

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tiotropium Polpharma 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 mikrogramů tiotropia.

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

Pomocná látka se známým účinkem: laktóza (ve formě monohydrátu).

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

Přípravek Tiotropium Polpharma 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. Doporučuje se provést 2 inhalační manévry pro každou tobolku, aby bylo zajištěno, že bude podána celá dávka.

Doporučená dávka nemá být překračována.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Starší pacienti mohou užívat tiotropium-bromid v doporučených dávkách.

Porucha 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.

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater mohou užívat tiotropium-bromid v doporučených dávkách (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Tiotropium Polpharma nemají užívat osoby mladší 18 let. Účinnost a bezpečnost tohoto přípravku u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

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 Tiotropium Polpharma 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 má být inhalován pouze zařízením Vertical-Haler.

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

Pokyny pro používání přípravku

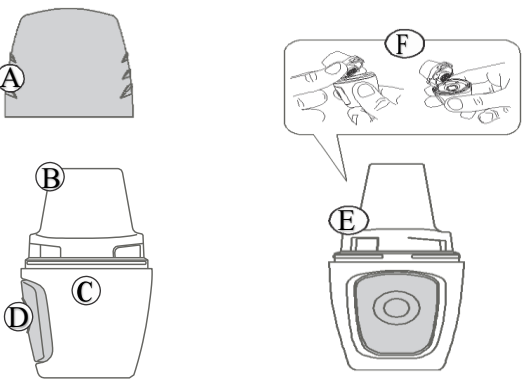
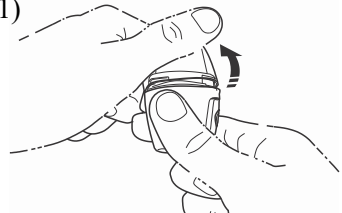
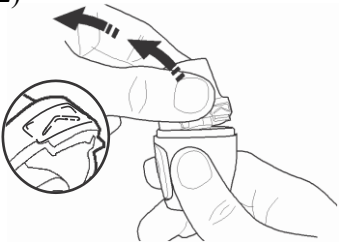

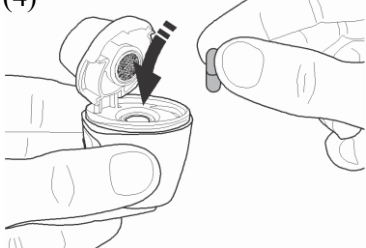
Vertical-Haler je inhalační prostředek navržený speciálně tak, aby pacientům umožnil inhalovat přípravek obsažený v tobolkách přípravku Tiotropium Polpharma. Vertical-Haler nesmí být používán k aplikaci jiných léků. Je to prostředek určený k opakovanému použití jedním pacientem.

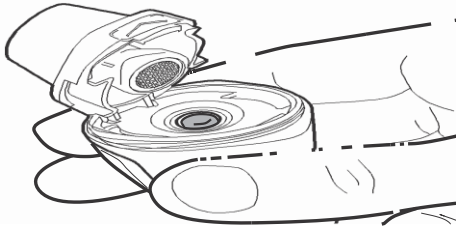
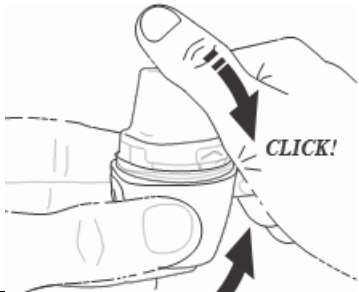

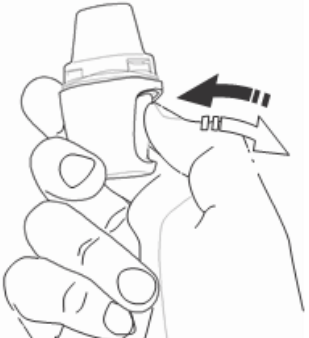
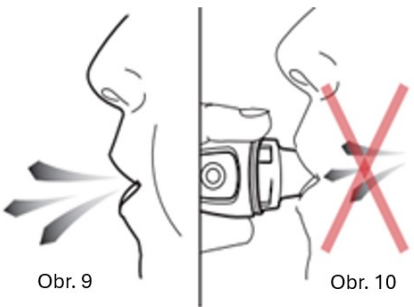
Lékař nebo jiný zdravotnický pracovník musí pacienta zacvičit v používání inhalátoru, aby bylo zajištěno řádné podávání léčivého přípravku.

Pokyny pro používání přípravku:

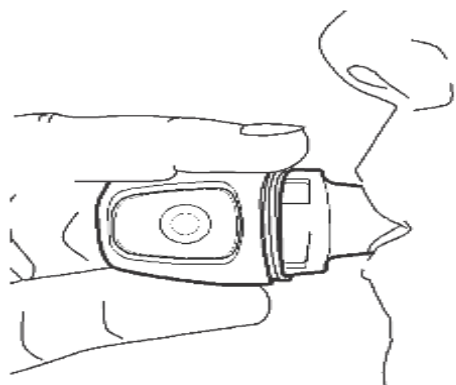
Pacienti mají při používání inhalátoru Vertical-Haler postupovat podle následujících kroků.

Pokyny pro používání přípravku:	<p>Inhalátor byl vyvinut pro pomoc při inhalaci inhalovatelných léčiv ve formě suchého prášku uloženého v tobolkách; takové zařízení se aktivuje pomocí orální aspirace (dechem aktivovaný inhalátor suchého prášku-DPI). Tobolky obsahující léčivo jsou uchovávány odděleně od inhalátoru.</p> <p>Každá tobolka obsahující jednu dávku má být vložena do komůrky inhalátoru pouze v době použití.</p> <p>Po nasazení do komůrky inhalátoru a propíchnutí prorážecím tlačítkem, těsně před inhalací, může být lék inhalován pacientem.</p> <p>Inhalátor má být uváděn na trh pouze ve spojení s tímto lékem.</p> <p>Kontraindikace:</p> <p>Tento léčivý přípravek není určen pro pacienty, kteří nemohou samostatně ovládat své dýchání.</p>
---------------------------------	--

	<p>Části zařízení:</p> <ul style="list-style-type: none"> A- Horní kryt B- Náustek C- Spodní část D- Prorážecí tlačítko E- Místo pro otevření F- Komůrka pro tabletky
<p>Obr. (1)</p> 	<p>1. Sejměte horní kryt</p> <p>Při používání inhalátoru musí být vaše ruce čisté a suché.</p> <p>Pevně uchopte spodní část inhalátoru a sejměte uzávěr ze strany, jak je znázorněno na (obr. 1).</p>
<p>Obr. (2)</p> 	<p>2. Otevřete inhalátor</p> <p>Inhalátor otevřete tak, že jej pevně uchopíte za strany spodní části.</p> <p>Zatlačte špičkou prstu na místo označené „^“ směrem nahoru (obr. 2).</p>
<p>Obr. (3)</p> 	<p>3. Vyjměte tabletku</p> <p>Vyjměte jednu tabletku z blistru. (Obr. 3).</p>
<p>Obr. (4)</p> 	<p>4. Vložte tabletku</p> <p>Otevřený inhalátor držte ve svislé poloze. Vložte tabletku do dutiny. (Obr. 4).</p>

<p>Obr. (5)</p> 	<p>5. Ověřte správné umístění tabletky</p> <p>Tabletka má být uvnitř komůrky pro tabletky. (Obr. 5).</p>
<p>obr. (6)</p> 	<p>6. Uzavřete inhalátor Vertical-Haler</p> <p>Držte inhalátor ve svislé poloze a zaklapněte náustek zpět. Zvuk „cvaknutí“ potvrdí, že je náustek inhalátor správně uzavřen (obr. 6).</p>
<p>Obr. (7)</p> 	<p>7. Proražte tabletu</p> <p>Držte inhalátor ve svislé poloze (Obr. 7) a v plném rozsahu stiskněte prorážecí tlačítko</p>
<p>Obr. (8)</p> 	<p>Mírný odpor potvrzuje úspěšné propíchnutí tabletky (Obr. 8). Pokud je nutné opakovat krok 5, otevřete komůrku tabletky (Obr. 2), abyste se ujistili, že tabletky je v dutině správně umístěna (Obr. 5).</p>
 <p>Obr. 9</p> <p>Obr. 10</p>	<p>8. Úplně vydechněte</p> <p>Držte inhalátor dál od úst a klidně a zhluboka vydechujte (Obr. 9). Zadržte dech.</p> <p>Nefoukejte do inhalátoru. Vlhký vzduch vhněný dovnitř inhalátoru může snížit inhalovanou dávku.</p>

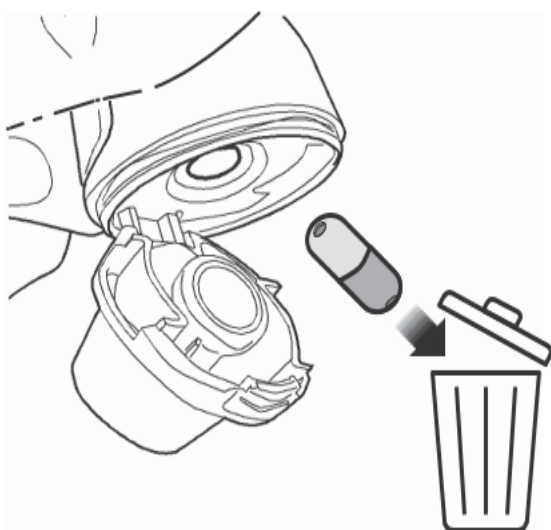
Obr. (11)



Obr. (12)



Obr. (13)



9. Vdechování

Vezměte náustek mezi zuby a pevně jej obemkněte rty. Nadechněte se co nejpomaleji a nejhlouběji (Obr. 11). Vibrační zvuk potvrdí správnou léčbu.

NEBLOKujte přívody vzduchu umístěné přímo pod náustkem. V opačném případě není zajištěno optimální uvolňování léku. Rotující zvuk zajišťuje správné vdechování.

Během vdechování NEMAČKEJTE prorážecí tlačítko. Zablokujete tím uvolňování léku. Rotující zvuk zajišťuje správné vdechování.

10. Zadržte dech

Zadržte dech na nejméně 10 sekund. Vyjměte inhalátor z úst a poté normálně dýchejte (Obr. 9). Tím zajistíte uložení léku v plicích.

Zopakujte znovu kroky 8 až 10, abyste se ujistili, že jste inhalovali celý lék.

11. Zkontrolujte prázdnou tobolku

Otevřete inhalátor Vertical_Haler a zkontrolujte, zda v tobolce nezůstal prášek. Pokud je uvnitř tobolky stále přítomen prášek, opakujte kroky 8 - 11.

12. Vyprázdnění inhalátoru Vertical-Haler

Vyjměte prázdnou tobolku (Obr. 13). Tobolka se mohla rozpadnout na malé úlomky, které se mohou dostat do úst nebo do krku. Nemějte obavy, protože složka tobolky je jedlá a není škodlivá.

13. Čištění inhalátoru Vertical-Haler

Inhalátor byste měli čistit jednou týdně. Trysku inhalátoru a přihrádku na tobolky čistíte čistým, suchým hadříkem. Alternativně lze k odstranění zbytků, které mohou zůstat uvnitř inhalátoru, použít měkký čistý kartáček. Zavřete inhalátor.

Nasad'te horní kryt zpět na náustek, tím zajistíte, že přístroj bude udržován v čistotě a bezpečí. K čištění inhalátoru NEPOUŽÍVEJTE vodu ani jiné agresivní prostředky.

14. Vypláchněte ústa

Vypláchněte ústa vodou bez polykání.

15. Likvidace

	<p>Inhalátor Vertical-Haler je určen k použití pouze s léky, které jsou k dispozici, a ne nad jejich rámec. Pokud obdržíte nové balení s novým inhalátorem Vertical-Haler, zajistěte likvidaci starého inhalátoru.</p> <p><u>Dodatečná upozornění:</u></p> <p>NEVYMĚŇUJTE inhalátor Vertical-Haler s jinými osobami. Existuje vážné riziko zkřížené infekce.</p> <p>Běžná likvidace s domácím odpadem.</p> <p>Inhalátor používejte pouze se specifickými léky, jak je uvedeno.</p> <p>NEOTVÍREJTE tobolku a nepřicházejte do kontaktu s přípravkem.</p> <p>NEVKLÁDEJTE do komůrky inhalátoru více než jednu tobolku ani nemíchejte dva různé léky. Hlučné prostředí může ztížit poslech. Doporučuje se používat inhalátor v tiché místnosti. Další informace o používání inhalátoru získáte od svého lékaře nebo lékárníka. Inhalátor NEROZEBÍREJTE.</p> <p>Pokud se vyskytnou jakékoli problémy, které mohou způsobit, že se inhalátor stane nevhodným pro další použití, zákazník jej zašle držiteli rozhodnutí o registraci v obalu schopném zachovat fyzickou neporušenost. Jakýkoli závažný incident, který se vyskytl v souvislosti s inhalátorem, by měl být nahlášen držiteli rozhodnutí o registraci a příslušnému orgánu členského státu, ve kterém je uživatel a/nebo pacient usazen.</p>
--	---

Tobolky přípravku Tiotropium Polpharma obsahují jen malé množství prášku, proto je tobolka pouze částečně naplněná.

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.

Tento léčivý přípravek není určen pro pacienty, kteří nemohou samostatně ovládat své dýchání.

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 časné 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 nevnikli 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).

Pediatrická populace

Tiotropium Polpharma nemají užívat osoby mladší 18 let. Účinnost a bezpečnost tohoto přípravku u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

Pomocné látky

Tobolky Tiotropium Polpharma obsahují 5,2 mg laktózy.

Toto množství obvykle nezpůsobuje problémy u pacientů s intolerancí laktózy.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

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 Tiotropium Polpharma během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se tiotropium-bromid vylučuje do lidského mateřského mléka. Přestože ze studií prováděných na hlodavcích v laktačním období vyplynulo, že do mateřského mléka je vylučováno pouze malé množství tiotropium-bromidu, nedoporučuje se používání přípravku Tiotropium Polpharma 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 Tiotropium Polpharma.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnosti přiřazené nežádoucím účinkům uvedeným níže byly stanoveny na základě hrubého výskytu nežádoucích účinků léčiva (t.j. příhod přiřítaným 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
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Dehydratace	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Závrať	Méně časté
Bolest hlavy	Méně časté
Poruchy vnímání chuti	Méně časté
Nespavost	Vzácné
<i>Poruchy oka</i>	
Rozmazané vidění	Méně časté
Glaukom	Vzácné
Zvýšený nitrooční tlak	Vzácné
<i>Srdeční poruchy</i>	
Fibrilace síní	Méně časté
Supraventrikulární tachykardie	Vzácné
Tachykardie	Vzácné
Palpitace	Vzácné

<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Faryngitida	Méně časté
Dysfonie	Méně časté
Kašel	Méně časté
Bronchospasmus	Vzácné
Epistaxe	Vzácné
Laryngitida	Vzácné
Sinusitida	Vzácné
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Sucho v ústech	Časté
Refluxní choroba jícnu	Méně časté
Zácpa	Méně časté
Orofaryngeální kandidóza	Méně časté
Sřevní obstrukce, včetně paralytického ileu	Vzácné
Gingivitida	Vzácné
Glositida	Vzácné
Dysfagie	Vzácné
Stomatitida	Vzácné
Nauzea	Vzácné
Zubní kazy	Není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně, poruchy imunitního systému</i>	
Vyrážka	Méně časté
Urtikarie	Vzácné
Pruritus	Vzácné
Hypersenzitivita (včetně náhlých reakcí)	Vzácné
Angioedém	Vzácné
Anafylaktická reakce	Není známo
Kožní infekce, vředy na kůži	Není známo
Suchá kůže	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Otoky kloubů	Není známo
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Dysurie	Méně časté
Retence moči	Méně časté
Infekce močových cest	Vzácné

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: Léčiva k terapii 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 M_1 až M_5 . V dýchacích cestách tiotropium-bromid kompetitivně a reverzibilně antagonizuje M_3 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 M_3 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 M_2 je rychlejší než z receptorů M_3 , z čehož byla ve funkčních *in vitro* studiích vyvozena (za kinetické kontroly) receptorová selektivita k subtypu M_3 oproti subtypu M_2 . 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 dvojité 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) trvající 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 přetrval 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 (trvající 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

9 měsíců 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

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 tiotropiem 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 exacerpace †	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Čas do první závažné exacerpace (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 exacerpace (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 exacerpace (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 placebo 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

Byla provedena dlouhodobá, rozsáhlá randomizovaná, dvojité zaslepená, aktivní látkou kontrolovaná studie s délkou trvání až 3 roky, aby se porovnal účinnost a bezpečnost tiotropium-bromidového inhalačního prášku a inhalátoru jemné mlžiny (soft mist inhaler) tiotropium-bromidu (5 694 pacientů užívajících prášek k inhalaci tiotropium bromidu 5 711 pacientů užívajících inhalátor jemné mlžiny tiotropium-bromidu); Primárními cíli byly čas do první exacerpace 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 exacerpace CHOPN byl v průběhu studie s práškem k inhalaci tiotropium-bromidu a inhalátorem jemné mlžiny tiotropium-bromidu numericky srovnatelný (poměr rizik (inhalační prášek tiotropium-bromid/inhalátor jemné mlžiny tiotropium-bromid) 1,02 s 95% CI 0,97 až 1,08). Medián

počtu dní do první exacerbace CHOPN byl 719 dní pro tiotropium bromidový inhalační prášek a 756 dní pro tiotropium-bromidový inhalátor jemné mlžiny.

Bronchodilatační účinek prášku k inhalaci tiotropium-bromidu se udržel po dobu 120 týdnů a byl srovnatelný s účinkem pozorovaným u inhalátoru jemné mlžiny s tiotropium-bromidem. Průměrný rozdíl v parametru through FEV₁ pro tiotropium-bromidový inhalační prášek oproti tiotropium-bromidovému inhalátoru jemné mlžiny byl 0,010 litru (95% interval spolehlivosti -0,018 až 0,038 litru).

V postmarketingové studii porovnávající tiotropium-bromidový inhalátor jemné mlžiny a tiotropium-bromidový inhalační prášek byla mortalita ze všech příčin včetně následného sledování vitálního stavu srovnatelná (poměr rizik (inhalace tiotropium-bromidu prášek/tiotropium-bromidový inhalátor jemné mlžiny) 1,04 s 95% interval spolehlivosti 0,91 až 1,19).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tiotropiem 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 suchého prášku k inhalaci byla podobná expozici tiotropia inhalovaného pomocí inhalátoru jemné mlžiny.

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 pacienti 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 skupiny pacientů

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 CLCR 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 (CLCR > 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.

Pediatriká 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 zabývající se genotoxicitou a kancerogenním potenciálem neodhalily pro člověka žádné zvláštní riziko.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy

Tvrdá želatinová tobolka:

Želatina

Čištěná voda

Makrogol 4000

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železnatý (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.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium blistr obsahující 10 tobolek. Blistry jsou dodávány v papírové krabičce s nebo bez inhalátoru. Blistry jsou klasické (nesloupávací).

Papírová krabička obsahující tobolky: Tiotropium Polpharma prášek k inhalaci v tvrdé tobolce je dodáván v blistrech obsahující 10 tobolek v papírové krabičce s příbalovou informací.

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

Papírová krabička obsahující tobolky a inhalátor: Tiotropium Polpharma prášek k inhalaci v tvrdé tobolce je dodáván v blistrech obsahující 10 tobolek, ve vnitřní krabičce, která je umístěna uvnitř větší papírové krabičky s odpovídajícími rozměry, včetně zařízení Vertical-Haler (inhalátor suchého prášku). Balení obsahuje příbalovou informaci.

Velikosti balení:

- Krabička obsahující 30 tobolek s inhalátorem suchého prášku
- Krabička obsahující 60 tobolek s inhalátorem suchého prášku
- Krabička obsahující 90 tobolek s inhalátorem suchého prášku
- Krabička obsahující 30 tobolek
- Krabička obsahující 60 tobolek

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

Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.
Ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdanski
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/546/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 12. 2024

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 12. 2024