

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dilochob 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 21,7 mikrogramů tiotropium-bromidu, což odpovídá 18 mikrogramů tiotropia. Dávka podaná (dávka uvolněná z náustku inhalátoru) je 10 mikrogramů tiotropia.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 5,5 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce.

Průhledné bezbarvé tvrdé tobolky velikosti 3 o rozměru 16 mm, s kódem „T10“ vytištěným na tobolce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčivý přípravek je určen pouze k inhalačnímu podání.

Doporučené dávkování tiotropium-bromidu je inhalace obsahu jedné tobolky jednou denně vždy ve stejnou denní dobu pomocí MRX003-T10 DPI (inhalátor suchého prášku).

Doporučená dávka nemá být překračována.

Tobolky tiotropium-bromidu jsou určeny pouze k inhalaci a nikoli k perorálnímu podání.

Tobolky tiotropium-bromidu nesmí být polykány.

Tiotropium-bromid má být inhalován pouze pomocí MRX003-T10 DPI.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Pacienti ve věku 65 let a starší 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 bod 4.4 a bod 5.2.

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 Dilochob 18 mikrogramů u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

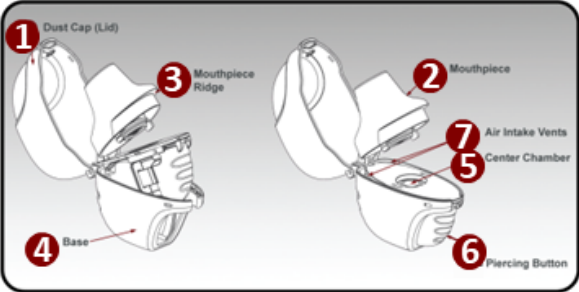
Způsob podání

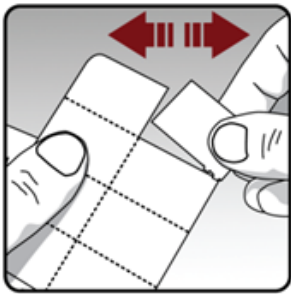
Lékař nebo jiný zdravotnický pracovník musí pacienta zacvičit v používání inhalátoru, aby bylo zajištěno řádné podávání léčivého přípravku.

Pokyny pro používání

Inhalátor suchého prášku MRX003-T10 je navržen speciálně pro tobolky přípravku Dilochob: pacienti jej proto nesmí používat k aplikaci jiných léků.

Váš přípravek je dodáván v balení s tobolkami přípravku Dilochob v blistru a inhalátorem. Použijte nový inhalátor dodávaný s Vaším léčivým přípravkem.

	MRX003-T10 inhalátor suchého prášku zahrnuje: 1 Kryt proti prachu (víčko) 2 Náustek 3 Výstupek náustku 4 Spodní část 5 Komora pro tobolky 6 Prorážecí tlačítko 7 Otvory pro nasátí vzduchu
Užívání celé denní dávky přípravku vyžaduje 4 hlavní kroky: Krok 1: Otevření inhalátoru:	
	Otevřete kryt proti prachu (víčko) zvednutím předního výstupku.
	Odklopte kryt proti prachu (víčko) povytažením směrem nahoru od spodní části, aby se odhalil náustek.

	Odklopte náustek povytažením za výstupek náustku směrem nahoru od spodní části, aby se objevila komora pro tobolky.
Krok 2: Umístění tobolky do inhalátoru:	
	Každý den oddělte pouze 1 tobolku z blistru odtrhnutím podél perforované linie.
	Vyjměte tobolku přípravku Dilochoob z blistru: Neřezejte do fólie ani nepoužívejte ostré předměty k vyjmutí tobolky z blistru. Ohněte 1 z rohů blistru se šipkou a oddělte hliníkovou vrstvu fólie. Odloupněte potištěnou fólii, až uvidíte celou tobolku. Pokud jste otevřel(a) více než 1 blister, přebytečná tobolka se nemá použít a má být zlikvidována.
	Vložte tobolku do komory na tobolky Vašeho inhalátoruI.
	Pevně zavřete náustek proti spodní části, dokud neuslyšíte cvaknutí. Ponechte kryt proti prachu (víčko) otevřený(é).

Krok 3: Proražení tobolky:



Držte Váš inhalátor náustkem směrem nahoru.

Stiskněte jednou prorážecí tlačítko v plném rozsahu, poté jej uvolněte. Takto dojde k proděravění tobolky, a tím k uvolnění léku pro vdechnutí.

Nemačkejte prorážecí tlačítko více než jednou.

Netřeste s Vaším inhalátorem.

Proražením tobolky může dojít k uvolnění malých částí tobolky.

Když vdechujete lék, některé tyto malé části tobolky mohou projít náustkem Vašeho inhalátoru do Vašich úst nebo hrdla. To je normální. Malé části tobolky Vám neublíží.

Krok 4: Užití celé denní dávky (2 inhalace z jedné tobolky):



Jedním dechem úplně vydechněte, a vyprázdněte tak veškerý vzduch z plic.

Důležité: **Nevydechujte** do náustku inhalátoru.



Při dalším nádechu užitě Váš lék:

Hlavu držte ve vzpřímené poloze, zatímco se díváte rovně.

Přiložte inhalátor k Vaším ústům ve vodorovné poloze. Neblokujte otvory pro nasátí vzduchu.

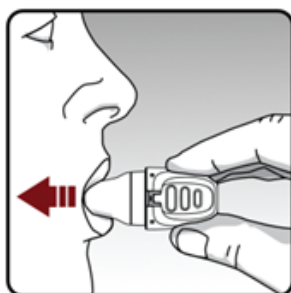
Sevřete pevně rty kolem náustku.

Pomalu a hluboce se nadechněte do pocitu maximálního naplnění plic.

Uslyšíte/Ucítíte, jak tobolka uvnitř vibruje (chrastí).

Na několik sekund zadržte dech a současně vyjměte inhalátor z úst.

Začněte opět normálně dýchat.

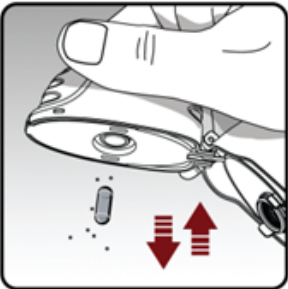
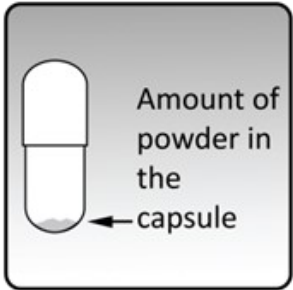


Abyste užil(a) Vaší celou denní dávku, musíte opět úplně vydechnout a dále: Než se nadechnete ze stejné tobolky, vložte si inhalátor do úst.

Důležité: Prorážecí tlačítko už znovu **nemačkejte**.

Nezapomeňte: Je nutné se každý den ze stejné tobolky nadechnout 2krát, aby byla užita celá dávka léku. Ujistěte se, že jste vždy úplně vydechl(a), než se nadechnete z inhalátoru.

Zacházení s inhalátorem a jeho uchovávání:

	Po užití denní dávky odklopte náustek a vyklopte použitou tobolku do odpadkového koše, aniž byste se jí dotkl(a). Otočte inhalátor do obrácené polohy, pevně ho držte a jemným poklepáním vysypte část tobolky a nahromaděný prášek, aniž byste se jich dotkl(a). Poté zaklopte náustek a kryt proti prachu, a takto inhalátor uchovávejte. Neuchovávejte inhalátor a tobolky (blistry) přípravku Dilochoh na vlhkém místě. Tobolky přípravku Dilochoh vždy uchovávejte v uzavřených blistrech. Inhalátor čistěte jednou za měsíc. Odklopte kryt proti prachu a náustek. Otevřete spodní část zatlačením na prorážecí tlačítko směrem nahoru. Podívejte se do komory na tobolku, zda v ní nejsou části tobolky nebo nahromaděný prášek. Pokud ano, vyklepejte je. Opláchněte inhalátor teplou vodou, několikrát stiskněte tlačítko, aby se pod tekoucí vodou omyla komora na tobolky a prorážecí jehla. Zkontrolujte, zda jsou odstraněny nahromaděný prášek a části tobolky. Pečlivě inhalátor vysušte otřením přebytku vody papírovým ručníkem. Poté dosušte na vzduchu s odklopeným krytem proti prachu, náustkem a s otevřenou spodní částí tak, aby úplně vyschla. K vysušení inhalátoru nepoužívejte vysoušeč vlasů. Nepoužívejte inhalátor, pokud je mokrá. V případě potřeby můžete vnější část náustku očistit čistým navlhčeným hadříkem.
Množství prášku v tobolce 	Jedna tobolka přípravku Dilochoh obsahuje pouze malé množství prášku. To je jedna celá dávka užívaná dvěma po sobě jdoucími nádechy. Neotvírejte tobolku přípravku Dilochoh, protože pak nemusí fungovat.

Tobolky přípravku Dilochoh 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.

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 arytmiie nebo srdeční arytmiie 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 být 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 tobolece 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).

Přípravek Dilochob obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. Pomocná látka laktosa 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 prášek k inhalaci 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 Dilochoh 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 Dilochoh v období kojení. Tiotropium-bromid je dlouhodobě působící látka. Při rozhodování, zdali pokračovat či přerušit kojení nebo zdali pokračovat v léčbě přípravkem Dilochoh či ji ukončit, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a prospěch léčby přípravkem Dilochoh pro matku.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility nejsou pro tiotropium dosud k dispozici. Preklinická studie provedená s tiotropiem neprokázala žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit dopravní prostředky 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 tiotropia.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

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
<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, poruchy imunitního systému</u>	
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
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>	
Otoky kloubů	Není známo
<u>Porucha ledvin a močových cest</u>	
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 jsou 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 parasymptiku. 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 přípravku 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) trvajících 24 hodin. Farmakodynamického rovnovážného stavu bylo dosaženo během jednoho týdne s převládající 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, dvojité 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, dvojité 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, dvojité 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 dvojité 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 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; $p < 0,001$). Přípravek Dilochoob také prodloužil 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 placeba 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).

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

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.

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 tiotropia po inhalaci inhalátorem MRX003-T10 DPI byla podobná expozici tiotropia inhalovaného pomocí inhalátoru RespiMat.

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.

Pohlaví/Rasa: 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

Obsah tobolek

Monohydrát laktosy (který může obsahovat malé množství mléčných proteinů)

Tělo a víčko tobolek

Hypromelosa

Inkoustový potisk

Koncentrovaný roztok amoniaku (E527)

Butanol

Bezvodý ethanol (E510)

Černý oxid železitý (E172)

Isopropylalkohol

Hydroxid draselný (E525)

Propylenglykol (E1520)

Šelak (E904)

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Tobolku použijte ihned po otevření blistru.

Doba použitelnosti inhalátoru

Inhalátor zlikvidujte nejpozději po 6 měsících od prvního použití.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC // PET/Al perforovaný odlupovací blistr obsahující 10 tobolek. Blistry jsou dodávány v krabičce s inhalátorem suchého prášku MRX003-T10.

Složení formovacího filmu a krycího materiálu jsou:

Formování spodních vrstev fólie:

OPA film, PVC film, Al fólie

Vrstvy krycí fólie:

PET film, Al fólie

MRX003-T10 DPI (inhalátor na suchý prášek) je jednodávkový inhalátor vyrobený z plastu akrylonitril-butadien-styren (ABS) a nerezové oceli. Má bílé tělo a červené tlačítko.

Velikost balení:

Krabička obsahující 30 tobolek (3 blistry) a jeden inhalátor suchého prášku MRX003-T10

Krabička obsahující 60 tobolek (6 blistrů) a jeden inhalátor suchého prášku MRX003-T10

Krabička obsahující 90 tobolek (9 blistrů) a jeden inhalátor suchého prášku MRX003-T10

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

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Reg. č.: 14/398/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 6. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 6. 2022