

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dilochob 18 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

2. KVALITATIVNA IN KVANTITATIVNA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 21,7 mikrogramov tiotropijevega bromida, kar ustreza 18 mikrogramov tiotropija. Dostavljeni odmerek (odmerek, ki ga bolnik vdihne iz ustnika inhalatorja) je 10 mikrogramov tiotropija.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 5,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

Prozorne brezbarvne trde kapsule velikosti 3, dimenzije 16 mm in z natisnjenim napisom 'T10' na kapsuli.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tiotropij je indiciran za vzdrževalno bronhodilatacijsko zdravljenje, ki zmanjša simptome pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo je namenjeno samo za inhaliranje.

Priporočen odmerek tiotropijevega bromida je inhalacija vsebine ene kapsule 1-krat na dan ob enakem času z inhalatorjem za suhi prašek MRX003-T10 DPI.

Priporočenega odmerka ne smemo preseči.

Kapsule tiotropijevega bromida so le za inhalacijo in se jih ne sme jemati peroralno.

Bolnik kapsul tiotropijevega bromida ne sme pogoltniti.

Tiotropijev bromid sme bolnik inhalirati le z MRX003-T10 DPI.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

bolnike starejše od 65 let smemo zdraviti s priporočenim odmerkom tiotropijevega bromida.

Bolniki z okvaro ledvic

S priporočenim odmerkom tiotropijevega bromida smemo zdraviti tudi bolnike z okvaro ledvic. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2.

S priporočenim odmerkom tiotropijevega bromida smemo zdraviti tudi bolnike z jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

KOPB

Ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji (mlajših do 18 let) za indikacijo, navedeno v poglavju 4.1.

Cistična fibroza

Varnost in učinkovitost zdravila Dilochoh 18 mikrogramov pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

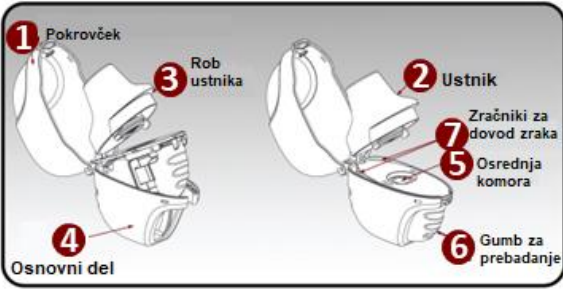
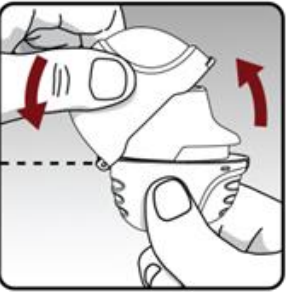
Način uporabe

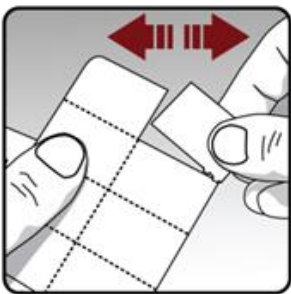
Da bi zagotovil pravilno jemanje zdravila, mora zdravnik ali kateri drugi zdravstveni delavec bolniku pokazati, kako naj uporablja inhalator.

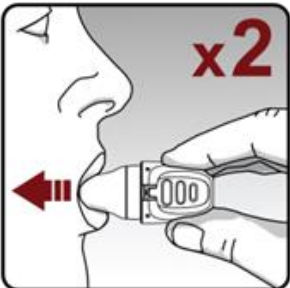
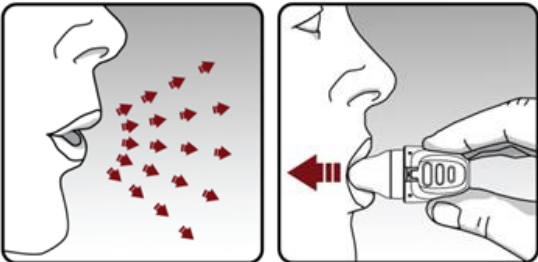
Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Inhalator za suhi prašek MRX003-T10 je posebej zasnovan za zdravilo Dilochoh kapsule: ne smete ga uporabljati za jemanje drugih zdravil.

Vaše zdravilo je na voljo skupaj s kapsulami Dilochoh pakiranimi v pretisnem omotu in enim inhalatorjem. Uporabite nov inhalator, priložen vašemu zdravilu.

	Inhalator za suhi prašek MRX003-T10 vsebuje: 1 Pokrovček 2 Ustnik 3 Rob ustnika 4 Osnovni del 5 Osrednja komora 6 Gumb za prebadanje 7 Zračniki za dovod zraka
Če vzamete celoten dnevni odmerek zdravila, so potrebni 4 glavni koraki Korak 1. Odpiranje inhalatorja:	
	Odprite pokrovček (pokrov), tako da dvignete sprednji del.
	Pokrovček povlecite navzgor, da razkrijete ustnik.
	Ustnik odprite tako, da rob ustnika povlečete navzgor in stran od spodnjega dela, da se pokaže osrednja komora za kapsulo.

Korak 2. Vstavljanje kapsule v inhalator:	
	Vsak dan ločite samo 1 pretisni omot od celotnega pretisnega omota s trganjem vzdolž perforirane črte
	Odstranite kapsulo zdravila Dilochoob iz pretisnega omota: Ne režite folije ali uporabljajte ostrih instrumentov, da odstranite kapsulo iz pretisnega omota. S puščico upognite 1 vogal pretisnega omota in ločite plasti aluminijaste folije. Odlepите natisnjeno folijo, dokler ne vidite celotne kapsule. Če ste odprli več kot 1 pretisni omot, dodatne kapsule ne smete uporabiti in jo morate zavreči.
	Kapsulo položite v osrednjo komoro inhalatorja.
	Ustnik tesno zaprite, dokler ne zaslišite klika. Pustite pokrovček odprt.
Korak 3. Prebadanje kapsule:	
	Inhalator primite tako, da je ustnik usmerjen navzgor. Enkrat pritisnite gumb za prebadanje, dokler se ne ustavi, nato spustite. Tako naredite luknje v kapsuli, da dobite zdravilo, ko vdihnete. Ne pritiskajte gumba za prebadanje več kot enkrat. Inhalatorja ne stresajte. Pri prebadanju kapsule lahko nastanejo majhni koščki kapsule. Nekateri od teh majhnih koščkov lahko skozi zaslon vašega inhalatorja preidejo v usta ali grlo, ko vdihnete zdravilo. To je normalno. Majhni koščki kapsule vam ne morejo škodovati.

Korak 4. Vzemite celoten dnevni odmerek (2 vdih iz iste kapsule):	
	Popolnoma izdihnite v enem izdihu in izpraznite zrak iz pljuč . Pomembno: Ne dihajte v vaš inhalator.
	Z naslednjim vdihom vzemite zdravilo: Držite glavo v pokončnem položaju, medtem ko gledate naravnost. inhalator dvignite v usta v vodoravnem položaju. Ne zapirajte odprtine za dovod zraka. Z ustnicami tesno objemite ustnik. Vdihnite počasi in globoko, dokler se pljuča ne napolnijo. Slišite in/ali občutite lahko, kako kapsula vibrira (ropotanje). Za nekaj sekund zadržite dih in hkrati vzemite inhalator iz ust. Spet normalno dihajte.
	Da dobite svoj celotni dnevni odmerek, morate popolnoma izdihniti in nato inhalator še drugič vstavite v usta, da vdihneta iz iste kapsule. Pomembno: Ne pritiskajte znova gumba za prebadanje. Ne pozabite: Če želite vsak dan dobiti celoten odmerek zdravila, morate dvakrat vdihniti iz iste kapsule. Pred vsakim vdihom iz inhalatorja poskrbite, da boste popolnoma izdihnili.
Skrb za in shranjevanje vašega inhalatorja:	
	Ko vzamete dnevni odmerek, odprite ustnik in odstranite uporabljeno kapsulo, ne da bi se je dotaknili, v koš za smeti. Odstranite koščke kapsul ali nabirajoči se prašek v inhalatorju, ne da bi se ga dotaknili, tako da ga obrnete na glavo in ga nežno, vendar trdno tapkate. Nato zaprite ustnik in pokrovček za shranjevanje. Ne shranjujte inhalatorja in kapsul zdravila Dilochoh kapsule (pretisni omoti) v vlažnem prostoru. Kapsule Dilochoh vedno shranjujte v zaprtih pretisnih ometih. Inhalator očistite enkrat mesečno. Odprite pokrovček in ustnik. Odprite podstavek s pritiskom na gumb za prebadanje. V osrednji komori preglejte, če so ostali vidni koščki kapsul ali prah. Če jih vidite, tapnite. Inhalator sperite s toplo vodo in nekajkrat pritisnite gumb za prebadanje, tako da sta

	komora kapsule in igla za prebadanje pod tekočo vodo. Preverite, ali so odstranjeni vsi delci kapsule in prah, ki se nabirajo v osrednji komori. Inhalator dobro posušite tako, da odvečno vodo popivnate na papirnato brisačo. Potem pustite da se posuši na zraku tako da pustite pokrovček, ustnik in osnovni del odprte tako, da jih popolnoma razprite, da se temeljito posušijo. Za sušenje inhalatorja ne uporabljajte sušilca za lase. Inhalatorja ne uporabljajte, če je moker. Po potrebi lahko zunanji del ustnika očistite s čisto vlažno krpo.
	Ena kapsula zdravila Dilochoob vsebuje le majhno količino praška. To je en polni odmerek, vzet z dvema zaporednima vdihoma. Ne odpirajte kapsule saj morda ne bo delovala.

Kapsule zdravila Dilochoob vsebujejo le majhno količino praška, tako da so le delno polnjene.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali atropin ali njegove derivate, npr. ipratropij ali oksitropij.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tiotropijev bromid je bronhodilatator za vzdrževalno zdravljenje z enim odmerkom na dan in ga ne smemo uporabljati za začetno zdravljenje akutnih epizod bronhospazma t.j. kot reševalno zdravilo. Po dajanju tiotropijevega bromida v obliki praška za inhaliranje se lahko pojavijo takojšnje preobčutljivostne reakcije.

V skladu z njegovim antiholinergičnim delovanjem, je treba tiotropijev bromid previdno uporabljati pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja, hiperplazijo prostate ali zaporo vratu sečnega mehurja (glejte poglavje 4.8).

Pri zdravilih za inhaliranje lahko inhalacija sproži bronhospazem.

Tiotropij je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so imeli nedavno, pred manj kot 6 meseci, miokardni infarkt; v preteklem letu nestabilno ali življenjsko nevarno srčno aritmijo ali srčno aritmijo, pri kateri sta bili potrebni intervencija ali sprememba zdravljenja z zdravili; ali so se v preteklem letu zdravili v bolnišnici zaradi srčnega popuščanja (funkcijski razred III ali IV po NYHA). Takšni bolniki so bili izključeni iz kliničnih preskušanj, na našeta stanja pa lahko vpliva antiholinergično delovanje zdravila.

Ker se pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) raven tiotropijevega bromida v plazmi zaradi zmanjšane ledvične funkcije poveča, ga smemo pri njih uporabiti samo, kadar je pričakovana korist zdravljenja večja od morebitnega tveganja. Z dolgotrajno uporabo pri

bolnikih s hudo ledvično okvaro ni izkušenj (glejte poglavje 5.2).

Bolnike je treba opozoriti, naj pazijo, da ne bi zdravila v prašku zanesli v oči. Poučiti jih je treba, da bi lahko prašek v očeh povzročil ali poslabšal glavkom zaprtega zakotja, očesno bolečino ali neprijeten občutek v očeh, začasno zamegljen vid, videnje barvnih odsevov okrog luči ali barvnih madežev, ki se skupaj s pordelostjo oči pojavijo zaradi kongestije veznice in edema roženice. Če se naštetih očesni simptomi razvijejo v katerikoli kombinaciji, morajo bolniki tiotropijev bromid prenehati jemati in se nemudoma posvetovati s specialistom.

Suha usta, učinek, ki ga opažajo pri zdravljenju z antiholinergiki, so lahko dolgoročno povezana z zobnim kariesom.

Tiotropijevega bromida bolniki ne smejo uporabljati pogosteje kot enkrat na dan (glejte poglavje 4.9).

Zdravilo Dilochoob vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. Pomožna snov laktoza lahko vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili niso izvajali, vendar pri sočasni uporabi tiotropijevega bromida v obliki praška za inhaliranje in drugih zdravil niso zasledili kliničnih znakov interakcij. Ta zdravila so bila simpatikomimetični bronhodilatatorji, metilksantini ter peroralni in inhalacijski steroidi, ki jih pogosto uporabljamo pri zdravljenju KOPB.

Dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta (LABA) in inhalacijski kortikosteroidi (ICS) niso spremenili izpostavljenosti tiotropiju.

Sočasno dajanje tiotropijevega bromida z drugimi antiholinergičnimi zdravili ni raziskano, zato ga ne priporočamo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi tiotropija pri nosečnicah je na voljo zelo malo podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov klinično relevantnih odmerkov na sposobnost razmnoževanja (glejte 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Dilochoob.

Dojenje

Ni znano, ali tiotropijev bromid prehaja v materino mleko. Čeprav so raziskave pri glodavcih pokazale, da se z mlekom izloča le majhna količina tiotropijevega bromida, uporabe zdravila Dilochoob med dojenjem ne priporočamo. Tiotropijev bromid je dolgodelujoča spojina. Pri odločitvi o nadaljevanju ali prenehanju dojenja oziroma nadaljevanju ali ukinitvi zdravljenja z zdravilom Dilochoob je treba presoditi med koristjo dojenja za otroka in koristjo zdravljenja matere.

Plodnost

Za tiotropij ni na voljo kliničnih podatkov o plodnosti. Neklinična študija o tiotropiju pa ni pokazala nikakršnega škodljivega učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

O učinkih na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvajali študij. Pojav omotice, meglenega vida ali glavobola lahko zmanjša sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Številne od naštetih neželenih učinkov lahko pripišemo antiholinergičnih lastnostih tiotropija.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Pogostnosti navedenih neželenih učinkov temeljijo na grobih ocenah njihove pojavnosti (to je dogodkih, ki so jih pripisali tiotropiju raziskovalci v preskušanjih), dobljenih v skupini s tiotropijem (9.647 bolnikov), v 28 s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je obdobje zdravljenja trajalo od štirih tednov do štiri leta.

Navedba pogostnosti po MedDRA:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem/priporočeni izraz po MedDRA	pogostnost
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	
dehidracija	neznano
<u>Bolezni živčevja</u>	
omotica	občasno
glavobol	občasno
motnje okušanja	občasno
nespečnost	redko
<u>Očesne bolezni</u>	
meglen vid	občasno
glavkom	redko
povečan očesni tlak	redko
<u>Srčne bolezni</u>	
atrijska fibrilacija	občasno
supraventrikularna tahikardija	redko
tahikardija	redko
palpitacije	redko
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	
faringitis	občasno
disfonija	občasno
kašelj	občasno
bronhospazem	redko
epistaksa	redko
laringitis	redko
sinusitis	redko
<u>Bolezni prebavil</u>	
suha usta	pogosto
gastroezofagealna refluksna bolezen	občasno
zaprtost	občasno
orofaringealna kandidoza	občasno
črevesna zapora, tudi paralitični ileus	redko
gingivitis	redko
glositis	redko
disfagija	redko

stomatitis	redko
siljenje na bruhanje	redko
zobni karies	neznano
Bolezni kože in podkožja, bolezni imunskega sistema	
izpuščaj	občasno
urtikarija	redko
pruritus	redko
preobčutljivosti (tudi takojšnje reakcije)	redko
angioedem	redko
anafilaktična reakcija	neznano
kožna okužba in kožna razjeda	neznano
suha koža	neznano
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
otekanje sklepov	neznano
Bolezni sečil	
dizurija	občasno
zastoj seča	občasno
okužba sečil	redko

Opis izbranih neželenih učinkov

V nadzorovanih kliničnih študijah so bili pogosti antiholinergični neželeni učinki, kot so suha usta, ki jih je imelo približno 4 % bolnikov.

V 28 kliničnih preskušanjih so prekinili zdravljenje zaradi suhih ust pri 18 od 9.647 s tiotropijem zdravljenih bolnikov (0,2 %).

Resni neželeni učinki, ki so posledica antiholinergičnih učinkov, so: glavkom, zaprtost, črevesna zapora (vključno s paraličnim ileusom) in zastoj seča.

Druge posebne populacije

Z naraščajočo starostjo se lahko povečajo antiholinergični učinki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Veliki odmerki tiotropijevega bromida lahko povzročijo antiholinergične znake in simptome.

Vendar enkratni inhalacijski odmerek do 340 mikrogramov tiotropijevega bromida pri zdravih prostovoljcih ni imel neželenih sistemskih antiholinergičnih učinkov. Tudi pri odmerjanju do 170 mikrogramov tiotropijevega bromida 7 dni pri zdravih prostovoljcih razen suhosti ust niso zasledili

pomembnejših neželenih učinkov. V študiji o učinkih večkratnih odmerkov pri bolnikih s KOPB, v kateri je bil največji dnevni odmerek 43 mikrogramov tiotropijevega bromida, v štirih tednih niso zasledili pomembnejših neželenih učinkov.

Akutna zastrupitev s pomotoma zaužitimi kapsulami tiotropijevega bromida zaradi majhne peroralne biološke uporabnosti je malo verjetna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, za inhaliranje, antiholinergiki, Oznaka ATC: R03BB04

Mehanizem delovanja

Tiotropijev bromid je specifičen antagonist na muskarinskih receptorjih z dolgotrajnim delovanjem, ki ga v klinični medicini pogosto imenujejo antiholinergik. Z vezavo na muskarinske receptorje v gladkih mišicah bronhijev zavira holinergične (bronhokonstriktivne) učinke acetilholina, ki se sprošča iz parasimpatičnih živčnih končičev. Ima podobno afiniteto za podvrste muskarinskih receptorjev M₁ do M₅. Tiotropijev bromid s kompetitivnim in reverzibilnim zaviranjem receptorjev M₃ povzroči relaksacijo dihalnih poti. Učinki so bili odvisni od velikosti odmerka in so trajali dlje kot 24 ur.

Predvidoma je dolgotrajen učinek tiotropija posledica zelo počasne ločitve od receptorjev M₃, razpolovni čas disociacije tiotropija je značilno daljši kot pri ipratropiju. Tiotropij deluje kot N-kvarterni antiholinergik lokalno selektivno (bronhoselektivno), kadar ga dajemo z inhalacijo, in ima sprejemljiv terapevtski razpon še preden se začnejo pojavljati sistemski antiholinergični učinki.

Farmakodinamični učinki

Bronhodilatacija primarno učinkuje lokalno (na dihala) in ne sistemsko.

V funkcionalnih preizkusih *in vitro* je bila izkazana selektivnost (nadzorovana kinetika) za podvrsto receptorjev M₃ glede na podvrsto M₂, saj ločitev od receptorjev M₂ poteka hitreje kot od receptorjev M₃. Močan učinek in počasna ločitev od receptorjev se pri bolnikih s KOPB klinično izražata kot značilna in dolgotrajna bronhodilatacija.

Elektrofiziologija srca

Elektrofiziologija: V študiji namenjeni merjenju QT intervala, ki je vključevala 53 zdravih prostovoljcev, tiotropij 18 mikrogramov in 54 mikrogramov (trikratni priporočeni terapevtski odmerek) v roku 12 dni ni podaljšalo QT intervala v EKG zapisu.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnem delu razvojnega programa so izvedli štiri enoletne in dve 6-mesečni randomizirani, dvojno slepi študiji pri 2663 naključno izbranih bolnikih (1308 jih je prejelo tiotropijev bromid). V enoletnem programu so izvedli dve s placebom nadzorovani preskušanja in dve preskušanja z aktivno kontrolo (ipratropij). V obeh 6-mesečnih preskušanjih so za kontrolo uporabili salmeterol in placebo. Uspešnost zdravljenja so ocenili glede na pljučno funkcijo, dispnejo, poslabšanje bolezni in z zdravjem povezano kakovost življenja.

Pljučna funkcija

Tiotropijev bromid v enem odmerku na dan je značilno izboljšal pljučno funkcijo (forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi, FEV₁ in forsirano vitalno kapaciteto, FVC) v 30 minutah po prvem odmerku, učinek pa je trajal 24 ur. Farmakodinamično ravnoesje se je vzpostavilo v enem tednu, bronhodilatacijski učinek pa se je pretežno razvil že do tretjega dne. Tiotropijev bromid je značilno izboljšal jutranji in večerni PEFr (peak expiratory flow rate - največji pretok zraka med izdihom), kar so pokazali zapiski bolnikov, ki so vsak dan zapisovali izmerjene vrednosti. Bronhodilatacijski učinki tiotropijevega bromida so bili ohranjeni ves čas enoletnega zdravljenja in niso kazali znakov razvoja tolerance.

Randomizirana, s placebom nadzorovana klinična študija, v kateri je sodelovalo 105 naključno izbranih bolnikov s KOPB, je pokazala, da je trajal bronhodilatacijski učinek v primerjavi s placebom vseh 24 ur med dvema odmerkoma ne glede na to, ali so bolniki zdravilo jemali zjutraj ali zvečer.

Klinična preskušanja (do 12 mesecev)

Dispneja, prenašanje telesnega napora

Zdravljenje s tiotropijevim bromidom je pomembno ublažilo dispnejo (ocenjeno z indeksom za ocenjevanje dispneje, Transition Dyspnoea Index). Izboljšanje je trajalo ves čas zdravljenja. Vpliv izboljšanja dispneje na telesno zmogljivost so proučevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih pri 433 naključno izbranih bolnikih z zmerno do hudo KOPB. V teh preskušanjih je šest-mesečno zdravljenje s tiotropijem značilno podaljšalo čas prenašanja telesnega napora, skrajšan zaradi simptomov, kar so pokazale meritve z ergometrom na kolesu pri 75 % največje delovne zmogljivosti, in sicer za 19,7 % (preskušanje A) oziroma za 28,3 % (preskušanje B) v primerjavi s placebom.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V 9-mesečnem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem kliničnem preskušanju, v katerem je sodelovalo 492 bolnikov, je tiotropij pomembno izboljšal z zdravjem povezano kakovost življenja, ki so jo ovrednotili s skupno oceno na vprašalniku bolnišnice St. George o respiratornih simptomih (SGRQ - St. George's Respiratory Questionnaire). Delež bolnikov s pomembnim izboljšanjem skupne ocene na vprašalniku (to je za > 4 enote) je bil 10,9 % višji v skupini, ki je uporabljala tiotropij, v primerjavi s kontrolno skupino (59,1 % v skupini, ki je uporabljala tiotropij in 48,2 % v kontrolni skupini, $p = 0,029$). Srednja razlika med skupinama je bila 4,19 enote ($p = 0,001$). Pri posameznih delih vprašalnika SGRQ se je ocena simptomov izboljšala za 8,19 enote, ocena aktivnosti za 3,91 enote in ocena vpliva na življenje za 3,61 enote. Izboljšanje je bilo pri vseh treh delih vprašalnika statistično značilno.

Poslabšanja KOPB

V randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 1.829 naključno izbranih bolnikih z zmerno do zelo hudo KOPB je tiotropijev bromid statistično značilno zmanjšal delež bolnikov z epizodami poslabšanja KOPB (z 32,2 % na 27,8 %) in statistično pomembno

zmanjšal število epizod poslabšanja, in sicer za 19 % (z 1,05 na 0,85 primerov na bolnik-let). Poleg tega je bilo zaradi poslabšanja KOPB bolnišnično zdravljenih 7,0 % bolnikov v skupini, ki je jemala tiotropijev bromid, in 9,5 % bolnikov v skupini s placebom ($p = 0,056$). Število sprejemov v bolnišnico zaradi KOPB se je zmanjšalo za 30 % (z 0,25 na 0,18 primerov na bolnik-let).

V enoletnem randomiziranem, dvojno slepem, dvojno s placebom primerjanem preskušanju vzporednih skupin so primerjali učinek zdravljenja z 18 mikrogrami tiotropija, enkrat na dan in s 50 mikrogrami salmeterola HFA pMDI, dvakrat na dan, na pojavnost zmernih in hudih poslabšanj bolezni pri 7.376 bolnikih s KOPB in s poslabšanji v preteklem letu.

Preglednica 1: Povzetek opazovanih dogodkov poslabšanja

Opazovani dogodek	Dilochob 18 mikrogramov (MRX003-T10 DPI)	Salmeterol 50 mikrogramov (HFA pMDI) N = 3.669	Razmerje (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Čas [dnevi] do prvega poslabšanja [†]	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	< 0,001
Čas do prvega hudega poslabšanja (sprejem v bolnišnico) [§]	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	< 0,001
Bolniki z ≥ 1 poslabšanjem, n (%) [*]	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	< 0,001
Bolniki z ≥ 1 hudim poslabšanjem (sprejem v bolnišnico), n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	< 0,001

[†] Čas [v dnevih] se nanaša na 1. kvartil bolnikov. Analizo časa do dogodka so izvedli s Coxovim regresijskim modelom za proporcionalne ogroženosti z (združenim) centrom in zdravljenjem kot sopspremenljivko; razmerje se nanaša na stopnjo ogroženosti.

[§] Analizo časa do dogodka so izvedli s Coxovim regresijskim modelom za proporcionalne ogroženosti z (združenim) centrom in zdravljenjem kot sopspremenljivko; razmerje se nanaša na stopnjo ogroženosti. Časa [v dnevih] za 1. kvartil bolnikov ni možno izračunati, ker je delež tistih s hudim poslabšanjem premajhen.

^{*} Za analizo števila bolnikov z dogodkom so uporabili Cochran-Mantel-Haenszelov test s stratifikacijo po združenem centru; razmerje se nanaša na stopnjo ogroženosti.

Tiotropij je v primerjavi s salmeterolom podaljšal čas do prvega poslabšanja (187 dni v primerjavi s 145 dnevi), ob 17-odstotnem zmanjšanju tveganja (razmerje ogroženosti 0,83; 95odstotni IZ 0,77 do 0,90; $P < 0,001$). Zdravilo Dilochob je hkrati podaljšalo čas do prvega hudega poslabšanja (sprejem v bolnišnico, ko doseže razmerje ogroženosti 0,72; 95-odstotni IZ 0,61 do 0,85; $P < 0,001$).

Dolgoročna klinična preskušanja (več kot 1 leto, do 4 leta)

V 4-letnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je zajelo 5.993 naključno izbranih bolnikov (3.006 jih je dobivalo placebo in 2.987 tiotropij), je bilo izboljšanje FEV₁ ob zdravljenju s tiotropijem v primerjavi s placebom konstantno vsa 4 leta. V skupini, ki je uporabljala tiotropij, je ≥ 45 -mesečno zdravljenje zaključil večji delež bolnikov v primerjavi s skupino, ki je uporabljala placebo (63,8 % proti 55,4 %, $p < 0,001$).

Letni upad FEV₁ je bil ob zdravljenju s tiotropijem podoben kot pri placebo. Med zdravljenjem se je za 16 % zmanjšalo tveganje za smrt. Stopnja pojavnosti smrti je bila v skupini, ki je uporabljala placebo, 4,79 na 100 bolnik-let, v skupini, ki je uporabljala tiotropijev bromid, pa 4,10 na 100 bolnik-let (razmerje tveganja (tiotropij/placebo) = 0,84, 95-odstotni IZ = 0,73, 0,97). Zdravljenje s tiotropijem je za 19 % zmanjšalo tveganje za odpoved dihanja (na podlagi poročil o neželenih učinkih)

(z 2,09 na 1,68 primerov na 100 bolnik-let, relativno tveganje (tiotropij/placebo) = 0,81, 95-odstotni IZ = 0,65, 0,999).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti za predložitev rezultatov študij s tiotropijem pri KOPB in cistični fibrozi za vse podskupine pediatrične populacije (glejte poglavje 4.2, za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Tiotropijev bromid je nekiralna kvarterna amonijeva spojina in je slabo topen v vodi. Bolniki ga jemljejo v obliki suhega praška za inhaliranje. Pri dajanju z inhalacijami se večina odmerka odlaga v prebavilih in manj v pljučih, ki so tarčni organ. Veliko opisanih farmakokinetičnih podatkov velja za večje odmerke od priporočenih za zdravljenje.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost, ki je bila pri mladih zdravih prostovoljcih po inhalaciji suhega praška 19,5 %, kaže, da ima delež odmerka, ki doseže pljuča, veliko biološko uporabnost. Absolutna biološka uporabnost peroralnih raztopin tiotropija je 2 do 3 %. Največje koncentracije tiotropija v plazmi so izmerili 5-7 minut po inhalaciji.

V stanju ravnovesja so bile največje koncentracije tiotropija v plazmi bolnikov s KOPB 12,9 pg/ml in so se hitro zmanjševale s porazdelitvijo v različne telesne predele. Najmanjše koncentracije v plazmi so bile v ravnovesnem stanju 1,71 pg/ml. Sistemska izpostavljenost tiotropiju je bila po inhalaciji tiotropija z inhalatorjem MRX003-T10 DPI podobna kot po inhalaciji tiotropija z inhalatorjem RespiMat.

Porazdelitev

Na beljakovine v plazmi se veže 72 % tiotropija, volumen porazdelitve pa je 32 l/kg. Lokalne koncentracije v pljučih niso znane, vendar so zaradi načina vnašanja predvidoma precej večje. Študije pri podganah so pokazale, da skozi krvnomožgansko pregrado ne prehaja pomembnejša količina tiotropijevega bromida.

Biotransformacija

Presnavlja se majhna količina spojine, saj se pri mladih zdravih prostovoljcih po intravenskem dajanju s sečem izloči 74 % snovi v nespremenjeni obliki. Ester tiotropijevega bromida se neencimsko cepi na alkohol (N-metilskopin) in kislino (ditienilglikolno kislino), ki sta na muskarinskih receptorjih neaktivna. Preskusi *in vitro* s humanimi jetrnimi mikrosomi in humanimi hepatociti kažejo, da se del preostalega zdravila (< 20 % odmerka po intravenskem dajanju) presnavlja z od citokroma P450 (CYP) odvisno oksidacijo in nato s konjugacijo z glutationom v različne presnovke II. faze.

Študije *in vitro* z jetrnimi mikrosomi kažejo, da lahko encimsko pot zavirata inhibitorja CYP 2D6 (in 3A4) ter kinidin, ketokonazol in gestoden. Torej CYP 2D6 in 3A4 sodelujeta v presnovni poti, po kateri se izloči manjši del odmerka. Tiotropijev bromid v človeških jetrnih mikrosomih celo pri koncentracijah, ki so večje od terapevtskih, ne zavira encimov citokroma CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A.

Izločanje

Efektivni razpolovni čas izločanja tiotropija pri bolnikih KOPB je v razponu 27 do 45 ur. Celokupni očistek je bil pri mladih zdravih prostovoljcih po intravenskem odmerku 880 ml/min. Po intravenskem dajanju se tiotropijev bromid pretežno izloči nespremenjen s sečem (74 %). Po inhalaciji suhega praška se pri KOPB bolnikih do stanja dinamičnega ravnovesja s sečem v 24 urah izloči 7 % (1,3 mikrogramov) nespremenjenega zdravila, večina preostanka pa je neabsorbirano zdravilo v črevesju, ki se izloči z blatom. Ledvični očistek tiotropijevega bromida je večji od kreatininskega očistka, kar kaže na izločanje v seč. Pri bolnikih s KOPB se je pri 1-krat dnevnem vnašanju z inhalacijami farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja vzpostavilo do 7. dneva. Zdravilo se zatem ni

kopičilo.

Linearnost/nelinearnost

Za terapevtski razpon odmerjanja tiotropija je značilna linearna farmakokinetika, ne glede na formulacijo.

Posebne populacije

Starejši: Kot pri vseh zdravilih, ki se pretežno izločajo skozi ledvice, je bil pri starejših bolnikih ledvični očistek tiotropija manjši kot pri mlajših (365 ml/ pri bolnikih s KOPB, mlajših od 65 let, 271 ml/min pri bolnikih s KOPB, starejših od 65 let). To ni povzročilo ustreznega povečanja vrednosti $AUC_{0-6,ss}$ ali $C_{max,ss}$.

Bolniki z ledvično okvaro: Po enkratnih inhalacijah tiotropija na dan do stanja dinamičnega ravnovesja je bila pri KOPB bolnikih z blago ledvično okvaro (CL_{CR} 50 do 80 ml/min) v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo ($CL_{CR} > 80$ ml/min) $AUC_{0-6,ss}$ blago povečana (za 1,8 do 30 % večja), vrednosti $C_{max,ss}$ pa so bile podobne.

Pri KOPB bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro ($CL_{CR} < 50$ ml/min) se skupna izpostavljenost po intravenskem dajanju tiotropija podvoji (za 82 % večja AUC_{0-4h} in za 52 % večja C_{max}) v primerjavi z KOPB bolniki z normalno ledvično funkcijo, kar potrjujejo tudi koncentracije v plazmi po inhalaciji suhega praška.

Bolniki z jetrno okvaro: Zmanjšano jetrno delovanje predvidoma ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko tiotropija. Tiotropij se pretežno izloča skozi ledvice (74 % pri mladih zdravih prostovoljcih) in z enostavno, neencimsko cepitvijo estra v farmakološko neaktivne produkte.

Spol/rasa: Pri navzkrižni primerjavi preskušanja so bile srednje koncentracije tiotropija v plazmi 10 minut po dajanju odmerka v stanju dinamičnega ravnovesja pri japonskih bolnikih s KOPB po inhalaciji tiotropija za 20 do 70 % večje kot pri bolnikih bele rase s KOPB, vendar pa pri japonskih bolnikih v primerjavi z bolniki bele rase s KOPB ni bilo signala o večji umrljivosti ali srčni ogroženosti. Za druge etnične skupine ali rase ni na voljo dovolj farmakokinetičnih podatkov.

Pediatrska populacija: Glejte poglavje 4.2.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Med farmakokinetiko in farmakodinamiko ni neposredne povezave.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Številne učinke, ki so jih zasledili na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja, lahko pojasnimo z antiholinergičnim delovanjem tiotropijevega bromida. Značilni učinki pri živalih so bili slabša ješčnost, zaviranje prirasta telesne mase, suha usta in nos, zmanjšano solzenje in slinjenje, midriaza in povečana srčna frekvenca. Drugi pomembnejši učinki v študijah o toksičnosti ponovljenih odmerkov so bili: blag dražec učinek v dihalih pri podganah in miših, ki je povzročil rinitis in spremembe epitelija v nosni votlini in grlu, ter prostatitis in beljakovinski depoziti ter litiaza v mehurju pri podganah.

Škodljive učinke na brejost, razvoj zarodka oz. ploda, kotitev ali razvoj zaroda so zasledili samo po dajanju odmerkov, ki so bili toksični za samice. Tiotropijev bromid pri podganah ali kuncih ni imel teratogenih učinkov. Splošna študija o rodnosti in plodnosti podgan pri nobenem odmerku ni pokazala škodljivega učinka na plodnost ali paritev samic ali samcev, ki so prejeli zdravilo, niti na njihove potomce.

Spremembe v dihalih (iritacija), sečilnih in rodilih (prostatitis) ter toksični vpliv na sposobnost

razmnoževanja so bili opaženi pri več kot petkratni terapevtski lokalni ali sistemski izpostavitvi. Študije o genotoksičnosti in kancerogenih učinkih niso odkrile posebne nevarnosti za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

Laktoza monohidrat (ki lahko vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin)

Ovojnica kapsule

Hipromeloza

Tiskarsko črnilo

Koncentrirana raztopina amonijaka (E527)

butanol

Brezvodni etanol (E1510)

Črni železov oksid (E172)

Izopropil alkohol

Kalijev hidroksid (E525)

Propilenglikol (E1520)

Šelak (E904)

Prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Kapsulo uporabite takoj po odprtju pretisnega omota.

Rok uporabnosti inhalatorja

Inhalator je treba zavreči najpozneje 6 mesecev po prvi uporabi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OPA/aluminij/PVC//PET/aluminij perforiran pretisni omot, ki omogoča odpiranje z odlepljenjem folije, po 10 kapsul. Pretisni omoti so na voljo v škatli z inhalatorjem za suhi prašek MRX003-T10.

Sestava zaščitnega filma in pokrivne folije je:

Spodnji sloji folije:

OPA film, PVC film, aluminijeva folija

Pokrivna folija:

PET film, aluminijeva folija

Inhalator MRX003-T10 za suhi prašek je enoodmerni inhalator, izdelan iz plastičnih snovi akrilonitril butadien stirena (ABS) in nerjavečega jekla. Ima belo telo z rdečim pritisknim gumbom.

Velikosti pakiranja:

- škatla s 30 kapsulami (3 pretisnimi omoti) in enim inhalatorjem za suhi prašek MRX003-T10
- škatla, s 60 kapsulami (6 pretisnimi omoti) in enim inhalatorjem za suhi prašek MRX003-T10
- škatla z 90 kapsulami (9 pretisnimi omoti) in enim inhalatorjem za suhi prašek MRX003-T10

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.,
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
102 37 Prague 10,
Česka

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02813/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 5. 2021

Datum zadnjega podaljšanja: 2. 3. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 5. 2025