

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

PLUBROM 18 mikrogramov inhalačný prášok v tvrdej kapsule

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 21,7 mikrogramov tiotrópium-bromidu, čo zodpovedá 18 mikrogramom tiotrópie.

Podaná dávka (množstvo dávky, ktoré opustí náustok inhalátora) je 10 mikrogramov tiotrópie.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 5,5 milligramov laktózy, monohydrátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok v tvrdej kapsule.

Priehľadné bezfarebné tvrdé kapsuly veľkosti 3, s rozmerom 16 mm a “T10” vytlačeným na kapsule.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Tiotrópium je indikované ako bronchodilatans na udržiavaciu liečbu na zmiernenie príznakov u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Tento liek je určený len na inhalačné použitie.

Odporúčaná dávka tiotrópium-bromidu je inhalácia obsahu jednej kapsuly jedenkrát denne v tom istom čase, pomocou MRX003-T10 DPI (*Dry Powder Inhaler*, práškový inhalátor).

Odporúčaná dávka sa nemá prekročiť.

Kapsuly tiotrópium-bromidu sú iba na inhaláciu a nie na perorálne užívanie.

Kapsuly s tiotrópium-bromidom sa nesmú prehĺtať.

Tiotrópium-bromid sa má inhalovať len s MRX003-T10 DPI.

##### Osobitné populácie

###### *Starší pacienti*

Pacienti vo veku 65 rokov a viac môžu používať tiotrópium-bromid podľa odporúčaného dávkovania.

###### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

### Pediatrická populácia

#### CHOCHP

V indikácii uvedenej v časti 4.1 neexistuje náležité použitie u pediatrických pacientov (do 18 rokov).

#### Cystická fibróza

Bezpečnosť a účinnosť PLUBROMU18 mikrogramov u detí a dospelých nie je stanovená. Údaje nie sú dostupné.

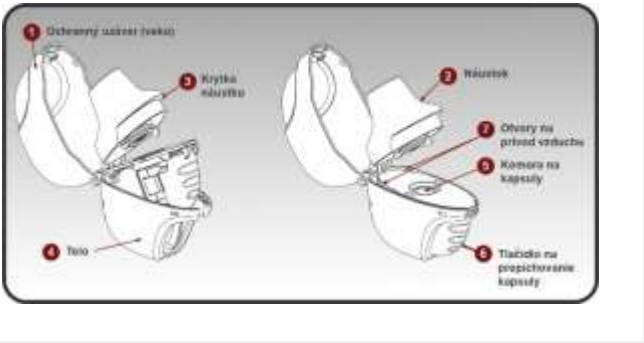
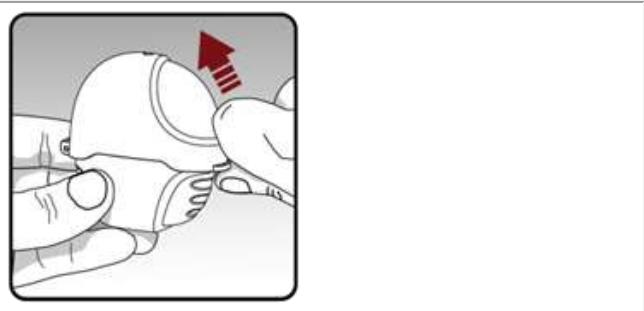
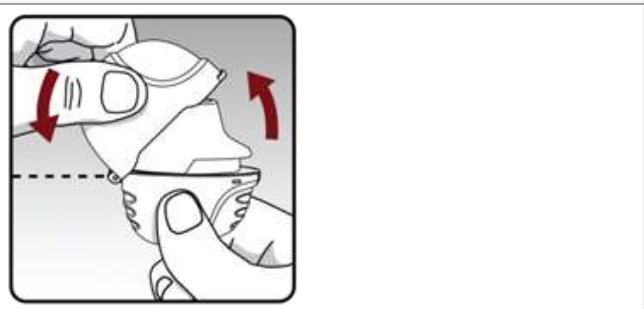
#### Spôsob podávania


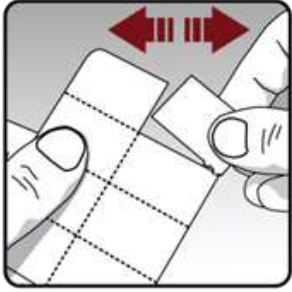



Aby sa zaručilo správne podávanie lieku, lekár alebo iní zdravotnícki pracovníci majú zaškoliť pacienta ako inhalátor používať.




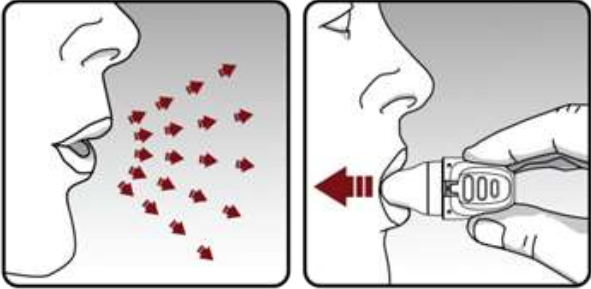
#### Pokyny na zaobchádzanie a používanie



MRX003-T10 práškový inhalátor je špeciálne vyvinutý pre PLUBROM kapsuly; pacienti nesmú používať inhalátor, aby si podali akékoľvek iné lieky.

Váš liek sa dodáva s PLUBROM kapsulami v blistrovom balení a inhalátorom. Používajte nový inhalátor dodávaný s vašim liekom.

	<p>MRX003-T10 práškový inhalátor obsahuje:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1 Ochranný uzáver (viečko)</li><li>2 Náustok</li><li>3 Krytka náustku</li><li>4 Telo</li><li>5 Komora na kapsuly</li><li>6 Tlačidlo na prepichovanie kapsuly</li><li>7 Otvory na prívod vzduchu</li></ol>
<p><b>Užívanie celej dennej dávky lieku si vyžaduje 4 hlavné kroky</b> <b>Krok 1. Otvorenie vášho inhalátora:</b></p>	
	<p>Otvorte ochranný uzáver (viečko) zdvihnutím výčnelku na prednej strane.</p>
	<p>Potiahnite ochranný uzáver (viečko) smerom nahor od tela, aby ste odhalili náustok.</p>

	<p>Otvorte náustok potiahnutím za krytku náustku smerom hore a od tela tak, aby bola komora na kapsuly viditeľná.</p>
<p><b>Krok 2. Vloženie kapsuly do vášho inhalátora:</b></p>	
	<p>Každý deň oddeľte od blistrovej karty iba 1 z blistrov, pretrhnutím pozdĺž perforovanej čiary.</p>
	<p>Vyberte PLUBROM kapsulu z blistra: Neodstrihujte fóliu ani nepoužívajte ostré nástroje na vytiahnutie kapsuly z blistra. Ohnite 1 z rohov blistra so šípkou a oddeľte vrstvy hliníkovej fólie. Odlepte potlačenú fóliu, kým neuvidíte celú kapsulu. Ak ste otvorili viac ako 1 blister tak, že je kapsula vystavená vzduchu, kapsula sa nemá používať a má sa vyhodiť.</p>
	<p>Vložte kapsulu do komory na kapsuly vášho inhalátora.</p>
	<p>Pevne zatvorte náustok proti telu, kým nebudete počuť kliknutie. Ochranný uzáver (viečko) nechajte otvorený.</p>
<p><b>Krok 3. Prepichnutie kapsuly:</b></p>	

	<p>Uchopte svoj inhalátor tak, aby náustok smeroval nahor.</p> <p>Stlačte tlačidlo na prepichovanie kapsuly úplne dovnútra, kým sa nezastaví, a potom ho uvoľnite. Tým sa urobia otvory v kapsule, takže umožnia uvoľnenie vášho lieku pri vdýchnutí.</p> <p><b>Nestláčajte</b> tlačidlo na prepichovanie kapsuly viac ako raz.</p> <p><b>Netraste</b> s inhalátorom.</p> <p>Prepichnutím kapsuly môžu vzniknúť malé kúsky kapsuly. Niektoré z týchto malých kúskov môžu preniknúť cez váš inhalátor do úst alebo hrdla, keď vdychujete svoj liek. Toto je normálne. Malé kúsky kapsuly by vám nemali ublížiť.</p>
<p><b>Krok 4. Užívanie celej dennej dávky (2 inhalácie z tej istej kapsuly):</b></p>	
	<p><b>S jedným nádychom úplne vydýchnite</b>, vyprázdňte tak všetok vzduch z pľúc.</p> <p><b>Dôležité: Nevydychujte</b> do svojho inhalátoru.</p>
	<p>S ďalším nádychom užite svoj liek:</p> <p><b>Držte hlavu vo vzpriamenej polohe, zatiaľ čo sa pozeráte priamo pred seba.</b></p> <p>Zdvihnite svoj inhalátor do úst vo vodorovnej polohe. Nezakrývajte otvory na prívod vzduchu. Zovrite pery tesne okolo náustka. Dýchajte pomaly a zhlboka, až kým nemáte plné pľúca. Počujete a / alebo cítite, ako kapsula vibruje (chrastí).</p> <p>Na niekoľko sekúnd zadržte dych a súčasne vytiahnite inhalátor z úst.</p> <p>Znova dýchajte normálne.</p>
	<p>Na podanie svojej celej dennej dávky, musíte úplne a druhýkrát vydýchnuť: Pred inhaláciou z tej istej kapsuly si inhalátor vložte do úst.</p> <p><b>Dôležité: Nestláčajte</b> znova tlačidlo na prepichovanie kapsuly.</p> <p>Pamätajte: Na podanie vašej celej dennej dávky každý deň, musíte vdýchnuť dvakrát z tej istej kapsuly. Pred vdychovaním z inhalátora sa uistite, že ste úplne vydýchli.</p>
<p><b>Starostlivosť a skladovanie vášho inhalátora:</b></p>	

	<p>Po užití svojej dennej dávky otvorte náustok a vyklopte použitú kapsulu bez toho, aby ste sa jej dotkli, do odpadkového koša.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odstráňte zvyšky kapsuly alebo nahromadeného prášku tak, že sa ho nedotknete, otočením hore dnom a jemným, ale pevným poklepaním. Potom zatvorte náustok a ochranný uzáver pre uskladnenie.</li> </ul> <p><b>Neuchovávajúte</b> váš inhalátor a kapsuly (blistre) PLUBROM na vlhkom mieste. Kapsuly PLUBROM vždy uchovávajúte v zatavených blistroch.</p> <p>Inhalátor <b>čistite</b> raz mesačne.</p> <p>Otvorte ochranný uzáver a náustok.</p> <p>Otvorte telo zatlačením tlačidla na prepichovanie nahor.</p> <p>Pozrite sa, či sa v komore na kapsuly nachádzajú kúsky kapsuly alebo nahromadený prášok. Ak áno, vyklopte ho.</p> <p>Opláchnite váš inhalátor teplou vodou a niekoľkokrát stlačte tlačidlo tak, aby bola komora kapsuly a prepichovacia ihla pod tečúcou vodou. Skontrolujte, či sú kúsky kapsuly, nahromadený prášok odstránené.</p> <p>Inhalátor dobre vysušte vyklopením prebytočnej vody na papierovom obrúsku. Potom ho vysušte na vzduchu. Ochranný uzáver, náustok a telo nechajte úplne otvorené tak, aby úplne vyschli.</p> <p><b>Nepoužívajte</b> na sušenie inhalátora sušič vlasov.</p> <p><b>Nepoužívajte</b> váš inhalátor, keď je mokrý. V prípade potreby môžete vonkajšiu časť náustku vyčistiť čistou vlhkou handričkou.</p>
	<p>Každá PLUBROM kapsula obsahuje iba malé množstvo prášku. Toto je 1 plná dávka užitá dvoma po sebe nasledujúcimi nádychmi.</p> <p><b>Neotvárajte</b> kapsulu, inak to nemusí fungovať.</p>

PLUBROM kapsuly obsahujú iba malé množstvo prášku, teda kapsula je len čiastočne naplnená.

#### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na atropín alebo jeho deriváty, napr. ipratrópiu alebo oxitrópiu.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tiotrópiu-bromid, ako raz denne dávkované udržiavacie bronchodilatancium, sa nemá používať na úvodnú liečbu akútnych záchvatov bronchospazmu, t.j. ako záchranná liečba.

Po podaní inhalačného prášku tiotrópium-bromidu sa môžu vyskytnúť okamžité reakcie precitlivenosti.

Pre jeho anticholinergickú aktivitu sa má tiotrópium-bromid používať s opatrnosťou u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom, hyperpláziou prostaty alebo obštrukciou hrdla močového mechúra (pozri časť 4.8).

Lieky na inhaláciu môžu spôsobiť inhaláciou indukovaný bronchospazmus.

Tiotrópium sa má používať s opatrnosťou u pacientov s nedávno prekonaným infarktom myokardu pred menej ako 6 mesiacmi; s akoukoľvek nestabilnou alebo život ohrozujúcou srdcovou arytmiou alebo srdcovou arytmiou vyžadujúcou zákrok alebo zmenu liekov za posledný rok; s hospitalizáciou pre zlyhávanie srdca (trieda III alebo IV podľa NYHA) v poslednom roku. Títo pacienti boli z klinických štúdií vylúčení a uvedené stavy môže ovplyvniť anticholinergický mechanizmus účinku.

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

Pacienti majú byť upozornení, aby sa prášok lieku nedostal do očí. Majú byť poučení, že to môže spôsobiť precipitáciu alebo zhoršenie glaukómu s úzkym uhlom, bolesť alebo nepohodu v očiach, prechodné rozmazané videnie, videnie kruhov alebo farebných obrazcov v súvislosti s červenými očami z konjunktiválnej kongescie a korneálneho edému. Ak sa objaví ktorákoľvek kombinácia týchto očných príznakov, pacienti majú prestať užívať tiotrópium-bromid a okamžite to konzultovať so špecialistom.

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

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

PLUBROM obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Pomocná látka monohydrát laktózy môže obsahovať malé množstvo mliečnych proteínov, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Aj keď sa nevykonali žiadne formálne štúdie interakcií liečiv, inhalačný prášok tiotrópium-bromidu sa používa súbežne s inými liekmi bez klinických dôkazov liekových interakcií. Sem patria sympatomimetické bronchodilatátory, metylxantíny, perorálne alebo inhalačné steroidy, ktoré sa vo všeobecnosti používajú na liečbu CHOCHP.

Nezistilo sa, že užívanie dlhodobo pôsobiacich agonistov beta2-adrenergických receptorov (*Long-acting, beta2-adrenergic agonist, LABA*) alebo inhalačným kortikosteroidom (*Inhaled corticosteroid, ICS*) zmenilo expozíciu tiotrópia.

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

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

O používaní tiotrópia u tehotných žien je veľmi obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu v klinicky relevantných dávkach (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa neodporúča používať PLUBROM počas gravidity.



### Dojčenie

Nie je známe, či sa tiotrópium-bromid vylučuje do ľudského materského mlieka. Napriek štúdiám na hlodavcoch, ktoré ukázali, že tiotrópium-bromid sa vylučuje do materského mlieka len v malých množstvách, sa použitie PLUBROMU počas dojčenia neodporúča. Tiotrópium-bromid je dlhodobou pôsobiacou látkou. Rozhodnutie o tom, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu PLUBROMOM sa má urobiť po zohľadnení prospechu dojčenia pre dieťa a prospechu liečby PLUBROMOM pre ženu.

### Fertilita

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

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Výskyt závratu, neostreho videnia alebo bolesti hlavy môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn profilu bezpečnosti

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

### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Frekvencie pridelované nežiaducim účinkom uvedeným nižšie vychádzajú z približnej miery výskytu nežiaducich reakcií lieku (t.j. udalostí pripisovaných tiotrópiu), pozorovaných v skupine s tiotrópiom (9 647 pacientov), získaných z 28 súhrnných placebom kontrolovaných klinických štúdií s trvaním liečby od štyroch týždňov do štyroch rokov.

Frekvencia je definovaná pomocou nasledovnej konvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme ( nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov/Preferované pomenovanie podľa MedDRA</b>	<b>Frekvencia</b>
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	
Dehydratácia	Neznáme
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závrat	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Poruchy chuti	Menej časté
Insomnia	Zriedkavé
<u>Poruchy oka</u>	
Rozmazané videnie	Menej časté
Glaukóm	Zriedkavé
Zvýšený vnútroočný tlak	Zriedkavé
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>	
Atriálna fibrilácia	Menej časté
Supraventrikulárna tachykardia	Zriedkavé
Tachykardia	Zriedkavé
Palpitácie	Zriedkavé

<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>	
Faryngitída	Menej časté
Dysfónia	Menej časté
Kašeľ	Menej časté
Bronchospazmus	Zriedkavé
Epistaxa	Zriedkavé
Laryngitída	Zriedkavé
Sínusitída	Zriedkavé
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
Sucho v ústach	Časté
Gastroezofageálny reflux	Menej časté
Zápcha	Menej časté
Orofaryngeálna kandidóza	Menej časté
Intestinálne obštrukcie, vrátane paralytického ilea	Zriedkavé
Gingivitída	Zriedkavé
Glositída	Zriedkavé
Dysfágia	Zriedkavé
Stomatitída	Zriedkavé
Nauzea	Zriedkavé
Zubný kaz	Neznáme
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva, poruchy imunitného systému</u>	
Vyrážka	Menej časté
Žihľavka	Zriedkavé
Svrbenie	Zriedkavé
Precitlivosť (vrátane okamžitých reakcií)	Zriedkavé
Angioedém	Zriedkavé
Anafylaktická reakcia	Neznáme
Infekcia kože, vred na koži	Neznáme
Suchá koža	Neznáme
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>	
Opuch kĺbov	Neznáme
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>	
Dyzúria	Menej časté
Retencia moču	Menej časté
Infekcie močových ciest	Zriedkavé

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

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

Ďalšia osobitná skupina pacientov

So stúpajúcim vekom sa môže zvýšiť výskyt anticholinergických účinkov.



### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Vysoké dávky tiotrópium-bromidu môžu viesť k anticholinergickým prejavom a príznakom.

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

Akútna intoxikácia neúmyselným perorálnym užitím kapsúl tiotrópium-bromidu je nepravdepodobná z dôvodu nízkej biologickej dostupnosti po perorálnom užití.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné inhalačné antiastmatiká, anticholinergiká,  
ATC kód: R03BB04

#### Mechanizmus účinku

Tiotrópium-bromid je dlhodobopôsobiaci špecifický antagonist muskarínových receptorov, v klinickej medicíne často nazývaný anticholinergikum. Väzbou na muskarínové receptory hladkého svalstva bronchov tiotrópium-bromid inhibuje cholinergické (bronchokonstrikčné) účinky acetylcholínu, uvoľneného z parasimpatikových nervových zakončení. Má podobnú afinitu k subtypom muskarínových receptorov M1 – M5. V dýchacích cestách tiotrópium-bromid kompetitívne a reverzibilne antagonizuje M3 receptory, čo má za následok relaxáciu. Účinok je závislý od dávky a trvá dlhšie než 24 hodín. Dlhotrvajúci účinok je spôsobený pravdepodobne veľmi pomalou disociáciou z M3 receptorov a má preukázateľne významne dlhší polčas disociácie než ipratrópium. Tiotrópium-bromid, ako N-kvartérne anticholinergikum je topicky (broncho-) selektívny pri inhalačnom podávaní, čím je daný akceptovateľný terapeutický rozsah predtým, ako sa prejavia systémové anticholinergické účinky.

#### Farmakodynamické účinky

Bronchodilatácia je prevažne lokálna (v dýchacích cestách), nie systémová.

Uvoľňovanie z receptorov M2 je rýchlejšie ako z receptorov M3, z čoho sa vo funkčných *in vitro* štúdiách vyvodila receptorová selektivita (pri kinetickej kontrole) k subtypu M3 oproti subtypu M2. Klinickým korelátom vysokej účinnosti a pomalého uvoľňovania je významná dlhodobá bronchodilatácia u pacientov s CHOCHP.

#### Elektrofyziológia srdca

Elektrofyziológia: V štúdiu zameranej na QT interval, zahŕňajúcej 53 zdravých dobrovoľníkov nevedlo podávanie tiotrópie v dávke 18 mikrogramov a 54 mikrogramov (t.j. trojnásobok terapeutickej dávky) počas 12 dní k významnému predĺženiu QT intervalu na EKG.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinický vývojový program pozostával zo štyroch jednoročných a dvoch šesťmesačných randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií s 2663 pacientmi (1308 užívalo tiotrópium-bromid). Jednoročný program pozostával z dvoch placebom kontrolovaných štúdií a dvoch štúdií s aktívnou kontrolou (ipratrópium). Obidve šesťmesačné štúdie boli kontrolované salmeterolom a placebom.

Tieto štúdie zahŕňali hodnotenie pľúcnych funkcií a ukazovateľa zdravotného stavu, ako je dypnoe, exacerbácie a kvalita života v súvislosti so zdravotným stavom.

#### *Funkcia pľúc*

Podávanie tiotrópium-bromidu jedenkrát denne počas 30 minút po podaní prvej dávky prinieslo významné zlepšenie pľúcnych funkcií (forsírovaný expiračný objem počas prvej sekundy, FEV1 a forsírovaná vitálna kapacita, FVC) trvajúce 24 hodín. Farmakodynamicky rovnovážny stav sa dosiahol počas prvého týždňa s prevažujúcou bronchodilatáciou na tretí deň. Podľa záznamov v patientskych denníkoch sa ukázalo, že tiotrópium-bromid signifikantne zlepšuje rannú a večernú PEFR (peak expiratory flow rate, vrcholová výdychová rýchlosť). Bronchodilatačný účinok tiotrópium-bromidu sa pozoroval počas jedného roka podávania bez znakov vzniku tolerancie.

Randomizovaná placebo kontrolovaná klinická štúdia so 105 pacientmi s CHOCHP potvrdila zachovanie bronchodilatácie počas 24 hodinového dávkovacieho intervalu v porovnaní s placebo bez ohľadu na to, či sa liek použil ráno alebo večer.

#### Klinické štúdie (do 12 mesiacov)

##### *Dypnoe, tolerancia fyzickej záťaže*

Tiotrópium-bromid signifikantne zlepšil dypnoe (hodnotený použitím indexu Transition Dyspnoea Index). Toto zlepšenie sa udržalo počas celého obdobia liečby.

Dopad zlepšenia dypnoe na toleranciu fyzickej záťaže sa skúmal v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách so 433 pacientmi so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP. V týchto štúdiách, počas bicyklovej ergometrie, šesťtýždňová liečba tiotrópiom výrazne predĺžila symptómom limitovaný čas tolerancie fyzickej záťaže o 19,7 % (štúdia A) a o 28,3 % (štúdia B) na 75 % maximálnej funkčnej kapacity v porovnaní s placebo.

##### *Kvalita života súvisiaca s liečbou*

V 9-mesačnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdiu so 492 pacientmi, tiotrópium zlepšilo kvalitu života ovplyvnenú zdravotným stavom, meranú celkovým skóre pomocou dotazníka „St. George’s Respiratory Questionnaire“ (SGRQ). Podiel pacientov liečených tiotrópiom, ktorí dosiahli významné zlepšenie v celkovom skóre SGRQ (t. j. > 4 jednotky) bol o 10,9 % vyšší v porovnaní s pacientmi liečenými placebo (59,1 % v skupinách s tiotrópiom v porovnaní so 48,2 % v skupine s placebo (p = 0,029). Priemerný rozdiel medzi skupinami bol 4,19 jednotiek (p = 0,001; interval spoľahlivosti (CI): 1,69 – 6,68). Zlepšenie podoblastí SGRQ skóre bolo 8,19 jednotiek v podoblasti „symptómy“; 3,91 jednotiek v podoblasti „aktivita“ a 3,61 jednotiek v podoblasti „vplyv na každodenný život“. Zlepšenie všetkých jednotlivých podoblastí bolo štatisticky významné.

##### *Exacerbácie CHOCHP*

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu s 1 829 pacientmi so stredne ťažkou až veľmi ťažkou CHOCHP tiotrópium-bromid štatisticky významne znížil počet pacientov, u ktorých sa prejavili exacerbácie CHOCHP (z 32,2 % na 27,8 %) a štatisticky významne znížil počet exacerbácií o 19 % (z 1,05 na 0,85 prípadov na jedného pacienta pri jednoročnej liečbe). Navyše 7,0 % pacientov zo skupiny, ktorá dostávala tiotrópium-bromid a 9,5 % pacientov zo skupiny, ktorá dostávala placebo bolo hospitalizovaných z dôvodu exacerbácie CHOCHP (p = 0,056). Počet hospitalizácií z dôvodu CHOCHP sa znížil o 30 % (z 0,25 na 0,18 prípadov na jedného pacienta pri jednoročnej liečbe).

Jednoročná randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito kontrolovaná klinická štúdia s paralelnými skupinami porovnávala účinok liečby 18 mikrogramami tiotrópie jedenkrát denne s 50 mikrogramami salmeterolu HFA pMDI dvakrát denne na incidencia stredne závažnej a závažnej exacerbácie u 7 376 pacientov s CHOCHP a exacerbácie v anamnéze v predchádzajúcom roku.

Tabuľka 1: Súhrn koncových ukazovateľov exacerbácie

Koncový ukazovateľ	Tiotrópium 18 mikrogramov N = 3,707	Salmeterol 50 mikrogramov (HFA pMDI) N = 3 669	Pomer (95 % CI)	p-hodnota
Čas [dni] do prvej exacerbácie <sup>†</sup>	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Čas do prvej závažnej (s hospitalizáciou) exacerbácie <sup>§</sup>	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Pacienti s ≥ 1 exacerbáciou, n (%) <sup>*</sup>	1,277 (34,4)	1,414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Pacienti s ≥ 1 závažnou (s hospitalizáciou) exacerbáciou, n (%) <sup>*</sup>	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

<sup>†</sup> Čas [dni] sa týkajú prvého kvartilu pacientov. Čas do analýzy udalosti sa vykonal pomocou Coxovho regresného modelu proporcionálnych rizík s (spoločné) centrom a liečbou ako súbežnou veličinou; pomer sa vzťahuje k pomeru rizika.

<sup>§</sup> Čas do analýzy udalosti sa vykonal pomocou Coxovho regresného modelu proporcionálnych rizík s (spoločné) centrom a liečbou ako súbežnou veličinou; pomer sa vzťahuje k pomeru rizika. Čas [dni] pre prvý kvartil pacientov nemožno vypočítať, pretože podiel pacientov so závažnou exacerbáciou je príliš malý.

<sup>\*</sup> Počet pacientov s udalosťou sa analyzoval pomocou Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu stratifikovaného v spoločnom centre; pomer sa vzťahuje k pomeru rizika.

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

#### Dlhodobé klinické štúdie (viac ako 1 rok, až 4 roky)

V 4-ročnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií s 5 993 randomizovanými pacientmi (3 006 pacientov dostávalo placebo a 2 987 dostávalo tiotrópium), tiotrópium v porovnaní s placebom trvalo zlepšovalo FEV<sub>1</sub> počas 4 rokov. Vyšší podiel pacientov ukončil ≥ 45 mesačnú liečbu v skupine s tiotrópiom v porovnaní so skupinou s placebom (63,8 % vs. 55,4 %, p < 0,001). Medziročný pomer poklesu FEV<sub>1</sub> bol medzi tiotrópiom a placebom podobný. Počas liečby sa o 16 % znížilo riziko úmrtia. Výskyt miery úmrtia v skupine, ktorá dostávala placebo bolo 4,79 na 100 pacientorokov v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala tiotrópium 4,10 na 100 pacientorokov (pomer rizika (tiotropium/placebo) = 0,84; 95 % CI = 0,73; 0,97). Liečba tiotrópiom znižuje riziko respiračného zlyhania (podľa záznamov hlásených nežiaducich udalostí) o 19 % (2,09 vs 1,68 prípadov na 100 pacientorokov, relatívne riziko (tiotrópium/placebo) = 0,81; 95 % CI = 0,65; 0,999).

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre tiotrópium vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pre CHOCHP a cystickú fibrózu (pre informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tiotrópium-bromid je nechirálna kvartérna amónna zlúčenina, slabo rozpustná vo vode. Tiotrópium-bromid sa podáva prostredníctvom inhalácie suchého prášku. Všeobecne sa pri inhalačnej ceste podania väčšina podanej dávky ukladá v gastrointestinálnom trakte a v menšej miere v cieľovom orgáne v pľúcach. Mnohé nižšie popísané farmakokinetické údaje sa získali pri použití vyšších dávok, než ako sú dávky odporúčané na liečbu.

### Absorpcia

Po inhalácii suchého prášku mladými zdravými dobrovoľníkmi absolútna biologická dostupnosť 19,5 % poukázala na to, že frakcia dosahujúca pľúca je vysoko biologicky dostupná. Perorálny roztok tiotrópia má absolútnu biologickú dostupnosť 2 – 3 %. Maximálne plazmatické koncentrácie tiotrópia sa dosiahli 5 – 7 minút po inhalácii.

V rovnovážnom stave boli vrcholové plazmatické hladiny tiotrópia u pacientov s CHOCHP 12,9 pg/ml a rýchlo sa znižovali v multikompartmentovom prostredí. Rovnovážny stav minimálnych plazmatických koncentrácií bol 1,71 pg/ml.

Systémová expozícia po inhalovaní tiotrópia cez MRX003-T10] DPI inhalátor bola podobná tiotrópiu inhalovanému cez inhalátor Respimat.

### Distribúcia

Väzba tiotrópia na plazmatické bielkoviny je 72 % a dokázaný distribučný objem je 32 l/kg. Lokálne koncentrácie v pľúcach nie sú známe, no spôsob podávania poukazuje na podstatne vyššie koncentrácie v pľúcach. Štúdie na potkanoch ukazujú, že tiotrópium-bromid v relevantnom rozmedzí neprechádza hematoencefalickou bariérou.

### Biotransformácia

Rozsah biotransformácie je malý. Je to zrejme zo 74 % vylúčovania močom nezmenenej látky po intravenóznom podaní u mladých zdravých dobrovoľníkov. Ester tiotrópium-bromidu sa neenzymaticky štiepi na alkohol (N-metylskopín) a kyslú zlúčeninu (kyselinu dietylenglykolovú), ktoré sú na muskarínových receptoroch inaktívne. *In vitro* experimenty na mikrozómoch ľudskej pečene a ľudských hepatocytoch poukazujú na to, že určité množstvo liečiva (< 20 % dávky po intravenóznom podaní) sa metabolizuje oxidáciou závislou od cytochrómu P450 (CYP) a následnou konjugáciou s glutatiómom na rôzne metabolity fázy II.

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

### Eliminácia

Účinný polčas tiotrópia u pacientov s CHOCHP sa pohybuje medzi 27 – 45 hodinami. Celkový klírens bol po intravenózne dávke u mladých zdravých dobrovoľníkov 880 ml/min. Intravenózne podané tiotrópium je väčšinou nezmenené vylúčené močom (74 %). Po inhalácii suchého prášku pacientmi s CHOCHP do dosiahnutia rovnovážneho stavu je vylučovanie obličkami 7 % (1,3 µg) nezmeneného liečiva za 24 hodín, zvyšok je prevažne neabsorbované liečivo z čreva, ktoré sa vylučuje stolicou. Renálny klírens tiotrópia prevyšuje klírens kreatinínu, čo poukazuje na vylučovanie močom. Po dlhodobej inhalácii jedenkrát denne pacientmi s CHOCHP sa farmakokinetický rovnovážny stav dosiahol do 7 dní bez kumulácie liečiva.

### Linearita/Nelinearita

Tiotrópium vykazuje lineárnu farmakokinetiku v terapeutickom rozsahu nezávisle od formy.

### Špeciálne populácie

Starší pacienti: Tak ako sa očakáva pri všetkých prevažne renálne vylučovaných liekoch, zvyšujúci vek sa spája so znížením renálneho klírensu tiotrópia (365 ml/min u pacientov s CHOCHP menej ako 65-ročných, oproti 271 ml/min u pacientov s CHOCHP viac ako 65-ročných). To nevedlo k zodpovedajúcemu nárastu  $AUC_{0-6,ss}$  ani hodnôt  $C_{max,ss}$ .

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: Po inhalačnom podaní tiotrópia raz denne do dosiahnutia rovnovážneho stavu u pacientov s CHOCHP viedla mierna porucha funkcie obličiek ( $Cl_{CR}$  50 – 80 ml/min k mierne zvýšenej  $AUC_{0-6,ss}$  (o 1,8 – 30 % vyššej) a podobným hodnotám  $C_{max,ss}$  v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ( $Cl_{CR} > 80$  ml/min).

U pacientov s CHOCHP, ktorí majú stredne závažnú až závažnú poruchu funkcie obličiek ( $Cl_{CR} < 50$  ml/min), intravenózne podávanie tiotrópia zdvojnásobuje celkovú expozíciu (o 82 % vyššia  $AUC_{0-4h}$  a o 52 % vyššia  $C_{max}$ ) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, čo sa potvrdilo aj pri plazmatických koncentráciách po inhalácii suchého prášku.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Neočakáva sa, že by pečenná nedostatočnosť mala relevantný vplyv na farmakokinetiku tiotrópia. Tiotrópium sa eliminuje prevažne renálnou exkréciou (74 % u mladých zdravých dobrovoľníkov) a jednoduchý ester sa neenzymaticky štiepi na farmakokineticky neaktívne látky.

Pohlavie/Rasa: Pri vzájomnom porovnaní štúdií boli priemerné vrcholové plazmatické koncentrácie tiotrópia 10 minút po podaní dávky v rovnovážnom stave o 20 % až 70 % vyššie u japonských pacientov oproti pacientom bielej rasy s CHOCHP po inhalovaní tiotrópia, ale u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi bielej rasy nebol náznak vyššej mortality ani vyššieho srdcového rizika. U ostatných etnícít alebo rás nie sú k dispozícii dostatočné farmakokinetické údaje.

Pediatrickí pacienti: Pozri časť 4.2

#### Vzťah(y) farmakokinetika/farmakodynamika

Nie je priamy vzťah medzi farmakokinetikou a farmakodynamikou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Mnohé účinky pozorované v konvenčných štúdiách, týkajúce sa farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej toxicity možno vysvetliť anticholinergickými vlastnosťami tiotrópium-bromidu. U zvierat sa spravidla pozorovala znížená spotreba potravy, nižší prírastok telesnej hmotnosti, sucho v ústach a nose, znížená lakrimácia a salivácia, mydriáza a zvýšená srdcová frekvencia. Ďalšie relevantné účinky sledované v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli: mierne dráždenie dýchacích ciest u potkanov a myší v zmysle rinitídy a zmien epitelu v nosovej dutine a v hrtane, prostatitída s proteínovými depozitmi a litiáza močového mechúra u potkanov.

Škodlivý účinok na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj sa zistil len po hladinách dávok toxických pre matku. Tiotrópium-bromid nebol teratogénny u potkanov ani u králikov. V štúdiu celkovej reprodukcie a fertility na potkanoch sa nezistili známky nežiaducich účinkov na fertilitu alebo výkonnosť partnerov pri ktorejkoľvek dávke u liečených rodičov ani u ich potomkov.

Zmeny na respiračnom (iritácia) a urogenitálnom (prostatitída) systéme a reprodukčná toxicita sa zistili po lokálnych aj systémových expozíciách vyšších než päťnásobok terapeutickú expozíciu. Štúdie zamerané na genotoxicitu a karcinogénny potenciál neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Obsah kapsuly*

Laktóza, monohydrát (ktorý môže obsahovať malé množstvá mliečnych bielkovín)

#### *Obal kapsuly*

Hypromelóza

#### *Tlačiarenský atrament*

Koncentrovaný roztok amoniaku (E527)

Butylalkohol

Etanol, bezvodý (E1510)

Čierny oxid železitý (E172)

Izopropylalkohol

Hydroxid draselný (E525)

Propylénglykol (E1520)

Šelak (E904)

Voda, čistená

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

24 mesiacov

Kapsulu použite ihneď po otvorení blistra.

#### Čas použiteľnosti inhalátora

Inhalátor sa má zlikvidovať najneskôr 6 mesiacov po prvom použití.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/Al / PVC // PET/Al perforovaný, odlupovací blister obsahujúci 10 kapsúl. Blistre sa dodávajú v škatuľke s práškovým inhalátorom MRX003-T10 DPI.

Zloženie formovacej fólie a vrchného materiálu sú:

Spodné vrstvy formovacej fólie:

OPA film, PVC film, Al fólia

Vrstvy krycej fólie:

PET film, Al fólia

MRX003-T10 DPI (inhalátor suchého prášku) je jednodávkový inhalátor vyrobený z plastových materiálov akrylonitril-butadién-styrén (ABS) a nehrdzavejúcej ocele. Má biele telo s červeným tlačidlom.

Veľkosti balenia:

Kartónová škatuľka obsahujúca 30 kapsúl (3 blistre) a jeden MRX003-T10 práškový inhalátor

Kartónová škatuľka obsahujúca 60 kapsúl (6 blistrov) a jeden MRX003-T10 práškový inhalátor

Kartónová škatuľka obsahujúca 90 kapsúl (9 blistrov) a jeden MRX003-T10 práškový inhalátor

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130,

Dolní Měcholupy,

102 37 Praha 10,

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Reg.č.: 14/0045/21-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**



Dátum prvej registrácie: 24. februára 2021

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023