

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Srivasso 18 mikrogramů, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje tiotropii bromidum monohydricum 22,5 mikrogramů, což odpovídá tiotropium 18 mikrogramů.

Dávka podaná (dávka uvolněná inhalátorem HandiHaler) je tiotropium 10 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce.

Světle zelené tvrdé tobolky obsahující prášek k inhalaci s kódem výrobku TI 01 a logem firmy 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 inhalátoru HandiHaler.

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 musí být inhalován pouze pomocí inhalátoru HandiHaler.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti mohou užívat tiotropium-bromid v doporučených dávkách.

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

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

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

Pediatrická populace

CHOPN

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

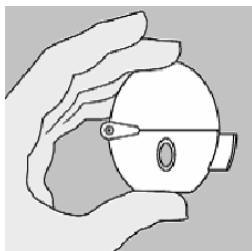
Cystická fibróza

Bezpečnost a účinnost tiotropium-bromidu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

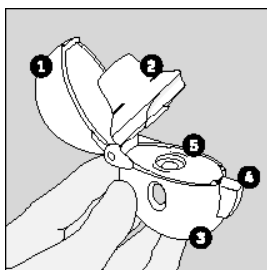
Lékař nebo jiný zdravotnický pracovník musí pacienta zacvičit v používání inhalátoru, aby bylo zajištěno řádné podávání léčivého přípravku.

Pokyny pro používání přípravku



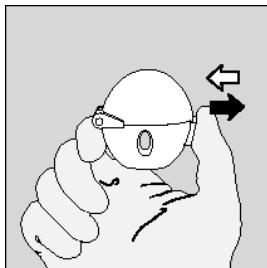
Nezapomeňte pozorně dodržovat pokyny lékaře pro užívání přípravku Srivasso.

Inhalátor HandiHaler je navržen speciálně pro přípravek Srivasso, a nesmíte jej proto používat k aplikaci jiných léků. HandiHaler je možno používat k aplikaci léku až po dobu jednoho roku.

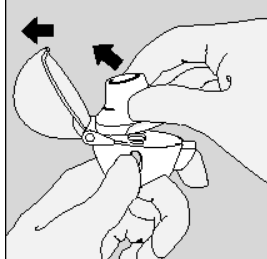


HandiHaler

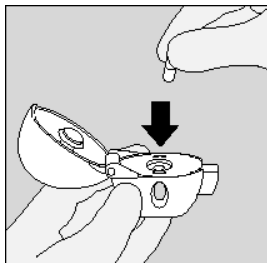
- 1 Horní kryt
- 2 Náustek
- 3 Spodní část
- 4 Prorážecí tlačítko
- 5 Centrální komůrka



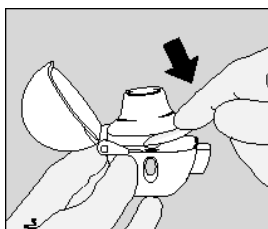
1. Pro otevření horního krytu zmáčkněte prorážecí tlačítko v plném rozsahu a opět ho pusťte.



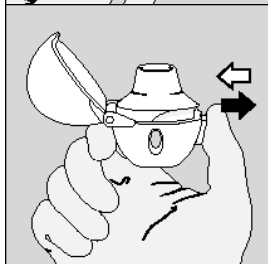
2. Odklopte úplně horní kryt povytažením směrem nahoru. Poté odklopte náustek povytažením směrem nahoru.



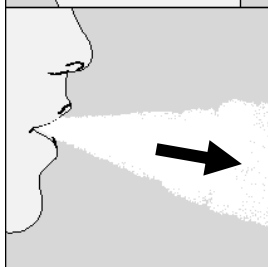
3. Vyjměte jednu tobolku přípravku Srivasso z blistru (jen bezprostředně před použitím) a umístěte ji do centrální komůrky (5) tak, jak je znázorněno na obrázku. Nezáleží na tom, v jakém směru je tobolka v centrální komůrce umístěna.



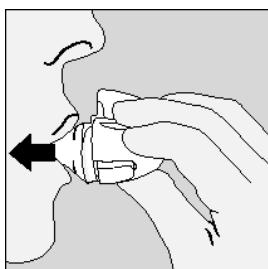
4. Uzavřete pevně náustek až do jeho zaklapnutí, horní kryt ponechte odklopený.



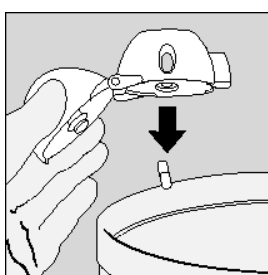
5. Držte HandiHaler náustkem vzhůru a v plném rozsahu stiskněte pouze jednou prorážecí tlačítko směrem dovnitř, a poté jej uvolněte. Dojde k proděravění tobolky, a tím k uvolnění léku pro vdechnutí.



6. Úplně vydechněte.
Důležité: Nikdy nevydechujte do náustku.

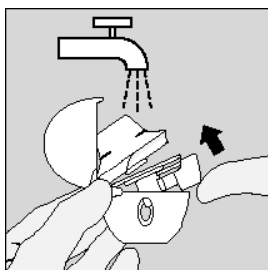


7. Vložte HandiHaler do úst tak, aby Vaše rty náustek pevně sevřely. Hlavu držte ve vzpřímené poloze, pomalu a hluboce se nadechněte, s dostatečnou silou tak, abyste slyšel(a) nebo cítil(a), jak tobolka uvnitř vibruje. Nadechněte se do pocitu maximálního naplnění plic, poté zadržte dech po dobu, kterou jste schopni bez potíží vydržet a současně vyjměte HandiHaler z úst. Začněte opět normálně dýchat. Opakujte ještě jednou kroky 6 a 7, čímž dojde k úplnému spotřebování obsahu tobolky.



8. Znovu otevřete náustek, vyklopte použitou tobolku a vyhoďte ji. Před odložením inhalátoru HandiHaler přiklopte náustek a horní kryt.

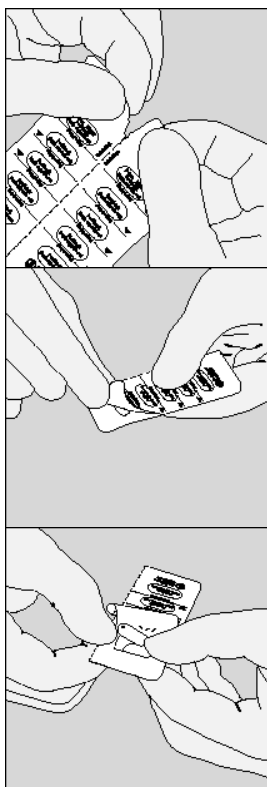
Čištění inhalátoru HandiHaler



HandiHaler čistěte jednou za měsíc. Odklopte horní kryt a náustek. Poté otevřete spodní část nadzvednutím prorážecího tlačítka. K odstranění zbytků prášku vypláchněte celý inhalátor teplou vodou. Pečlivě HandiHaler vysušte otřením přebytku vody papírovým ručníkem a poté dosušte na vzduchu s odklopeným horním krytem a náustkem a s otevřenou spodní částí.

HandiHaler vysychá 24 hodin, proto jej čistěte ihned po použití, aby byl připraven k použití pro následující dávku. Pokud je to nutné, vnější část náustku lze čistit navlhčenou (ne mokrou) tkaninou.

Manipulace s blistrem



A. Pomocí perforace uprostřed rozdělte blistr na dvě poloviny.

B. Pomocí volné části postupně stahujte fólii (pouze bezprostředně před použitím) do odkrytí pouze jedné tablety. Jestliže se nedopatřením dostane další tableta do styku se vzduchem, zlikvidujte ji.

C. Tabletu vyjměte.

Tablety přípravku Srivasso obsahují jen malé množství prášku, proto je tableta pouze částečně naplněna.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na atropin nebo 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 jakékoli 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, může 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 musí být upozorněni, aby jim prášek obsažený v tobolce nevníkl při aplikaci do očí. Musí 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, musí 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 nesmí být užíván častěji než jednou denně (viz bod 4.9).

Tobolky přípravku Srivasso obsahují 5,5 mg monohydrátu laktózy. Toto množství obvykle nezpůsobuje problémy u pacientů s intolerancí laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli 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 vyvarovat se užívání přípravku Srivasso 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 Srivasso v období kojení. Tiotropium-bromid je dlouhodobě působící látka. Při rozhodování, zda-li pokračovat či přerušit kojení nebo zda-li 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, rozmazané vidění nebo bolest hlavy mohou ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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
<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>Poruchy 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 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: 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: R03B B04

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 Srivasso 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). Jednorokní 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 dušnost, 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 (až 12měsíční)

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 přípravkem Srivasso významně prodloužila ve srovnání s placebem dobu výdrže zátěže při bicyklové ergometrii se 75% maximálním funkčním zatížením až do jeho ukončení z důvodu objevení příznaků o 19,7 % (Studie A) a o 28,3 % (Studie B).

Kvalita života ve vztahu ke zdraví

V 9 měsících trvající randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 492 pacientů zlepšil přípravek Srivasso kvalitu života ve vztahu ke zdraví, což bylo hodnoceno celkovým skóre SGRQ (= St. George's Respiratory Questionnaire). Podíl pacientů léčených přípravkem Srivasso, 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 přípravkem Srivasso oproti 48,2 % ve skupině léčené placebem, p = 0,029). Průměrný rozdíl mezi skupinami činil 4,19 jednotky (p = 0,001; interval spolehlivosti: 1,69 - 6,68). Zlepšení v oddílech dotazníku SGRQ bylo 8,19 jednotky pro „příznaky“, 3,91 jednotky pro „aktivitu“ a 3,61 jednotky pro „dopad na denní život“. Zlepšení ve všech těchto oddílech bylo statisticky významné.

Exacerbace CHOPN

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

Randomizovaná dvojitě zaslepená double-dummy studie trvající jeden rok s paralelním uspořádáním skupin srovnávala účinek léčby přípravkem Srivasso 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	Srivasso 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 proporcionálních 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 proporcionálních 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 přípravek Srivasso prodloužil 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 Srivasso také prodloužil čas do první závažné exacerbace (s hospitalizací) (poměr rizik 0,72; 95% CI, 0,61 až 0,85; $p < 0,001$).

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

Ve čtyři roky trvající randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii provedené u 5993 pacientů (3006 pacientů používalo placebo a 2987 pacientů používalo přípravek Srivasso) udržel přípravek Srivasso, ve srovnání s placebem, zlepšené FEV₁ po celou dobu 4 let. Větší podíl pacientů dokončil ≥ 45 měsíců léčby ve skupině s přípravkem Srivasso ve srovnání se skupinou s placebem (63,8 % vs. 55,4 %, $p < 0,001$). Roční míra poklesu FEV₁ ve srovnání s placebem byla u přípravku Srivasso a placebo 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 účinků) o 19 % (2,09 oproti 1,68 případů na 100 paciento-roků, relativní riziko (tiotropium/placebo) = 0,81, 95% CI = 0,65; 0,999).

Aktivní látkou kontrolovaná studie s tiotropiem

Za účelem srovnání účinnosti a bezpečnosti přípravku Srivasso HandiHaler a Spiriva Respimat (5694 pacientů používalo přípravek Srivasso HandiHaler; 5711 pacientů používalo přípravek Spiriva Respimat) byla provedena dlouhodobá rozsáhlá randomizovaná dvojité zaslepená aktivní látkou kontrolovaná studie s délkou trvání až 3 roky. Primárními cíli byly čas do první exacerbace CHOPN, čas do úmrtí ze všech příčin, a v podstudii (u 906 pacientů) byl hodnocen parametr trough FEV₁ (hodnota před podáním dávky).

Čas do první exacerbace CHOPN byl v průběhu studie u přípravku Srivasso HandiHaler a Spiriva Respimat numericky srovnatelný (poměr rizik (Srivasso HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,02 s 95% intervalem spolehlivosti 0,97 až 1,08). Medián počtu dní do první exacerbace CHOPN byl 719 dní pro Srivasso HandiHaler a 756 dní u přípravku Spiriva Respimat.

Bronchodilatační účinek přípravku Srivasso HandiHaler se udržel po dobu 120 týdnů a byl srovnatelný s účinkem pozorovaným u přípravku Spiriva Respimat. Průměrný rozdíl v parametru trough FEV₁ mezi přípravkem Srivasso HandiHaler a přípravkem Spiriva Respimat byl 0,010 litru (95% interval spolehlivosti -0,018 až 0,038 litru).

V postmarketingové studii TioSpir srovnávající přípravky Spiriva Respimat a Srivasso HandiHaler byla mortalita ze všech příčin včetně následného sledování vitálního stavu u přípravku Srivasso HandiHaler a Spiriva Respimat srovnatelná (poměr rizik (Srivasso HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,04, 95% interval spolehlivosti 0,91 – 1,19).

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) 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.

b) 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 tiotropia po inhalaci inhalátorem HandiHaler 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 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.

c) Vlastnosti léku při podávání zvláštním skupinám 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 mírná 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 (CL_{CR} < 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 CHOPN s normální funkcí ledvin, což bylo potvrzeno plazmatickými koncentracemi po inhalaci prášku.

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

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

Pediatrická populace: Viz bod 4.2.

d) Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

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 jakémkoliv dávce. Respirační (podráždění) a urogenitální (prostatitida) změny a reprodukční toxicita byly při lokální i systémové expozici více než pětkrát 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 (obsahuje mléčné proteiny)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření blistru spotřebujte jeho obsah do 9 dnů.

Inhalátor HandiHaler odstraňte po 12 měsících od prvního použití.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/Al sloupávací blistr obsahující 10 tobolek.

Inhalátor HandiHaler je inhalační zdravotnický prostředek k aplikaci jednotlivých dávek vyrobený z plastu (ABS) a nerezové oceli.

Velikosti balení:

- Balení obsahující 30 tobolek (3 blistry)
- Balení obsahující 60 tobolek (6 blistrů)
- Balení obsahující 90 tobolek (9 blistrů)
- Balení obsahující inhalátor HandiHaler a 10 tobolek (1 blistr)
- Balení obsahující inhalátor HandiHaler a 30 tobolek (3 blistry)
- Nemocniční balení: Vícečetné balení obsahující 5 balení po 30 tobolekách a inhalátor HandiHaler
- Nemocniční balení: Vícečetné balení obsahující 5 balení po 60 tobolekách

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/443/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16.9.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.1.2016