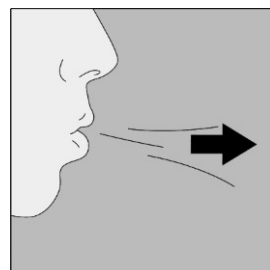
3. Vyberte kapsulu Sirkavy z blistra (iba tesne pred použitím, pozrite zaobchádzanie s blistrom na konci návodu) a vložte ju do stredovej komory pomôcky NeumoHaler, ako je to znázornené na obrázku. Nie je dôležité, akým smerom je kapsula v komore uložená. Nikdy nekladajte kapsulu priamo do náustka.



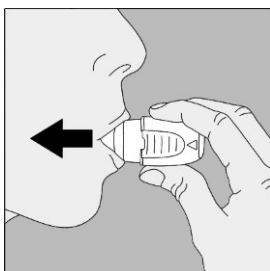
4. Pevne zatvorte náustok, kým budete počuť kliknutie.



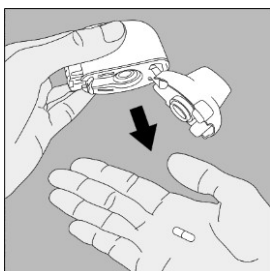
5. NeumoHaler uchopte tak, aby náustok smeroval nahor a len jedenkrát úplne zatlačte tlačidlo na prepichovanie kapsuly a uvoľnite ho. Tým sa urobia otvory v kapsule a umožnia uvoľnenie liečiva potrebného na vdýchnutie.



6. Úplne vydýchnite.
Dôležité: do náustka nikdy nedýchajte.



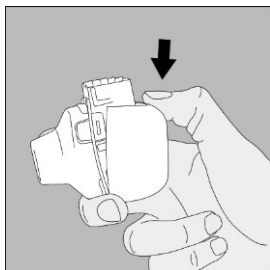
7. Vložte si NeumoHaler do úst a zovrite pery tesne okolo náustka. Hlavu držte rovno a pomaly a hlboko vdychujte, ale s takou intenzitou, aby ste počuli alebo cítili kapsulu vibrovať. Vdychujte, až kým nemáte plné pľúca, potom zadržte dych, pokiaľ vládžete a zároveň vytiahnite NeumoHaler z úst.
Zopakujte kroky 6 a 7 ešte raz, aby sa kapsula úplne vyprázdnila.



8. Opäť otvorte náustok. Vyberte použitú kapsulu a vyhod'te ju. Zatvorte náustok a nasad'te ochranný kryt. Uistite sa, že ochranný kryt je poriadne zavretý.

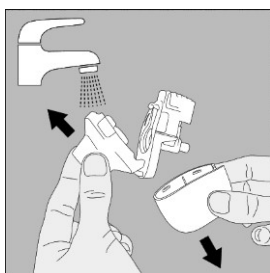
Čistenie pomôcky NeumoHaler

NeumoHaler čistite raz za mesiac.



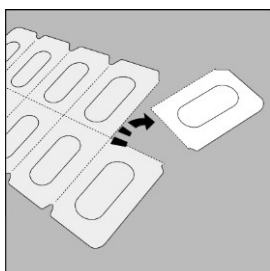
1. Otvorte ochranný kryt a náustok.

Potom otvorte telo zatlačením trojuholníka vyrytého pod tlačidlom na prepichovanie kapsuly smerom nadol pomocou palca, ako je to znázornené na obrázku.

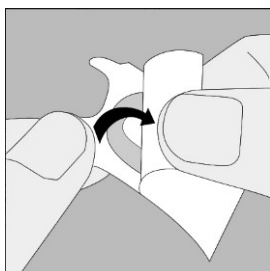


2. Opláchnite celý inhalátor teplou vodou tak, aby sa vymyli všetky zvyšky prášku. Dôkladne odsajte prebytočnú vodu z pomôcky NeumoHaler papierovou utierkou, a potom ju nechajte rozloženú dosušiť na vzduchu. Suší sa na vzduchu 24 hodín, preto ju vyčistite hneď po použití a tak bude pripravená na ďalšie použitie. Ak je potrebné, vonkajšiu stranu náustka očistite vlhkou, nie mokrou vreckovkou.

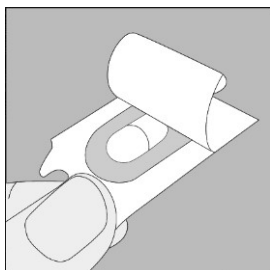
Zaobchádzanie s blisterom:



1. Odtrhnite jeden blister pozdĺž perforácie.



2. Vezmite odtrhnutý blister a stiahnite ochrannú fóliu, až kým nie je vidieť kapsulu. Nepretláčajte kapsulu cez ochrannú fóliu.



3. Kapsuly sa musia vždy uchovávať v blistri a môžu sa vybrať len tesne pred použitím. Suchou rukou vyberte kapsulu z blistra.

Kapsulu neprehĺtajte.

Sirkava kapsuly obsahujú iba malé množstvo prášku, teda 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 oxitró�ium.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tiotrópiumbromid, na udržiavaciu bronchodilatačnú liečbu jedenkrát denne, sa nemá používať na úvodnú liečbu akútnych záchvatov bronchospazmu, t. j. ako záchranná liečba.

Po podaní inhalačného prášku s obsahom tiotrópiumbromidu sa môžu vyskytnúť okamžité reakcie precitlivenosti.

Pre jeho anticholinergickú aktivitu sa má tiotrópiumbromid používať s opatrnosťou u pacientov s glaukómom so zatvoreným 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 v uplynulých 6 mesiacoch; akoukoľvek nestabilnou alebo život ohrozujúcou arytmiou alebo arytmiou, 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 vyčlenení z klinických štúdií 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 tiotrópiumbromid podáva len ak očakávaný prínos prevyšuje potenciálne riziko. U pacientov s závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú dlhodobé skúsenosti (pozri časť 5.2).

Pacienti si majú dávať pozor, aby im prášok s liečivom nevnikol do očí. Majú byť poučení, že to môže spôsobiť vyvolanie alebo zhoršenie glaukómu so zatvoreným uhlom, bolesť alebo nepríjemný pocit v očiach, prechodné rozmazané videnie, videnie kruhov alebo farebných obrazcov (haló efekt) v súvislosti s červenými očami kvôli prekrveniu spojovky a opuchu rohovky. Ak sa objaví ktorákoľvek kombinácia týchto očných príznakov, pacienti majú prestať užívať tiotrópiumbromid a okamžite to konzultovať s odborným lekárom.

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

Tiotrópiumbromid sa nemá používať častejšie než jedenkrát denne (pozri časť 4.9).

Kapsuly Sirkava obsahujú 5,5 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aj keď sa nevykonali žiadne formálne štúdie interakcií liečiv, inhalačný prášok s obsahom tiotrópiumbromidu sa používa súbežne s inými liečivami bez klinických dôkazov liekových interakcií. Sem patria sympatomimetické bronchodilatačné liečivá, metylxantíny, perorálne alebo inhalačné steroidy, ktoré sa bežne používajú na liečbu CHOCHP.

Súbežné podávanie tiotrópiumbromidu s inými liekmi obsahujúcimi anticholinergiká sa neskúmalo, a preto sa neodporúča.

Nedokázalo sa, že by používanie dlhodobopôsobiacich agonistov beta-adrenoceptorov (LABA – long-acting beta-adrenoceptor agonists) a inhalačných kortikosteroidov (ICS - inhaled corticosteroids) menilo expozíciu tiotrópiumbromidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je len veľmi malé množstvo údajov o použití tiotrópiumbromidu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priamy alebo nepriamy škodlivý vplyv s ohľadom na reprodukčnú toxicitu v klinicky relevantných dávkach (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa odporúča vyhnúť používaniu Sirkavy počas tehotenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tiotrópiumbromid vylučuje do ľudského materského mlieka. Napriek štúdiám na hľadácoch, ktoré preukázali, že tiotrópiumbromid sa vylučuje do materského mlieka len v malých množstvách, sa použitie Sirkavy počas dojčenia neodporúča. Tiotrópiumbromid je dlhodobopôsobiacie liečivo. Rozhodnutie o tom, či pokračovať v dojčení/ukončiť ho, alebo pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu Sirkavou sa má urobiť po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Sirkavou 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 účinkoch 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 profilu bezpečnosti

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

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
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	
dehydratácia	neznáme
<u>Poruchy nervového systému</u>	

Trieda orgánových systémov/Preferované termíny podľa MedDRA	Frekvencia
závrat	menej časté
bolesť hlavy	menej časté
poruchy vnímania 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
sinusitída	zriedkavé
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
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
<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</u>	

Trieda orgánových systémov/Preferované termíny podľa MedDRA	Frekvencia
a spojivového tkaniva	
opuch klbov	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
dyzúria	menej časté
retencia moču	menej časté
infekcia močových ciest	zriedkavé

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 tiotrópiumbromidu môžu viesť k anticholinergným prejavom a príznakom.

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

Akútna intoxikácia neúmyselným perorálnym užitím kapsúl tiotrópiumbromidu 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

Tiotrópiumbromid je dlhodobopôsobiaci špecifický antagonista muskarínových receptorov, v klinickej medicíne často nazývaný anticholinergikum. Väzbou na muskarínové receptory v hladkom svalstve bronchov tiotrópiumbromid inhibuje cholinergické (bronchokonstrikčné) účinky acetylcholínu, uvoľneného z parasimpatikových nervových zakončení. Má podobnú afinitu k subtypom muskarínových receptorov M₁ – M₅. V dýchacích cestách tiotrópiumbromid kompetitívne a reverzibilne antagonizuje M₃ receptory, čo má za následok relaxáciu. Účinok je závislý od dávky

a trvá dlhšie než 24 hodín. Dlhotrvalý 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 receptová selektivita (pri kinetickej kontrole) k subtypu M_3 oproti subtypu M_2 .

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 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 tiotrópiumbromid). Jednoročný program pozostával z dvoch placebom kontrolovaných skúšaní a dvoch skúšaní s aktívnou kontrolou (ipratrópium). Obidve šesťmesačné skúšania boli kontrolované salmeterolom a placebom. Tieto skúšania zahŕňali hodnotenie pľúcnych funkcií a ukazovateľa zdravotného stavu, ako je dyspnoe, exacerbácie a kvalita života v súvislosti so zdravotným stavom.

Funkcia pľúc

V spomínaných skúšaniach prinieslo podávanie tiotrópiumbromidu jedenkrát denne počas 30 minút po podaní prvej dávky významné zlepšenie pľúcnych funkcií (expiračný objem vydýchnutý za prvú sekundu úsilného výdychu – FEV1 a úsilná 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 tiotrópiumbromid signifikantne zlepšuje rannú a večernú PEFR (peak expiratory flow rate, maximálna výdychová rýchlosť). Bronchodilatačný účinok tiotrópiumbromidu sa pozoroval počas jedného roka podávania bez náznakov vzniku tolerancie.

Randomizované, placebom kontrolované, klinické skúšanie so 105 pacientmi s CHOCHP potvrdilo zachovanie bronchodilatácie počas 24 hodinového dávkovacieho intervalu v porovnaní s placebom bez ohľadu na to, či sa liek použil ráno alebo večer.

Klinické skúšania (do 12 mesiacov)

Dyspnoe, tolerancia záťaže

Tiotrópiumbromid signifikantne zlepšil dyspnoe (hodnotenú použitím indexu Transition Dyspnea 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, tiotrópium zlepšil 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, tiotrópiumbromid 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 tiotrópiumbromidom 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 incidencia 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 %, $p < 0,001$). Medziročný pomer poklesu FEV1 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 kontrolované klinické skúšanie

Bolo vykonané dlhodobé, randomizované, dvojito zaslepené, aktívnym komparátorom kontrolované klinické skúšanie s dobou pozorovania do 3 rokov na porovnanie účinnosti a bezpečnosti inhalačného prášku s tiotrópiumbromidom a aerosólového inhalátora (5 694 pacientov dostávalo inhalačný prášok s tiotrópiumbromidom, 5 711 pacientov dostávalo tiotrópiumbromid vo forme aerosólu). Primárny koncový ukazovateľ bol čas do prvej exacerbácie CHOCHP, čas do mortality z rôznej príčiny a v podštúdiu (906 pacientov) minimálny FEV1 (pred podaním dávky).

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

Bronchodilatačný účinok inhalačného prášku s tiotrópiumbromidom sa udržal vyše 120 týždňov a bol podobný ako pri aerosóle s tiotrópiumbromidom. Priemerný rozdiel v minimálnom FEV1 pri inhalačnom prášku s tiotrópiumbromidom oproti aerosólu s tiotrópiumbromidom bol 0,010 l (95 % IS - 0,018 až 0,038 l).

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) Všeobecný úvod

Tiotrópiumbromid je nechirálna kvartérna amóniová zlúčenina a je mierne rozpustný vo vode. Tiotrópiumbromid 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.

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 má vysokú biologickú dostupnosť. Perorálny roztok s obsahom tiotrópiumbromidu má absolútnu biologickú dostupnosť 2 – 3 %. Maximálne plazmatické koncentrácie tiotrópiumbromidu 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.

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 tiotrópiumbromid neprechádza vo významnou množstve hematoencefalickou bariérou.

Biotransformácia: rozsah biotransformácie je malý. Je to zrejmé zo 74 % vylučovania močom nezmeneného liečiva po intravenóznom podaní u mladých zdravých dobrovoľníkov. Ester tiotrópiumbromidu sa neenzymaticky štiepi na alkohol (N-metylskopín) a kyslú zlúčeninu (kyselinu dietylenglykolovú), ktoré sú na muskarínových receptoroch inaktívne. 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 pečeňových 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 malého množstva dávky. Tiotrópiumbromid 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 h u pacientov s CHOCHP. Celkový klírens bol po intravenózne dávke u mladých zdravých dobrovoľníkov 880 ml/min. Intravenózne podaný tiotrópiumbromid je väčšinou nezmenený vylúčený močom (74 %). Po inhalácii suchého prášku pacientami s CHOCHP sa v rovnovážnom stave vylúči obličkami 7 % dávky (1,3 mikrogramov) počas 24 h v nezmenenej forme, zvyšok je prevažne neabsorbované liečivo z čreva, ktoré sa vylučuje stolicou. Renálny klírens tiotrópiumbromidu 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: tiotrópiumbromid vykazuje lineárnu farmakokinetiku v terapeutickom rozsahu po intravenóznom podaní aj po inhalácii suchého prášku.

c) Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti: tak ako sa očakáva pri všetkých prevažne renálne vylučovaných liekoch, v závislosti od veku dochádza k zníženiu renálneho klírensu tiotrópiumbromidu (365 ml/min u pacientov s CHOCHP mladších ako 65 rokov, oproti 271 ml/min u pacientov s CHOCHP starších ako 65 rokov). Pokročilý vek nevedol k zodpovedajúcemu nárastu hodnôt $AUC_{0-6,ss}$ alebo $C_{max,ss}$.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: po inhalačnom podaní tiotrópie 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), intravenózne podávanie tiotrópie malo 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.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: neočakáva sa, že by pečenná nedostatočnosť mala relevantný vplyv na farmakokinetiku tiotrópie. Tiotrópiu sa eliminuje prevažne renálne (74 % u mladých zdravých dobrovoľníkov) a jednoduchým neenzymatickým štiepením esteru na farmakokineticky neaktívne metabolity.

Japonskí pacienti s CHOCHP: pri vzájomnom porovnaní skúšaní boli priemerné maximálne plazmatické koncentrácie tiotrópie 10 minút po podaní dávky v rovnovážnom stave o 20 % až 70 % vyššie u japonských pacientov oproti pacientom bielej rasy s CHOCHP po inhalovaní tiotrópie, 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 dospievajúci: pozri časť 4.2.

d) 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 tiotrópiumbromidu. Typickými účinkami pozorovanými na zvieratách boli znížená konzumácia potravy, nižší prírastok telesnej hmotnosti, suchosť v ústach a nose, znížená tvorba slz a slín, mydriáza a zvýšená srdcová frekvencia. Ďalšie relevantné účinky sledované 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 pri potkanoch.

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

Respiračné (iritácia) a urogenitálne (prostatitída) zmeny 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

Obsah kapsuly:

laktóza (ktorá obsahuje mliečnu bielkovinu)

Telo kapsuly:

hypromelóza

oxid titaničitý (E171)

čierny atrament

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Pomôcku NeumoHaler zlikvidujte po využití celého obsahu škatuľky (maximálne 3 mesiace).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ALU/ALU-PVC odlupovací blister.

NeumoHaler je pomôcka určená na inhaláciu jednorazovej dávky so zeleným telom a krytom a bielym tlačidlom, vyrobená z plastu (ABS – akrylonitril-butadién-styrén) a nehrdzavejúcej ocele.

Dodávané veľkosti balení a pomôcok:

- papierová škatuľka obsahujúca 30 kapsúl
- papierová škatuľka obsahujúca 60 kapsúl
- papierová škatuľka obsahujúca 90 kapsúl

Pomôcka NeumoHaler je súčasťou každej papierovej škatuľky.

Na trh musia 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 REGISTRÁCII

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublín 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0344/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. októbra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2021