

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gartior 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 22,5 mikrogramů monohydrátu tiotropium-bromidu, což odpovídá 18 mikrogramům tiotropia.

Dávka podaná (dávka uvolněná z náustku inhalátoru Vertical-Haler) je 10 mikrogramů tiotropia.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 5,2 miligramů laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce.

Neprůhledné zelené tvrdé želatinové tobolky obsahující bílý prášek k inhalaci.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gartior je indikován k udržovací bronchodilatační léčbě ke zmírnění příznaků u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování tiotropium-bromidu je inhalace obsahu jedné tobolky jednou denně vždy ve stejnou denní dobu pomocí inhalátoru Vertical-Haler. **Pro každou tobolku je třeba provést dva inhalační manévry.**

Doporučená dávka se nemá překračovat.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Starší pacienti mohou užívat tiotropium-bromid v doporučených dávkách.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mohou užívat tiotropium-bromid v doporučených dávkách.

Dávkování u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min) viz body 4.4 a bod 5.2.

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater mohou užívat tiotropium-bromid v doporučených dávkách (viz bod

5.2).

Pediatrická populace

CHOPN

Neexistuje žádné relevantní použití u pediatrické populace (ve věku do 18 let) v indikaci uvedené v bodě 4.1.

Cystická fibróza

Bezpečnost a účinnost přípravku Gartior 18 mikrogramů u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Léčivý přípravek je určen pouze k inhalačnímu podání, nikoli k perorálnímu podání.

Tobolky tiotropium-bromidu se nesmí polykat.

Tiotropium-bromid se má inhalovat pouze zařízením Vertical-Haler.

Pokyny pro zacházení a používání

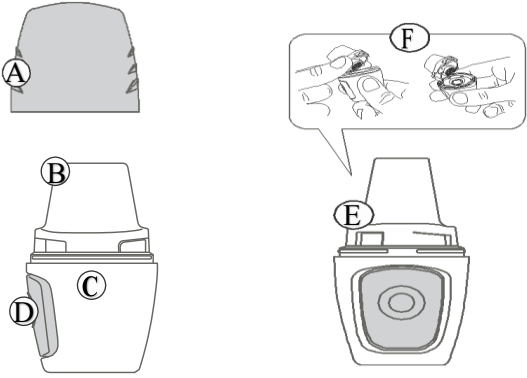
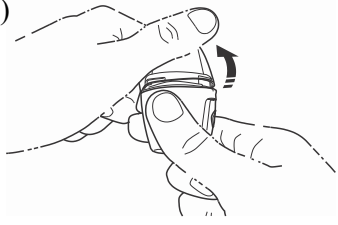
Lékař nebo jiný zdravotnický pracovník musí pacienta zacvičit v používání inhalátoru, aby bylo zajištěno řádné podávání léčivého přípravku.

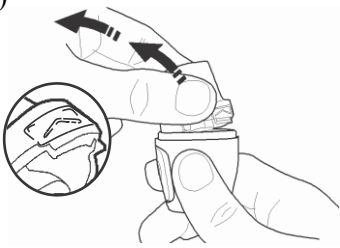


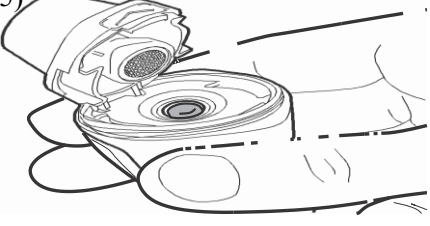
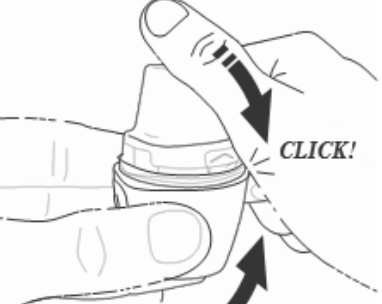

Záměr použití:

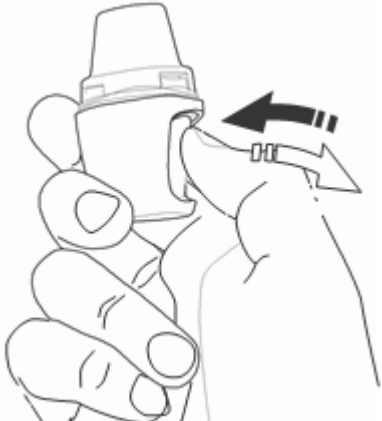
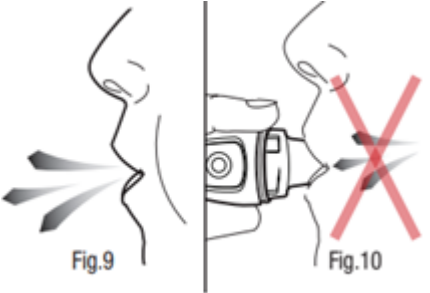
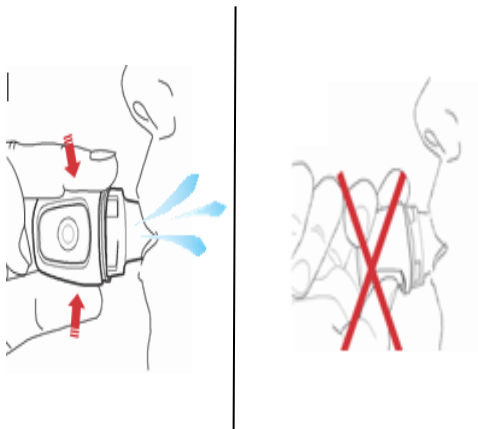
Inhalátor byl vyvinut, aby pomáhal při inhalaci inhalovatelných léčiv ve formě suchého prášku uloženého v tobolkách; takové zařízení je aktivováno pomocí orální aspirace (dechem aktivovaný inhalátor suchého prášku-DPI).

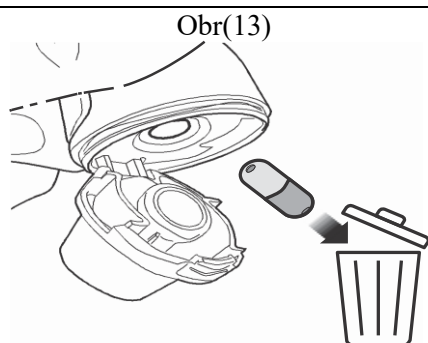
Tobolky obsahující léčivo jsou uchovávány odděleně od inhalátoru.

Nesmíte jej užívat k užívání jiných léků. Vertical-Haler můžete k užívání léků používat až 90 dní.

	<p>Části zařízení:</p> <ul style="list-style-type: none">A- Víčko / KrytB- NáustekC- TěloD- Boční tlačítkoE- Otevření komoryF- Komora pro tobolku <p>Každá tobolka, obsahující jednu dávku, má být vložena do komory inhalátoru těsně před použitím.</p> <p>Pacient může inhalovat lék poté, co je tobolka v komoře inhalátoru propíchnuta těsně před inhalací tlakovým tlačítkem.</p> <p>Inhalátor by měl být uváděn na trh pouze spolu s tímto lékem.</p> <p>Kontraindikace: Pacienti, kteří nemohou samostatně ovládat dýchání.</p>
<p>Obr (1)</p> 	<p><u>1) Odstraňte víčko</u></p> <p>Při používání inhalátoru musíte mít čisté a suché ruce.</p> <p>Pevně držte základnu inhalátoru a sejměte víčko ze strany směrem nahoru, jak je znázorněno níže (obr.1).</p>

<p>Obr(2)</p> 	<p><u>2) Otevřete Vertical-Haler</u></p> <p>Chcete-li inhalátor otevřít, držte jej pevně za základnu. Zatlačte špičkou prstu na oblast označenou “^” směrem nahoru (obr. 2).</p>
 <p>Obr(3)</p>	<p><u>3) Vyjměte tobolku</u></p> <p>Odtrhněte ochrannou fólii, abyste vyjmuli tobolku z blistru (obr.3)</p>
<p>Obr(4)</p> 	<p><u>4) Vložte tobolku</u></p> <p>Otevřený inhalátor držte svisle. Vložte tobolku do komory (obr. 4).</p>
<p>Obr(5)</p> 	<p><u>5) Zkontrolujte správnou polohu tobolky:</u></p> <p>Tobolka má být uvnitř přihrádky (obr. 5)</p>
 <p>Obr(6)</p>	<p><u>6) Zavřete Vertical-Haler</u></p> <p>Držte Vertical-Haler svisle a překlopte náustek zpět. Zvuk „cvaknutí“ potvrzuje, že je Vertical-Haler správně uzavřen (obr. 6).</p>
 <p>Obr(7)</p>	<p><u>7) Propíchněte tobolku</u></p> <p>Držte inhalátor ve svislé poloze (obr. 7)</p>

 <p>obr(8)</p>	<p>Pevně zatlačte boční tlačítko až na doraz. Mírný odpor potvrzuje úspěšné propíchnutí tobolky (obr.8)</p> <p>Pokud je nutné opakovat krok 5, otevřete přihrádku na tobolky (obr. 2), abyste se ujistili, že je tobolka správně umístěna v komoře (obr. 5).</p>
 <p>Obr(9) Obr (10)</p>	<p>8) Zhluboka vydechněte</p> <p>Držte inhalátor dál od úst a vydechněte klidně a hluboce (obr.9). Zadržte dech.</p> <p>Nefoukejte do inhalátoru. Zvlhčený vzduch vháněný dovnitř inhalátoru může snížit inhalovanou dávku.</p>
 <p>Obr(11) Obr(12)</p>	<p>9) Inhalace</p> <p>Vezměte náustek mezi zuby a pevně ho obemkněte rty. Nadechněte se co nejmaleji a nejhlouběji (obr.11). Správné provedení potvrdí vibrační zvuk.</p> <p>NEblokuje přívody vzduchu umístěné přímo pod náustkem. Jinak není zajištěno optimální uvolňování léčiva. Vibrační zvuk zajišťuje správnou inhalaci.</p> <p>NEMAČKEJTE boční tlačítko během inhalace. Tím se zablokuje uvolňování léku. Vibrační zvuk zajišťuje správnou inhalaci</p> <p>10) Zadržte dech</p> <p>Zadržte dech alespoň na 10 sekund. Vyjměte inhalátor z úst a poté dýchejte normálně (obr. 9), což zajišťuje ukládání léku v plicích.</p> <p>Opakujte kroky 8 až 10 ještě jednou, abyste se ujistili, že inhalujete kompletní množství léku.</p> <p>11) Zkontrolujte vyprázdnění tobolky</p> <p>Otevřete Vertical-Haler a zkontrolujte, zda tobolka neobsahuje zbývající prášek léku. Pokud je prášek stále přítomen uvnitř tobolky, opakujte kroky 8 - 11.</p>



12) Vyprázdnění Vertical-Haleru

Vyjměte prázdnou tobolku (obr. 13). Tobolka se mohla rozlomit na malé úlomky a tyto úlomky se mohou dostat do úst nebo do krku. Nebojte se, protože složení tobolek je jedlé a není škodlivé.

13) Čištění Vertical-Haleru

Vertical-Haler byste měli čistit jednou týdně. Vyčistěte trysku inhalátoru a přihrádku na tobolky čistým suchým hadříkem. Alternativně lze k odstranění zbytků, které mohou zůstat uvnitř inhalátoru, použít měkký, čistý kartáček. Zavřete Vertical-Haler.

Nasad'te víčko zpět na náustek, tím zajistíte, že zařízení zůstane čisté a bezpečné.

K čištění zařízení NEPOUŽÍVEJTE vodu ani jiné agresivní prostředky.

14) Vypláchněte ústa

Vypláchněte ústa vodou bez polknutí.

15) Likvidace

Vertical-Haler je navržen tak, aby byl použit pouze s dodávaným léčivem a ne nad rámec tohoto. Pokud obdržíte nové balení s novým inhalátorem Vertical-Haler, zajistěte likvidaci starého inhalátoru.

Další upozornění:

NEVYMĚŇUJTE si Vertical-Haler s jinými lidmi. Existuje vážné riziko zkrřížené infekce.

Běžná likvidace s domovním odpadem.

Používejte inhalátor pouze se specifickými léky, jak je uvedeno.

NEOTVÍREJTE tobolku a zabraňte kontaktu s přípravkem.

NEVKLÁDEJTE do komory inhalátoru více než jednu tobolku ani nemíchejte dva různé léky.

Hlučné prostředí může znesnadnit jeho používání kvůli slyšitelnosti. Doporučuje se používat zařízení v tiché místnosti.

Pro více informací o použití inhalátoru se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem.

NEROZEBÍREJTE inhalátor.

Gartior tobolky obsahuje pouze malé množství prášku, takže tobolka je naplněna pouze částečně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na atropin či jeho

deriváty, např. ipratropium nebo oxitropium.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tiotropium-bromid, bronchodilatancium podávané jednou denně k udržovací léčbě, nelze použít jako zahajovací léčbu akutních záchvatů bronchospasmu, tj. jako úlevovou terapii.

Po podání tiotropium-bromidu, inhalačního prášku, se mohou vyskytnout časně alergické reakce.

Stejně jako jiné anticholinergní látky je i tiotropium-bromid nutno podávat s opatrností u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty nebo obstrukcí hrdla močového měchýře (viz bod 4.8).

Inhalačně podávané léky mohou vyvolat bronchospasmus způsobený inhalací.

Tiotropium je nutno podávat s opatrností pacientům s nedávno prodělaným infarktem myokardu (před méně než 6 měsíci); u jakékoliv nestabilní nebo život ohrožující srdeční arytmie nebo srdeční arytmie vyžadující intervenci nebo změnu farmakoterapie v průběhu posledního roku; při hospitalizaci pro srdeční selhání (NYHA třídy III nebo IV) během posledního roku. Tito pacienti byli vyloučeni z klinických studií a na tyto stavy může mít vliv anticholinergní mechanismus účinku.

Vzhledem k tomu, že u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min) dochází ke zvyšování plazmatické koncentrace, má tiotropium-bromid těmto pacientům podáván jen v případech, kdy očekávaný přínos léčby převyšuje její potenciální rizika. S léčbou pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou dlouhodobé zkušenosti (viz bod 5.2).

Pacienti mají být upozorněni, aby jim prášek obsažený v tobolce nevníkl při aplikaci do očí. Mají být poučeni o tom, že by mohlo dojít k vyvolání nebo ke zhoršení glaukomu s úzkým úhlem, bolestem očí nebo očním obtížím, přechodnému rozmazanému vidění, vizuálnímu haló nebo duhovému vidění spojenému se zarudnutím očí v důsledku překrvení spojivky a otokem rohovky. Pokud se některé z kombinací těchto očních příznaků objeví, mají pacienti užívání tiotropium-bromidu ukončit a ihned vyhledat pomoc očního lékaře.

Sucho v ústech, které se vyskytuje při léčbě anticholinergiky, může být při dlouhodobé expozici spojeno se zubním kazem.

Tiotropium-bromid nemá být užíván častěji než jednou denně (viz bod 4.9).

Pomocné látky:

Tobolky přípravku Gartior obsahují 5,2 mg monohydrátu laktózy. Toto množství obvykle nezpůsobuje problémy u pacientů s intolerancí laktózy. Pacienti se známými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Pomocná látka monohydrát laktózy může obsahovat malé množství mléčných proteinů, což může vést k alergické reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ačkoliv nebyly prováděny oficiální studie zabývající se lékovými interakcemi, byl tiotropium-bromid podáván současně s jinými léky bez klinických příznaků lékových interakcí. Mezi takové léky patří beta2-mimetika, methylxantiny, perorální a inhalační kortikosteroidy, obvykle užívané při léčbě CHOPN.

Nebylo zjištěno, že podávání dlouhodobě působících beta-agonistů nebo inhalačních kortikosteroidů mění míru expozice tiotropia.

Současné podávání tiotropium-bromidu s jinými léky obsahujícími anticholinergika nebylo zkoumáno, a proto se nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou jen velmi omezené údaje o použití tiotropia u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačily žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na reprodukční toxicitu u klinicky relevantních dávek (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se doporučuje se vyvarovat používání přípravku Gartior během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se tiotropium-bromid vylučuje do lidského mateřského mléka. Přestože ze studií prováděných na hlodavcích v laktčním období vyplynulo, že do mateřského mléka je vylučováno pouze malé množství tiotropium-bromidu, nedoporučuje se používání přípravku Gartior v období kojení. Tiotropium-bromid je dlouhodobě působící látka. Při rozhodování, zdali pokračovat či přerušit kojení nebo zdali pokračovat v léčbě či ji ukončit, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a prospěch léčby pro matku.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility nejsou pro tiotropium dosud k dispozici. Studie provedená s tiotropiem, která neměla klinický charakter, neprokázala žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie zkoumající vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Výskyt závratí, rozmazaného vidění nebo bolesti hlavy může ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Mnoho uvedených nežádoucích účinků může být připsáno anticholinergním účinkům přípravku Gartior.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnosti přiřazené nežádoucím účinkům uvedeným níže byly stanoveny na základě hrubého výskytu nežádoucích účinků léčiva (t.j. příhod přičítaným účinkům tiotropia) pozorovaných ve skupině s tiotropiem (9 647 pacientů) z celkem 28 klinických studií kontrolovaných placebem. Délka léčby se pohybovala v rozmezí od 4 týdnů do 4 let.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů / Preferovaný termín MedDRA	Frekvence výskytu
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	
Dehydratace	Není známo
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závrať	Méně časté
Bolest hlavy	Méně časté
Poruchy vnímání chuti	Méně časté
Nespavost	Vzácné
<u>Poruchy oka</u>	
Rozmazané vidění	Méně časté
Glaukom	Vzácné
Zvýšený nitrooční tlak	Vzácné
<u>Srdeční poruchy</u>	
Fibrilace síní	Méně časté
Supraventrikulární tachykardie	Vzácné
Tachykardie	Vzácné
Palpitace	Vzácné
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>	
Faryngitida	Méně časté
Dysfonie	Méně časté
Kašel	Méně časté
Bronchospasmus	Vzácné
Epistaxe	Vzácné
Laryngitida	Vzácné
Sinusitida	Vzácné
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	
Sucho v ústech	Časté
Refluxní choroba jícnu	Méně časté
Zácpa	Méně časté
Orofaryngeální kandidóza	Méně časté
Střevní obstrukce, včetně paralytického ileu	Vzácné
Gingivitida	Vzácné
Glositida	Vzácné
Dysfagie	Vzácné
Stomatitida	Vzácné
Nauzea	Vzácné
Zubní kazy	Není známo
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>	
Vyrážka	Méně časté
Urtikarie	Vzácné
Pruritus	Vzácné
Angioedém	Vzácné

Kožní infekce, vředy na kůži	Není známo
Suchá kůže	Není známo
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>	
Otoky kloubů	Není známo
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>	
Dysurie	Méně časté
Retence moči	Méně časté
Infekce močových cest	Vzácné
<u>Poruchy imunitního systému</u>	
Hypersenzitivita (včetně náhlých reakcí)	Vzácné
Anafylaktická reakce	Není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky v kontrolovaných klinických studiích byly anticholinergní nežádoucí účinky, jako je sucho v ústech, které se vyskytlo u přibližně 4 % pacientů.

Ve 28 klinických studiích vedlo sucho v ústech k přerušení léčby u 18 z 9 647 pacientů (0,2 %) léčených tiotropiem.

Závažné nežádoucí účinky související s anticholinergními účinky zahrnují glaukom, zácpu a střevní obstrukci včetně paralytického ileu a retenci moči.

Zvláštní skupiny pacientů

Výskyt anticholinergních nežádoucích účinků se může zvyšovat s rostoucím věkem pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova

48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Vysoké dávky tiotropium-bromidu mohou vyvolat anticholinergní příznaky a projevy.

Avšak nebyly zaznamenány žádné systémové anticholinergní nežádoucí účinky po inhalaci jednotlivé dávky až 340 µg tiotropium-bromidu u zdravých dobrovolníků. Kromě sucha v ústech nebyly dále po 7denním podávání dávek až 170 µg tiotropium-bromidu zdravým dobrovolníkům zaznamenány žádné významné nežádoucí účinky. Ve studii s opakovaným podáváním u pacientů s CHOPN s maximální denní dávkou 43 µg tiotropium-bromidu po dobu více než čtyř týdnů nebyl pozorován žádný závažný nežádoucí účinek.

Akutní intoxikace po náhodném perorálním požití tobolek tiotropium-bromidu je nepravděpodobná vzhledem k nízké biologické dostupnosti při perorálním podání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná inhalační léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, anticholinergika.

ATC kód: R03BB04

Mechanismus účinku

Tiotropium-bromid je dlouhodobě působící specifický antagonist muskarinového receptoru, v klinické medicíně často označovaný jako anticholinergikum. Vazbou na muskarinové receptory hladké svaloviny průdušek snižuje tiotropium-bromid cholinergní (bronchokonstrikční) účinky acetylcholinu, který se uvolňuje z nervových zakončení parasympatiku. Má podobnou afinitu k jednotlivým subtypům muskarinových receptorů M₁ až M₅. V dýchacích cestách tiotropium-bromid kompetitivně a reverzibilně antagonizuje M₃ receptory, což vede k jejich uvolnění. Účinek byl závislý na dávce a trval déle než 24 hodin. Dlouhodobé trvání účinku je pravděpodobně dáno velmi pomalou disociací z receptoru M₃ s významně delším poločasem disociace než u ipratropia. Tiotropium-bromid je jako dusíkaté kvartérní anticholinergikum při inhalačním podání topicky (broncho-) selektivní a vykazuje široké terapeutické rozmezí předtím, než dojde k výskytu systémových anticholinergních účinků.

Farmakodynamické účinky

Bronchodilatace je účinkem primárně lokálním (na dýchací cesty), nikoliv systémovým. Disociace z receptorů M₂ je rychlejší než z receptorů M₃, z čehož byla ve funkčních *in vitro* studiích vyvozena (za kinetické kontroly) receptorová selektivita k subtypu M₃ oproti subtypu M₂. Klinickým korelátem vysoké účinnosti a pomalé receptorové disociace je významná a dlouhodobá bronchodilatace pacientů s CHOPN.

Srdeční elektrofyziologie

Elektrofyziologie: ve studii zaměřené na QT interval, která zahrnovala 53 zdravých dobrovolníků, nevedlo podávání tiotropia v dávce 18 µg a 54 µg (tj. trojnásobek terapeutické dávky) po dobu 12 dní k významnému prodloužení intervalu QT na EKG.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinický vývojový program zahrnoval čtyři jednoleté a dvě šestiměsíční randomizované dvojitě slepé studie prováděné u 2 663 pacientů (1 308 užívalo tiotropium-bromid). Jednoroční program se skládal ze dvou studií kontrolovaných placebem a dvou studií s aktivní kontrolou (ipratropium). Obě šestiměsíční studie byly kontrolovány salmeterolem a placebem. V těchto studiích byly hodnoceny plicní funkce a ukazatele zdravotního stavu jako dyspnoe, exacerbace a kvalita života v souvislosti se zdravotním stavem.

Plicní funkce

Podávání tiotropium-bromidu v jedné denní dávce během 30 minut po aplikaci první dávky zajistilo významné zlepšení plicních funkcí (usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu - FEV₁ a usilovná vitální kapacita – FVC) trvajících 24 hodin. Farmakodynamického rovnovážného stavu bylo dosaženo během jednoho týdne s převažující bronchodilatací pozorovanou třetí den. Tiotropium-bromid významně zlepšil ranní a večerní hodnoty PEFr (vrcholová výdechová rychlost) hodnocené v denních záznamech pacientů. Bronchodilatační účinek tiotropium-bromidu přetrvával po dobu jednoho roku podávání bez známek vzniku tolerance.

Randomizovaná klinická studie kontrolovaná placebem, provedená u 105 pacientů s CHOPN, prokázala, že bronchodilatace přetrvává v průběhu 24hodinového dávkovacího intervalu v porovnání s placebem bez ohledu na to, zda byl lék podáván ráno nebo večer.

Klinické studie (trvajících až 12 měsíců)

Dyspnoe, tolerance zátěže

Tiotropium-bromid vedl k významnému zlepšení dušnosti pacientů (hodnoceno indexem TDI - Transition Dyspnoea Index). Toto zlepšení přetrvávalo po celou dobu léčby.

Vliv zlepšení dušnosti na toleranci zátěže byl zkoumán ve dvou randomizovaných, dvojitě slepých studiích, kontrolovaných placebem, u 433 pacientů se středně těžkou až těžkou CHOPN. V těchto studiích 6týdenní léčba tiotropiem významně prodloužila ve srovnání s placebem dobu výdrže zátěže při bicyklové ergometrii se 75% maximálním funkčním zatížením až do jeho ukončení z důvodu objevení příznaků o 19,7% (Studie A) a o 28,3 % (Studie B).

Kvalita života ve vztahu ke zdraví

V 9 měsících trvající randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 492 pacientů zlepšilo tiotropium kvalitu života ve vztahu ke zdraví, což bylo hodnoceno celkovým skóre SGRQ (= St. George's Respiratory Questionnaire). Podíl pacientů léčených tiotropiem, který dosáhl významného zlepšení v celkovém skóre SGRQ (t.j. > 4 jednotky), byl o 10,9 % vyšší v porovnání s placebem (59,1% ve skupině léčené tiotropiem oproti 48,2 % ve skupině léčené placebem, $p = 0,029$). Průměrný rozdíl mezi skupinami činil 4,19 jednotky ($p = 0,001$; interval spolehlivosti: 1,69 - 6,68). Zlepšení v oddílech dotazníku SGRQ bylo 8,19 jednotky pro „příznaky“, 3,91 jednotky pro „aktivitu“ a 3,61 jednotky pro „dopad na denní život“. Zlepšení ve všech těchto oddílech bylo statisticky významné.

Exacerbace CHOPN

V randomizované, dvojitě zaslepené studii, kontrolované placebem, u 1 829 pacientů se středně těžkou až velmi těžkou CHOPN, tiotropium-bromid statisticky významně snížil podíl pacientů s exacerbacemi CHOPN (z 32,2 % na 27,8 %) a statisticky významně snížil počet exacerbací o 19 % (z 1,05 na 0,85 příhod na paciento-rok). Navíc ve skupině s tiotropium-bromidem bylo hospitalizováno pro exacerbaci CHOPN 7,0 % pacientů a ve skupině s placebem 9,5 % pacientů ($p=0,056$). Počet hospitalizací pro CHOPN byl snížen o 30 % (z 0,25 na 0,18 příhod na paciento-rok).

Randomizovaná dvojitě zaslepená double-dummy studie trvající jeden rok s paralelním uspořádáním skupin srovnávala účinek léčby tiotropia v dávce 18 mikrogramů jednou denně s léčbou salmeterolem HFA pMDI v dávce 50 mikrogramů dvakrát denně pokud jde o výskyt středně závažných a závažných exacerbací, a to u 7 376 pacientů s CHOPN a anamnézou exacerbací v předchozím roce.

Tabulka 1: Souhrn konečných ukazatelů exacerbace

Konečný ukazatel	Tiotropium 18 mikrogramů n = 3 707	Salmeterol 50 mikrogramů (HFA pMDI) n = 3 669	Poměr (95% CI)	Hodnota p
Čas (dny) do první exacerbace [†]	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Čas do první závažné exacerbace (s hospitalizací) [§]	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Pacienti s ≥ 1 exacerbací, n (%)*	1 277 (34,4)	1,414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Pacienti s ≥ 1 závažnou exacerbací (s hospitalizací), n (%)*	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

[†] Čas (ve dnech) se vztahuje na 1. kvartil pacientů. Analýza času do nežádoucí příhody byla provedena za použití Coxova regresního modelu proporčních rizik (proportional hazards) s centrem a léčbou jako nezávislou proměnnou (složeně); poměr se vztahuje na poměr rizika (hazard ratio).

[§] Analýza času do nežádoucí příhody byla provedena za použití Coxova regresního modelu proporčních rizik (proportional hazards) s centrem a léčbou jako nezávislou proměnnou (složeně); poměr se vztahuje na poměr rizika (hazard ratio). Čas (ve dnech) pro 1. kvartil pacientů není možné vypočítat, protože podíl pacientů se

závažnou exacerbací je příliš nízký.

- * Počet pacientů s nežádoucí příhodou byl analyzován za použití Cochran-Mantel-Haenszelova testu se stratifikací podle skladebného centra; poměr se vztahuje na relativní riziko (risk ratio).

Ve srovnání se salmeterolem tiotropium prodloužilo čas do první exacerbace (187 dní oproti 145 dnům) se snížením rizika o 17 % (poměr rizik 0,83; 95% interval spolehlivosti (CI), 0,77 až 0,90; $p < 0,001$). Tiotropium také prodloužilo čas do první závažné exacerbace (s hospitalizací) (poměr rizik 0,72; 95% CI, 0,61 až 0,85; $p < 0,001$).

Dlouhotrvající klinické studie (delší než 1roční, až 4roční)

Ve čtyři roky trvající randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii provedené u 5993 pacientů (3006 pacientů užívalo placebo a 2987 pacientů užívalo tiotropium) udrželo tiotropium, ve srovnání s placebem, zlepšené FEV₁ po celou dobu 4 let. Větší podíl pacientů dokončil ≥ 45 měsíců léčby ve skupině s tiotropiem ve srovnání se skupinou s placebem (63,8 % vs. 55,4 %, $p < 0,001$). Roční míra poklesu FEV₁ ve srovnání s placebem byla u tiotropia a placeba podobná. Během léčby kleslo riziko úmrtí o 16 %. Incidence úmrtí byla 4,79 na 100 paciento-roků ve skupině placebo oproti 4,10 na 100 paciento-roků ve skupině tiotropia (poměr rizika (tiotropium/placebo) = 0,84, 95% CI = 0,73; 0,97). Léčba tiotropiem vedla ke snížení rizika respiračního selhání (jak bylo zjištěno při hlášení nežádoucích příhod) o 19 % (2,09 oproti 1,68 případů na 100 paciento-roků, relativní riziko (tiotropium/placebo) = 0,81, 95% CI = 0,65; 0,999).

Aktivní látkou kontrolovaná studie s tiotropiem

Za účelem srovnání účinnosti a bezpečnosti tiotropium-bromidu podávaného jako prášek k inhalaci a tiotropium-bromidu podávaného ve formě inhalátoru produkujícího jemnou mlžinu (soft mist inhaler, SMI) byla provedena dlouhodobá rozsáhlá randomizovaná dvojité zaslepená aktivní látkou kontrolovaná studie s délkou trvání až 3 roky (5694 pacientů užívalo tiotropium-bromid prášek k inhalaci; 5711 pacientů užívalo tiotropium-bromid ve formě SMI). Primárními parametry byly čas do první exacerbace CHOPN, čas do úmrtí ze všech příčin, a v podstudii (u 906 pacientů) byl hodnocen parametr through FEV₁ (hodnota před podáním dávky).

Čas do první exacerbace CHOPN byl v průběhu studie tiotropium-bromidu prášku k inhalaci a tiotropium-bromidu jako SMI numericky srovnatelný (poměr rizik (prášek k inhalaci/SMI) 1,02 s 95% intervalem spolehlivosti 0,97 až 1,08). Medián počtu dní do první exacerbace CHOPN byl 719 dní pro prášek k inhalaci a 756 dní u SMI.

Bronchodilatační účinek tiotropium-bromidu prášku k inhalaci se udržel po dobu 120 týdnů a byl srovnatelný s účinkem pozorovaným u tiotropium-bromidu SMI. Průměrný rozdíl v parametru through FEV₁ mezi tiotropium-bromidem práškem k inhalaci a SMI byl 0,010 litru (95% interval spolehlivosti -0,018 až 0,038 litru).

V postmarketingové studii srovnávající tiotropium-bromid SMI a prášek k inhalaci byla mortalita ze všech příčin včetně následného sledování vitálního stavu u tiotropium-bromidu prášku k inhalaci a SMI srovnatelná (poměr rizik (prášek k inhalaci/SMI) 1,04, 95% interval spolehlivosti 0,91 – 1,19).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Gartior u všech podskupin pediatrické populace v indikaci CHOPN a cystická fibróza (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecný úvod

Tiotropium-bromid je achirální kvartérní amoniová sloučenina špatně rozpustná ve vodě. Podává se ve formě prášku k inhalaci. Při inhalačním podání se obecně většina podané dávky ukládá

v gastrointestinálním traktu a v menší míře v cílovém orgánu - plicích. Četné níže uvedené farmakokinetické údaje byly zjištěny při podávání dávek vyšších, než jsou doporučené léčebné dávky.

Všeobecné vlastnosti léčivé látky po podání léčivého přípravku

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost 19,5 % po inhalaci prášku u mladých zdravých dobrovolníků ukazuje, že podíl, který se dostává do plic, má vysokou biologickou dostupnost. Perorální roztoky tiotropia mají absolutní biologickou dostupnost 2–3 %.

Maximální plazmatické koncentrace tiotropia byly zaznamenány 5-7 minut po inhalaci.

Za rovnovážného stavu byly vrcholové plazmatické hladiny tiotropia u pacientů s CHOPN 12,9 pg/ml a rychle klesaly multikompartmentovým způsobem. Plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu činily 1,71 pg/ml.

Systémová expozice po inhalaci tiotropia pomocí inhalátoru se suchým práškem (dry powder inhaler) byla podobná expozici tiotropia inhalovaného pomocí inhalátoru produkujícího jemnou mlžinu (soft mist inhaler).

Distribuce

Tiotropium je ze 72 % vázáno na plazmatické proteiny a jeho distribuční objem je 32 l/kg. Lokální koncentrace v plicích nejsou známy, ale způsob podávání vede k podstatně vyšším koncentracím v plicích. Studie u potkanů ukázaly, že tiotropium-bromid neproniká ve významném množství přes hematoencefalickou bariéru.

Biotransformace

Rozsah biotransformace je nízký. To je zřejmé z vylučování močí ze 74 % nezměněné sloučeniny po intravenózním podání mladým zdravým dobrovolníkům. Ester tiotropium-bromidu je neenzymaticky štěpen na alkohol (N-methylskopin) a na kyselinu (dithienylglykolová kyselina), které na muskarinové receptory nepůsobí.

Studie *in vitro* s jaterními mikrozomy a lidskými hepatocyty ukazují, že jistá část léku (< 20 % dávky po intravenózním podání) je metabolizována oxidací závislou na cytochromu P 450 (CYP) a následnou konjugací s glutathionem na řadu metabolitů II. řádu.

In vitro studie s jaterními mikrozomy ukazují, že tuto enzymatickou cestu lze inhibovat inhibitory CYP 2D6 (a 3A4), chinidinem, ketokonazolem a gestodenem. CYP 2D6 a 3A4 jsou tedy zapojeny do metabolické cesty, která odpovídá za vylučování menšího podílu dávky. Tiotropium-bromid dokonce i v koncentracích překračujících terapeutické koncentrace neinhibuje CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A jaterních mikrozomů lidí.

Eliminace

Efektivní poločas tiotropia nastává u pacientů s CHOPN mezi 27-45 hodinami. Celková clearance po intravenózním podání u mladých zdravých dobrovolníků byla 880 ml/min. Intravenózně podané tiotropium je vylučováno hlavně močí v nezměněné formě (74 %). Po inhalačním podání prášku pacienty s CHOPN v rovnovážném stavu činí vylučování močí 7 % (1,3 µg) nezměněné účinné látky po 24 hodinách, zbytek představuje zejména nevstřebaný lék ze střeva, vylučovaný stolicí. Renální clearance tiotropia překračuje clearance kreatininu, což svědčí o jeho sekreci do moči. Při dlouhodobém inhalačním podávání jednou denně u pacientů s CHOPN bylo dosaženo farmakokinetického rovnovážného stavu do 7. dne bez jeho další kumulace.

Linearita/nelinearita

Tiotropium vykazuje v terapeutickém rozmezí lineární farmakokinetiku nezávislou na lékové formě.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Jak lze očekávat u všech přednostně renálně vylučovaných léků, je pokročilý věk spojený s poklesem renální clearance tiotropia (z 365 ml/min u pacientů s CHOPN ve věku < 65 let, na 271 ml/min u pacientů s CHOPN ve věku > 65 let). Pokročilý věk nevedl k odpovídajícímu zvýšení $AUC_{0-6,ss}$ nebo hodnot $C_{max,ss}$.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Při inhalačním podávání tiotropia jednou denně u pacientů s CHOPN v rovnovážném stavu měla lehká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu CL_{CR} 50-80 ml/min) za následek lehké zvýšení hodnoty $AUC_{0-6,ss}$ (o 1,8 – 30 % vyšší) a podobně byla ovlivněna i hodnota $C_{max,ss}$ ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (CL_{CR} > 80 ml/min).

U pacientů s CHOPN se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) vedlo intravenózní podání tiotropia ke zdvojnásobení jeho celkové expozice (82% nárůst AUC_{0-4h} a 52% nárůst C_{max}) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin, což bylo potvrzeno plazmatickými koncentracemi po inhalaci prášku.

Pacienti s poruchou funkce jater

Nepředpokládá se, že by porucha funkce jater měla nějaký významný vliv na farmakokinetiku tiotropia. Tiotropium je přednostně eliminováno renálním vylučováním (74 % u mladých zdravých dobrovolníků) a prostým neenzymatickým esterickým štěpením na farmakologicky neaktivní metabolity.

Japonští pacienti s CHOPN

Ve zkřížené srovnávací studii byla průměrná vrcholová plazmatická koncentrace tiotropia v rovnovážném stavu 10 minut po podání dávky inhalačně o 20 % až 70 % vyšší u japonských pacientů s CHOPN, v porovnání s bělošskou populací. Nebyl však zaznamenán žádný signál vyšší mortality nebo kardiálního rizika u japonských pacientů ve srovnání s bělošskou populací. Pro další etnika nebo rasy jsou k dispozici jen nedostačující farmakokinetické údaje.

Pediatrická populace: Viz bod 4.2.

Farmakokinetický(é)/ Farmakodynamický(é) vztah(y)

Neexistuje žádná přímá souvislost mezi farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mnoho účinků pozorovaných v průběhu konvenčních studií zabývajících se farmakologickou bezpečností, toxicitou při opakovaném podávání a reprodukční toxicitou může být vysvětleno anticholinergními vlastnostmi tiotropium-bromidu. Typickými účinky pozorovanými u zvířat byla snížená konzumace potravy, snížení přírůstku tělesné hmotnosti, sucho v ústech a nosu, snížená tvorba slz a slin, mydriáza a zrychlení srdeční frekvence. Dalšími významnými změnami zaznamenanými v průběhu studií toxicity při opakovaném podávání bylo mírné podráždění dýchacích cest u potkanů a myši projevující se rinitidou a změnami epitelu nosní dutiny a hrtanu, prostatitida spolu s proteinovými depozity a litiáza močového měchýře potkanů.

Škodlivé účinky ve vztahu k březosti, vývoji embrya/plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji bylo možno zaznamenat pouze při dávkách toxických pro matky. Tiotropium-bromid nebyl teratogenní pro potkany ani pro králíky. Obecně studie reprodukce a fertility u potkanů nenaznačily žádný nežádoucí účinek na plodnost nebo páření léčených rodičů či jejich potomků při jakékoliv dávce. Respirační (podráždění) a urogenitální (prostatitida) změny a reprodukční toxicita byly při lokální i systémové expozici více než pětikrát vyšší než při expozici terapeutické. Studie zabývajících se genotoxicitou a kancerogenním potenciálem neodhalily pro člověka žádné zvláštní riziko.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy (který může obsahovat malé množství mléčných proteinů)

Tvrdá želatinová tobolka:

Želatina

Čištěná voda

Makrogol 4000

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Brilantní modř FCF (E133)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Inhalátor Vertical-Haler zlikvidujte po 90 dnech od prvního použití.

Tobolka má být použita ihned po otevření blistru.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC//Al blistr obsahující 10 tobolek. Blistry jsou dodávány v papírové krabičce s inhalátorem nebo bez něj.

Vertical-Haler je jednodávkové inhalační zařízení vyrobené z akrylonitrilbutadienstyrenových (ABS) plastových materiálů a nerezové oceli. Materiály, které přicházejí do přímého kontaktu s přípravkem v době inhalace, jsou: nerezová ocel 304 (jehly, které propíchnou tobolku), akrylonitrilbutadienstyren-ABS (tvoří náustek, kterým lék proudí, a komoru pro tobolku).

Velikosti balení:

- Vnější kartonová krabička obsahuje (vnitřní kartonovou krabičku s 30 tobočkami (3 blistry) + inhalátor na suchý prášek)
- Vnější kartonová krabička obsahuje (vnitřní kartonovou krabičku se 60 tobočkami (6 blisterů) + inhalátor na suchý prášek)
- Vnější kartonová krabička obsahuje (vnitřní kartonovou krabičku s 90 tobočkami (9 blisterů) + inhalátor na suchý prášek)
- Kartonová krabička obsahující 30 tobolek (3 blistry)
- Kartonová krabička obsahující 60 tobolek (6 blisterů)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b

140 78 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/601/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 8. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 8. 2024