

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Braltus 10 mikrograma po isporučenoj dozi, prašak inhalata, tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 16 mikrograma tiotropijevog bromida, što odgovara 13 mikrograma tiotropija. Jedna isporučena doza (doza oslobođena iz nastavka za usta Zonda inhalatora) je 10 mikrograma tiotropija po kapsuli.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 18 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, tvrda kapsula.

Bezbojne i prozirne kapsule, veličine 3, koje sadrže bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Braltus je indiciran za održavanje bronhodilatacije i posljedično ublažavanje simptoma kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB).

Braltus je indiciran u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Put primjene: u dišne putove.

Preporučena doza

Odrasli u dobi od 18 godina i stariji:

Inhalacija sadržaja **jedne** kapsule jedanput na dan uz korištenje Zonda inhalatora.

Sadržaj kapsule potrebno je inhalirati svaki dan u isto vrijeme.

Preporučena doza ne smije se prekoračiti.

Doza isporučena iz jedne kapsule (10 mikrograma) dostatna je i predstavlja standardnu dozu za liječenje Braltusom.

Braltus kapsule namijenjene su isključivo za inhalaciju te se ne smiju progutati.

Braltus kapsule moraju se primjenjivati isključivo uz korištenje Zonda inhalatora.

Posebne populacije

Stariji bolesnici mogu primjenjivati tiotropij bromid u preporučenoj dozi.

Bolesnici s blažim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina > 50 ml/min) mogu primjenjivati tiotropij bromid u preporučenoj dozi. Za primjenu kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) vidjeti dijelove 4.4 i 5.2.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre mogu primjenjivati tiotropij bromid u preporučenoj dozi (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Braltus se ne smije upotrebljavati u djece ili adolescenata u dobi ispod 18 godina. Sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene. Podaci nisu dostupni.

Ne postoji relevantna primjena tiotropij bromida u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju KOPB-a.

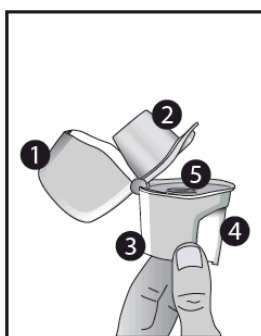
Sigurnost i djelotvornost tiotropij bromida u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina s cističnom fibrozom nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene/Upute za uporabu i rukovanje

Kako bi se osigurala ispravna primjena lijeka, liječnik koji propisuje lijek ili drugi zdravstveni djelatnik trebaju bolesniku pokazati kako primjenjivati inhaler.

Inhalator Zonda namijenjen je isključivo za Braltus kapsule; bolesnici ga ne smiju koristiti za uzimanje drugih lijekova. Braltus kapsule smiju se inhalirati samo uz korištenje Zonda inhalatora. Bolesnici ne smiju upotrebljavati niti jedan drugi inhalator za primjenu Braltus kapsula. Savjetujte bolesniku da se pažljivo pridržava uputa za rukovanje u Uputi o lijeku. Podsjetite bolesnika o dodatnim slikama koje prikazuju način pravilnog stavljanja kapsule u inhalator, a koje se nalaze s unutarnje strane poklopca kutije. **Kako bi se spriječio rizik od gušenja, uputite bolesnika da NIKADA ne stavlja kapsulu direktno u nastavak za usta.**

Inhalator Zonda se smije koristiti samo za inhalaciju kapsula iz priložene bočice koja će biti pakirana ili u kutiju zajedno sa inhalatorom ili posebno u svojoj kutiji, no u istom pakiranju s kutijom u kojoj je inhalator. Inhalator se ne smije ponovno koristiti za inhalaciju kapsula iz neke druge bočice. Inhalator Zonda bacite nakon 30 inhalacija (ili 15 inhalacija ako ga koristite s pakiranjem od 15 kapsula u bočici).

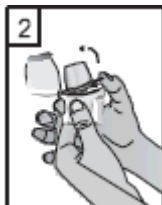


1. Zaštitna kapica
2. Nastavak za usta
3. Kućište
4. Probodni gumb
5. Ležište za kapsulu

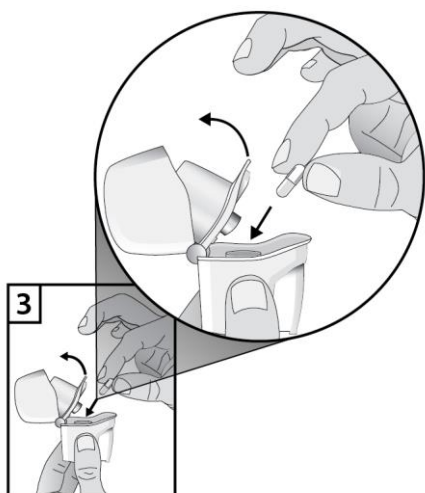
1. Otvorite zaštitnu kapicu povlačeći je prema gore.



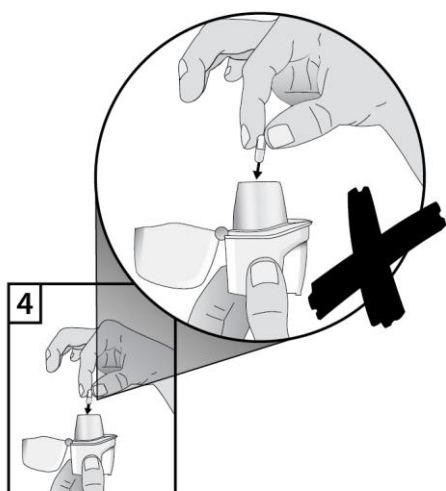
2. Čvrsto držite kućište inhalatora i otvorite nastavak za usta povlačeći ga prema gore u smjeru strelice.



3. Izvadite jednu Braltus kapsulu iz bočice neposredno prije primjene i čvrsto zatvorite bočicu. Uložite je u središnju komoricu u kućištu inhalatora. Kapsulu **ne** smijete čuvati u inhalatoru Zonda.



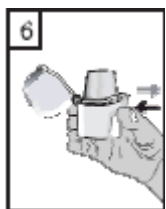
4. **Kako bi se spriječio rizik od gušenja, kapsulu NIKAD ne smijete staviti izravno u nastavak za usta.**



5. Dobro zatvorite nastavak za usta, sve dok ne čujete klik, a zaštitnu kapicu ostavite otvorenom.



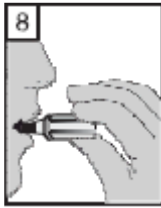
6. Držite inhalator tako da je nastavak za usta okrenut prema gore i snažno, samo jedanput, pritisnite probodni gumb do kraja te ga zatim otpustite. To će probušiti kapsulu i omogućiti oslobađanje lijeka prilikom udisanja.



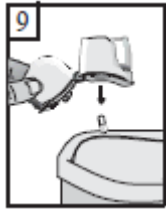
7. Potpuno izdahnite zrak. Važno je izdahnuti podalje od nastavka za usta. Nikada ne dišite u nastavak za usta.



8. Stavite nastavak za usta u usta i glavu držite u uspravnom položaju. Nastavak za usta čvrsto obuhvatite usnicama i udišite sporo i duboko tako da čujete ili osjetite vibracije kapsule unutar središnje komorice. Zadržite dah što je moguće dulje i u isto vrijeme izvadite inhalator iz usta. Nastavite disati normalno. Ponovite korak 7 i 8 kako biste potpuno ispraznili kapsulu.



9. Nakon uporabe ponovno otvorite nastavak za usta i izvadite praznu kapsulu. Zatvorite nastavak za usta i zaštitnu kapicu te odložite Zonda inhalator.



Braltus kapsule sadrže malu količinu praška te su stoga samo djelomično ispunjene.

Ako je potrebno, bolesnik može nastavak za usta inhalatora Zonda očistiti suhom krpicom ili maramicom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar tiotropijev bromid, atropin ili njegove derivate, npr. ipratropij ili oksitropij, ili bilo koju pomoćnu tvar lijeka navedenu u dijelu 6.1, uključujući laktuzu hidrat koji sadrži mliječni protein.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tiotropijev bromid, bronhodilatator u terapiji održavanja koji se primjenjuje jednom dnevno, ne smije se koristiti u početnom liječenju akutnih epizoda bronhospazma, tj. za hitno simptomatsko liječenje.

Nakon primjene praška inhalata tiotropijevog bromida mogu se javiti trenutne reakcije preosjetljivosti.

Zbog antikolinergičke aktivnosti, tiotropijev bromid potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika s glaukomom uskog kuta, hiperplazijom prostate ili opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura (vidjeti dio 4.8).

Lijekovi za inhalacijsku primjenu mogu izazvati paradoksalni bronhospazam uzrokovan inhalacijom, s trenutnim pojačanjem pooštrenog disanja i kratkoće daha. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujuće bronhodilatatore te se treba odmah liječiti. Primjenu Braltusa treba odmah prekinuti, pregledati bolesnika te ako je potrebno primijeniti alternativnu terapiju.

Tiotropij je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su doživjeli infarkt miokarda unutar posljednjih 6 mjeseci, bilo kakvu nestabilnu ili po život opasnu aritmiju srca ili aritmiju srca koja je zahtijevala intervenciju ili promjenu terapije lijekom u protekloj godini, kao i hospitalizaciju zbog zatajenja srca (skupine III ili IV prema NYHA klasifikaciji) unutar posljednjih godinu dana. Ti su bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja, a na spomenuta stanja može utjecati antikolinergički mehanizam djelovanja.

Budući da koncentracije lijeka u plazmi rastu sa smanjenjem bubrežne funkcije, u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) tiotropijev bromid smije se

primijeniti samo ako očekivana korist nadmašuje mogući rizik. Nema podataka o dugotrajnoj primjeni lijeka kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Potrebno je upozoriti bolesnike da prašak nikako ne smije doći u dodir s očima te ih obavijestiti da to može dovesti do precipitacije ili pogoršanja glaukoma uskog kuta, bolova ili smetnji u očima, privremenog zamućenja vida, pojave „halo“ vida ili iskrivljenih slika s crvenilom očiju zbog edema rožnice i kongestije očne spojnice. Ako dođe do pojave bilo koje kombinacije tih očnih simptoma, bolesnik mora prestati uzimati tiotropijev bromid te se odmah javiti liječniku specijalistu.

Suhoća usta, koja je uočena pri liječenju antikolinergicima, može pri dugotrajnoj primjeni utjecati na razvoj zubnog karijesa.

Tiotropijev bromid ne smije se primjenjivati više od jednom dnevno (vidjeti dio 4.9).

Jedna kapsula sadrži 18 mg laktoze hidrata. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek. Pomoćna tvar laktoza može sadržavati mliječne proteine u tragovima koji mogu uzrokovati reakcije u ljudi s jakom preosjetljivošću ili alergijom na mliječni protein.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Premda nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima, tiotropijev bromid, prašak inhalata, primjenjivan je istodobno s drugim lijekovima bez kliničkih dokaza o interakcijama s drugim lijekovima. To uključuje simpatomimetičke bronhodilatatore, metilksantine te oralne i inhalacijske steroide koji se uobičajeno koriste u liječenju KOPB-a.

Nije otkriveno da primjena dugodjelujućih β_2 -agonista (LABA) ili inhalacijskih kortikosteroida (ICS) mijenja izloženost tiotropiju.

Istodobna primjena tiotropijevog bromida i drugih antikolinergičkih lijekova nije ispitivana te se stoga ne preporučuje.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o plodnosti za tiotropij. Nekliničko ispitivanje provedeno s tiotropijem nije ukazalo na štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Dostupan je vrlo ograničen broj podataka o primjeni tiotropija u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost pri klinički značajnim dozama (vidjeti dio 5.3). Preporučuje se, kao mjeru opreza, izbjegavati primjenu Braltusa tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tiotropijev bromid u majčino mlijeko. Usprkos ispitivanjima na glodavcima, kod kojih se pokazalo da se tiotropijev bromid izlučuje u mlijeku samo u malim količinama, primjena tiotropijevog bromida ne preporučuje se tijekom dojenja. Tiotropijev bromid je lijek dugog djelovanja. Pri donošenju odluke o tome treba li nastaviti ili prekinuti dojenje ili nastaviti ili prekinuti liječenje Braltusom potrebno je u uzeti u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja Braltusom za majku.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pojava omaglice, zamućenog vida ili glavobolje može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Mnoge od navedenih nuspojava mogu se pripisati antikolinergičkim svojstvima tiotropijevog bromida.

Učestalost nuspojava navedenih ispod zasniva se na gruboj procjeni stopa incidencije nuspojava (tj. događaja koji se pripisuju tiotropiju) zabilježenih u grupi bolesnika na tiotropiju (9 647 bolesnika) iz 28 združenih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja s razdobljem liječenja u trajanju od četiri tjedna do četiri godine.

Učestalost se definira pomoću sljedećih kategorija:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava/ Preporučeni MedDRA naziv	Učestalost
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u> Dehidracija	Nepoznato
<u>Poremećaji živčanog sustava</u> Omaglica Glavobolja Poremećaji okusa Nesanica	Manje često Manje često Manje često Rijetko
<u>Poremećaji oka</u> Zamućen vid Glaukom Povišeni intraokularni tlak	Manje često Rijetko Rijetko
<u>Srčani poremećaji</u> Fibrilacija atrijska Supraventrikularna tahikardija Tahikardija Palpitacije	Manje često Rijetko Rijetko Rijetko
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u> Faringitis Disfonija Kašalj Bronhospazam Epistaksa Laringitis Sinusitis	Manje često Manje često Manje često Rijetko Rijetko Rijetko Rijetko
<u>Poremećaji probavnog sustava</u> Suhoća usta Gastroezofagealna refluksna bolest Konstipacija Orofaringealna kandidijaza	Često Manje često Manje često Manje često

Intestinalna opstrukcija, uključujući paralitički ileus	Rijetko
Gingivitis	Rijetko
Glositis	Rijetko
Disfagija	Rijetko
Stomatitis	Rijetko
Mučnina	Rijetko
Zubni karijes	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva, poremećaji imunološkog sustava</u>	
Osip	Manje često
Urtikarija	Rijetko
Pruritus	Rijetko
Preosjetljivost (uključujući i trenutne reakcije)	Rijetko
Angioedem	Rijetko
Anafilaktička reakcija	Nepoznato
Infekcija kože, ulkus kože	Nepoznato
Suhoća kože	Nepoznato
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>	
Otečenost zglobova	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>	
Dizurija	Manje često
Retencija mokraće	Manje često
Infekcija mokraćnog sustava	Rijetko

Alergijske reakcije

Pomoćna tvar laktoza može sadržavati mliječne proteine u tragovima koji mogu uzrokovati reakcije u ljudi s jakom preosjetljivošću ili alergijom na mliječni protein.

U slučaju pojave reakcija preosjetljivosti ili alergijskih reakcija, primjenu tiotropijevog bromida treba odmah prekinuti, a bolesnika treba zbrinuti na uobičajeni način.

Paradoksalni bronhospazam

Lijekovi za inhalacijsku primjenu mogu izazvati paradoksalni bronhospazam uzrokovan inhalacijom, s trenutnim pojačanjem pooštrenog disanja i kratkoće daha. Paradoksalni bronhospazam reagira na brzodjelujuće bronhodilatatore te se treba odmah liječiti. Primjenu Braltusa treba odmah prekinuti, pregledati bolesnika te ako je potrebno primijeniti alternativnu terapiju.

Opis odabranih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, najčešće zabilježene nuspojave bile su antikolinergičke nuspojave kao što je suhoća usta koja se javila kod oko 4 % bolesnika.

U 28 kliničkih ispitivanja suhoća usta dovela je do prekida kod 18 od 9 647 bolesnika liječenih tiotropijem (0,2 %).

Ozbiljne nuspojave povezane s antikolinergičkim učinkom uključuju glaukom, konstipaciju i intestinalnu opstrukciju, uključujući paralitički ileus kao i retenciju urina.

Ostale posebne populacije

Porast antikolinergičkih učinaka može se javiti s povećanjem dobi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Visoke doze tiotropijevog bromida mogu uzrokovati pojavu antikolinergičkih znakova i simptoma.

Međutim, nakon jednokratne inhalacijske doze od najviše 340 mikrograma tiotropijevog bromida kod zdravih dobrovoljaca nisu zabilježene sistemske antikolinergičke nuspojave. Nadalje, nakon sedmodnevne primjene tiotropijevog bromida u dozi od najviše 170 mikrograma kod zdravih dobrovoljaca nisu zapažene značajnije nuspojave osim suhoće usta. Nakon višekratne primjene maksimalne dnevne doze od 43 mikrograma tiotropijevog bromida tijekom četiri tjedna kod bolesnika s KOPB-om nisu zabilježene značajne nuspojave.

Akutno trovanje nakon nehotičnog oralnog unosa kapsula tiotropijevog bromida nije vjerojatno zbog niske oralne bioraspoloživosti lijeka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali inhalacijski lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, antikolinergici; ATK oznaka: R03B B04

Mehanizam djelovanja

Tiotropijev bromid je dugodjelujući specifični antagonist muskarinskih receptora koji se još u kliničkoj medicini često naziva i antikolinergikom. Vežući se za muskarinske receptore bronhijalne glatke muskulature, tiotropijev bromid inhibira kolinergičke (bronhokonstriksijske) učinke acetilkolina, koji se oslobađa iz parasimpatičkih živčanih završetaka. Pokazuje sličan afinitet prema različitim podtipovima muskarinskih receptora (M_1 - M_5). U dišnom sustavu tiotropijev bromid kompetitivno i reverzibilno antagonizira M_3 receptore te na taj način uzrokuje opuštanje bronha. Učinak mu je ovisan o dozi i traje dulje od 24 sata. Dugotrajno djelovanje vjerojatno je posljedica vrlo spore disocijacije od M_3 receptora, pokazujući značajno dulje poluvrijeme disocijacije od ipratropija. Kao N-kvarterni antikolinergik, tiotropijev bromid je topički selektivan (bronhoselektivan) nakon primjene putem inhalacije i ima zadovoljavajući terapijski raspon prije mogućnosti pojave sistemskih antikolinergičkih učinaka.

Farmakodinamički učinci

Bronhodilatacija je primarno lokalni (u dišnim putevima), a ne sistemski učinak. Disocijacija od M_2 receptora je brža nego disocijacija od podtipa M_3 što, u funkcionalnim *in vitro* ispitivanjima, upućuje (kinetički kontrolirano) na veću selektivnost za M_3 nego za M_2 receptore. Snažno djelovanje i spora disocijacija od receptora klinički se očituju kao značajna i dugotrajna bronhodilatacija u bolesnika s KOPB-om.

Elektrofiziologija srca

U ispitivanju QT intervala koje je uključivalo 53 zdrava dobrovoljca primjenjivane doze tiotropija od 18 mikrograma i 54 mikrograma (tj. tri puta više od terapijskih doza) tijekom 12 dana nisu značajno produljile QT intervale na EKG-u.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Tijekom kliničkog razvoja lijeka provedena su četiri jednogodišnja i dva šestomjesečna randomizirana, dvostruko slijepa, klinička ispitivanja kojima je obuhvaćeno 2 663 bolesnika (od toga je 1 308 liječeno tiotropijevim bromidom). Jednogodišnji program sastojao se od dva placebom kontrolirana ispitivanja i

dva ispitivanja s aktivnom kontrolom (ipratropijem). Dva šestomjesečna ispitivanja bila su kontrolirana i placebom i salmeterolom. Ta ispitivanja uključila su funkciju pluća i kao mjere zdravstvenog ishoda dispneju, egzacerbacije i kvalitetu života povezanu sa zdravljem.

Plućna funkcija

Tiotropijev bromid, primjenjivan jedanput na dan, značajno je poboljšao plućnu funkciju (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi, FEV₁ i forsirani vitalni kapacitet, FVC), i to unutar 30 minuta nakon primjene prve doze, u trajanju od 24 sata. Farmakodinamičko stanje ravnoteže uspostavljeno je unutar tjedan dana, a kod većine bolesnika bronhodilatacija je zabilježena do trećeg dana. Svakodnevno bilježenje PEFR-a od strane bolesnika pokazalo je da je tiotropijev bromid značajno povećao jutarnji i večernji vršni ekspiracijski protok zraka (PEFR). Bronhodilatacijski učinak tiotropijevog bromida održao se tijekom jednogodišnjeg liječenja bez razvoja tolerancije.

Randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje na 105 bolesnika s KOPB-om pokazalo je da se bronhodilatacijsko djelovanje održalo tijekom čitavih 24 sata između pojedinih doza u odnosu na placebo, bez obzira na to je li lijek primjenjivan ujutro ili uvečer.

Klinička ispitivanja (u trajanju do 12 mjeseci)

Dispneja, Podnošenje napora

Tiotropijev bromid značajno je poboljšao dispneju (ocijenjeno pomoću «Transition Dyspnoea» indeksa). Spomenuto poboljšanje održano je tijekom razdoblja liječenja.

Utjecaj na poboljšanje dispneje prilikom podnošenja napora proučavan je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja na 433 bolesnika s umjerenim do teškim stupnjem KOPB-a. U tim ispitivanjima, tijekom šest tjedana liječenja tiotropijevim bromidom značajno se poboljšalo simptomima ograničeno vrijeme podnošenja napora tijekom cikličke ergometrije kod 75 % maksimalnog radnog kapaciteta i to za 19,7 % (Ispitivanje A) i 28,3 % (Ispitivanje B) u usporedbi s placebom.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

U devetomjesečnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju na 492 bolesnika, tiotropijev bromid poboljšao je kvalitetu života povezanu sa zdravljem prema dobivenom ukupnom rezultatu upitnika pod nazivom *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Udio bolesnika liječenih tiotropijevim bromidom kod kojeg je došlo do značajnog poboljšanja ukupnog rezultata SGRQ upitnika (tj. > 4 jedinice) bio je 10,9 % viši u usporedbi s placebom (59,1 % u grupi koja je uzimala tiotropijev bromid u odnosu na 48,2 % u placebo grupi (p=0,029)). Srednja razlika između grupa bila je 4,19 jedinica (p=0,001; interval pouzdanosti: 1,69-6,68). Poboljšanja kod subdomena na rezultatu SGRQ-upitnika bila su: 8,19 jedinica za «simptome», 3,91 jedinica za «aktivnost» i 3,61 jedinica za «utjecaj na svakodnevni život». Poboljšanja kod svih ovih odvojenih parametara su statistički značajna.

Egzacerbacije KOPB-a

U randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo 1 829 bolesnika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om tiotropijev bromid je statistički značajno smanjio udio bolesnika koji su imali egzacerbacije KOPB-a (32,2 % na 27,8 %) te je statistički značajno smanjio broj egzacerbacija, odnosno za 19 % (1,05 na 0,85 događaja po bolesnik-godini izloženosti). Nadalje, 7,0 % bolesnika u skupini koja je uzimala tiotropijev bromid i 9,5 % bolesnika u skupini koja je uzimala placebo hospitalizirano je zbog egzacerbacija KOPB-a (p=0,056). Broj hospitalizacija zbog KOPB-a smanjen je za 30 % (0,25 na 0,18 događaja po bolesnik-godini izloženosti).

U jednogodišnjem, randomiziranom, dvostruko-slijepom, dvostruko skrivenom ispitivanju na paralelnim skupinama uspoređivan je učinak liječenja sa 18 mikrograma tiotropijevog bromida jedanput na dan s učinkom 50 mikrograma salmeterola HFA pMDI dvaput na dan na incidenciju umjerenih i teških egzacerbacija kod 7 376 bolesnika s KOPB-om i anamnezom egzacerbacija u protekloj godini.

Tablica 1.: Pregled ishoda povezanih s egzacerbacijama

Ishod	Tiotropij 18 mikrograma, prašak inhalata ⁴ N = 3 707	Salmeterol 50 mikrograma HFA pMDI N = 3 669	Omjer (95 % CI)	p-vrijednost
Vrijeme [dani] do prve egzacerbacije ¹	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Vrijeme do prve teške (hospitalizirane) egzacerbacije ²	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Bolesnici s ≥ 1 egzacerbacijom, n (%) ³	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Bolesnici s ≥ 1 teškom (hospitaliziranom) egzacerbacijom, n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

¹ Vrijeme [dani] odnosi se na 1. kvartil bolesnika. Analiza vremena proteklog do događaja izvršena je putem Coxova regresijskog modela proporcionalnih rizika s (zajedničkim) centrom i liječenjem kao kovarijablom; omjer se odnosi na omjer rizika.

² Analiza vremena proteklog do događaja izvršena je putem Coxova regresijskog modela proporcionalnih rizika s (zajedničkim) centrom i liječenjem kao kovarijablom; omjer se odnosi na omjer rizika. Vrijeme [dani] za 1. kvartil bolesnika ne može se izračunati jer je udio bolesnika s teškom egzacerbacijom prenikak.

³ Broj bolesnika s događajem analiziran je putem Cochran-Mantel-Haenszelovog testa stratificiranog zajedničkim centrom; omjer se odnosi na omjer rizika.

⁴ Tiotropij 18 mikrograma, prašak inhalata, odgovara 10 mikrograma tiotropija.

U usporedbi sa salmeterolom, tiotropijev bromid je produljio vrijeme do prve egzacerbacije (187 dana vs. 145 dana), uz smanjenje rizika od 17 % (omjer rizika, 0,83; 95 % interval pouzdanosti [CI], 0,77 do 0,90; $P < 0,001$). Tiotropijev bromid je također produljio vrijeme do prve teške (hospitalizirane) egzacerbacije (omjer rizika, 0,72; 95 % CI, 0,61 do 0,85; $P < 0,001$).

Dugotrajna klinička ispitivanja (u trajanju dulje od jedne godine, do 4 godine)

U četverogodišnjem, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju na 5 993 randomiziranih bolesnika (3 006 su primali placebo i 2 987 su primali tiotropijev bromid), poboljšanje FEV₁ kao rezultat primjene tiotropijevog bromida, u usporedbi s placebo, konstantno se zadržalo tijekom 4 godine. Veći udio bolesnika završio je ≥ 45 mjeseci liječenja u skupini koja je uzimala tiotropijev bromid u usporedbi sa skupinom koja je uzimala placebo (63,8 % u odnosu na 55,4 %, $p < 0,001$). Godišnja stopa pada FEV₁, u usporedbi s placebo, bila je slična između tiotropijevog bromida i placebo. Tijekom liječenja došlo je do smanjenja rizika od smrti za 16 %. Stopa incidencije smrti bila je 4,79 na 100 bolesnik-godina u skupini koja je dobijala placebo u odnosu na 4,10 na 100 bolesnik-godina u skupini koja je dobijala tiotropij (omjer rizika (tiotropij/placebo) = 0,84, 95 % CI = 0,73, 0,97). Liječenje tiotropijem smanjilo je rizik od respiratornog zatajenja (što je zabilježeno u izvješćima o štetnim događajima) za 19 % (2,09 u odnosu na 1,68 slučajeva na 100 bolesnik-godina, relativan rizik (tiotropij/placebo) = 0,81, 95 % CI = 0,65, 0,999).

Aktivno kontrolirano ispitivanje tiotropija

Dugotrajno, randomizirano, dvostruko-slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje širokih razmjera s razdobljem promatranja do 3 godine provedeno je radi usporedbe djelotvornosti i sigurnosti tiotropijevog bromida, praška inhalata i tiotropijevog bromida, *soft mist* inhalatora (5 694 bolesnika koji su primjenjivali tiotropijev bromid, prašak inhalata; 5 711 bolesnika koji su primjenjivali tiotropijev bromid, *soft mist* inhalator). Primarni ishodi bili su vrijeme do prve egzacerbacije KOPB-a, vrijeme do smrtnosti

svih uzroka te u podispitivanju (906 bolesnika) FEV₁ pri kraju dozirnog intervala (neposredno prije doziranja).

Vrijeme do prve egzacerbacije KOPB-a bilo je u brojčanom smislu slično tijekom ispitivanja tiotropijevog bromida, praška inhalata i tiotropijevog bromida, *soft mist* inhalatora (omjer rizika (tiotropijev bromid, prašak inhalata i tiotropijev bromid, *soft mist* inhalator) 1,02 uz 95 % CI od 0,97 do 1,08). Medijan broja dana do prve egzacerbacije KOPB-a bio je 719 dana za tiotropijev bromid, prašak inhalata i 756 dana za tiotropijev bromid, *soft mist* inhalator.

Bronhodilatacijski učinak tiotropijevog bromida, praška inhalata zadržan je tijekom 120 tjedana te je bio sličan tiotropijevom bromidu, *soft mist* inhalatoru. Prosječna razlika u minimalnom FEV₁ (pri kraju dozirnog intervala) za tiotropijev bromid, prašak inhalata u usporedbi s tiotropijevim bromidom, *soft mist* inhalatorom bila je 0,010 L (95 % CI -0,018 do 0,038 L).

U postmarketinškom ispitivanju u kojem je uspoređivan *soft mist* inhalator i tiotropijev bromid, prašak inhalata, smrtnost svih uzroka uključujući praćenje vitalnog statusa bila je slična tijekom ispitivanja za tiotropijev bromid, prašak inhalata i *soft mist* inhalator (omjer rizika (tiotropijev bromid, prašak inhalata/ tiotropijev bromid, *soft mist* inhalator) 1,04 uz 95 % CI od 0,91 do 1,19).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tiotropijevog bromida u svim podskupinama pedijatrijske populacije u KOPB-u i cističnoj fibrozi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Tiotropijev bromid je nekiralni kvarterni amonijev spoj, slabo topljiv u vodi. Primjenjuje se inhalacijom suhog praška. Općenito, kada se lijekovi primjenjuju inhalacijom, veći dio primijenjene doze odlaže se u probavnom sustavu, a u manjoj mjeri u ciljnom organu, tj. plućima. Mnogi od farmakokinetičkih podataka navedenih u nastavku dobiveni su pri dozama većim od preporučenih terapijskih doza.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost od 19,5 %, izmjerena kod zdravih mladih dobrovoljaca nakon inhalacije suhog praška, ukazuje na veliku bioraspoloživost tvari koja dopire do pluća. Apsolutna bioraspoloživost oralnih otopina tiotropija samo je 2 - 3 %. Maksimalne koncentracije tiotropija u plazmi izmjerene su 5 - 7 minuta nakon inhalacije.

U stanju dinamičke ravnoteže vršne koncentracije tiotropija u plazmi u bolesnika s KOPB-om su 12,9 pg/ml i naglo su opadale prema višekompartimentnom farmakokinetičkom modelu. Najniže koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bile su 1,71 pg/ml. Sistemska izloženost nakon inhalacije praška tiotropijevog bromida bila je slična tiotropiju primijenjenom putem *soft mist* inhalatora.

Distribucija

Tiotropij se veže na proteine plazme u omjeru od 72 % te pokazuje volumen distribucije od 32 l/kg. Lokalne koncentracije u plućima nisu poznate, ali se pretpostavlja da su zbog načina primjene značajno više nego koncentracije u plazmi. Ispitivanja na štakorima pokazuju da tiotropijev bromid ne prolazi krvno-moždanu barijeru u značajnom opsegu.

Biotransformacija

Opseg biotransformacije tiotropijevog bromida je malen, što potvrđuje nalaz da se 74 % intravenski primijenjene doze kod zdravih mladih dobrovoljaca izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Ester tiotropijevog bromida neenzimski se cijepa u alkoholni (N-metilskopin) i kiselinski dio (ditienglizolna kiselina) koji nemaju učinka na muskarinske receptore. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima jetre i hepatocitima u ljudi pokazuju da se jedan dio lijeka (<20 % intravenski primijenjene doze) metabolizira posredstvom citokroma P450 (CYP), pri čemu oksidacijom i kasnije glutationskom konjugacijom nastaje niz metabolita II faze.

In vitro ispitivanja na jetrenim mikrosomima pokazuju da enzimski put može biti inhibiran inhibitorima CYP2D6 (i 3A4), kinidinom, ketokonazolom i gestodenom. Stoga CYP 2D6 i 3A4 sudjeluju u metaboličkom putu koji je odgovoran za eliminaciju manjeg dijela doze lijeka. Tiotropijev bromid, čak i pri koncentracijama višim od terapijskih, ne inhibira CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A na mikrosomima jetre u ljudi.

Eliminacija

Učinkovito poluvrijeme eliminacije tiotropija varira između 27 i 45 sati u bolesnika s KOPB-om. Nakon intravenske primjene kod zdravih mladih dobrovoljaca ukupni je klirens 880 ml/min. Nakon intravenske primjene tiotropij se uglavnom izlučuje nepromijenjen u mokraći (74 %). Nakon inhalacije suhog praška u bolesnika s KOPB-om do stanja dinamičke ravnoteže mokraćom izluči se 7% (1,3 mikrograma) doze u nepromijenjenom obliku tijekom 24 sata, a ostatak se ne apsorbira, nego se fecesom izlučuje iz tijela. Bubrežni klirens tiotropija veći je od klirensa kreatinina, što ukazuje na izlučivanje mokraćom. Nakon dugotrajne inhalacijske primjene jedanput na dan u bolesnika s KOPB-om, farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže postiže se do 7. dana bez daljnje akumulacije lijeka.

Linearnost/nelinearnost

U terapijskom rasponu farmakokinetika tiotropija je linearna, bez obzira na njegovu formulaciju.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici: Kao kod svih lijekova koji se uglavnom izlučuju putem bubrega, bubrežni klirens tiotropija opada s poodmaklom dobi (od 365 ml/min kod bolesnika s KOPB-om mlađih od 65 godina do 271 ml/min kod bolesnika s KOPB-om u dobi od 65 godina i starijih). To nije dovelo do odgovarajućeg povećanja $AUC_{0-6,ss}$ ili $C_{max,ss}$ vrijednosti.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega: Nakon jednokratnih dnevnih inhalacijskih primjena tiotropija do stanja dinamičke ravnoteže u bolesnika s KOPB-om blago oštećena bubrežna funkcija (CL_{CR} 50-80 ml/min) dovela je do neznatno višeg $AUC_{0-6,ss}$ (između 1,8 – 30 % višim) i sličnih $C_{max,ss}$ vrijednosti u usporedbi s bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom ($CL_{CR} > 80$ ml/min).

Kod bolesnika s KOPB-om koji imaju umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega ($CL_{CR} < 50$ ml/min), intravenska primjena tiotropija dovela je do dvostruke ukupne izloženosti (82 %-tno povećanje AUC_{0-4h} i 52 % viši C_{max}) u usporedbi s bolesnicima s KOPB-om s urednom bubrežnom funkcijom, što je potvrđeno i plazmatskim koncentracijama nakon inhalacije suhog praška.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre: Ne očekuje se da će insuficijencija jetre imati značajnijeg utjecaja na farmakokinetiku tiotropija. Tiotropij se većinom izlučuje putem bubrega (74 % kod zdravih mladih dobrovoljaca), a metabolizira se neenzimskim cijepanjem estera u farmakološki neaktivne metabolite.

Japanski bolesnici s KOPB-om: U usporedbi poprečnog / križnog ispitivanja, prosječne vršne koncentracije tiotropija u plazmi 10 minuta nakon doziranja pri stanju dinamičke ravnoteže bile su 20% do 70% više u Japanaca u usporedbi s bijelcima s KOPB-om nakon inhalacije tiotropija, ali nije bilo signala više stope smrtnosti ili kardijalnog rizika u japanskih bolesnika u usporedbi s bjelačkom bolesničkom populacijom. Nije dostupan dostatan broj farmakokinetičkih podataka za druge etnicitete ili rase.

Pedijatrijska populacija: Vidjeti dio 4.2.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Ne postoji izravna povezanost između farmakokinetike i farmakodinamike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mnogi učinci zapaženi u konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti mogu se objasniti antikolinergičkim svojstvima tiotropijevog bromida. Tipični simptomi zabilježeni kod životinja bili su smanjen unos hrane, inhibiran porast tjelesne težine, suhoća usta i nosa, reducirana lakrimacija i salivacija, midrijaza i ubrzana srčana frekvencija. Ostali relevantni učinci zabilježeni u studijama toksičnosti ponovljenih doza su: blaga iritacija dišnog sustava kod miševa i štakora koja se očituje kao rinitis i epitelijalne promjene u nosnoj šupljini i grkljanu te prostatitis s proteinskim nakupinama i kamencima u mokraćnom mjehuru štakora.

Štetni učinci na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj zabilježeni su samo nakon primjene doza toksičnih za ženku. Tiotropijev bromid nije pokazao teratogeno djelovanje u štakora i kunića. U ispitivanju opće reproduktivnosti i plodnosti na štakorima nisu zabilježeni štetni učinci na plodnost ili parenje, bilo liječenih roditelja ili njihove mladunčadi niti pri jednom doziranju.

Respiratorne (iritacija) i urogenitalne (prostatitis) promjene te reproduktivna toksičnost zabilježeni su pri lokalnim ili sustavnim izloženostima koje su bile više nego peterostruko veće od terapijskih. Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenog potencijala nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat (koja sadrži mliječni protein)

Kapsula se sastoji od hidroksipropilmetilceluloze (HPMC), poznate kao hipromeloza.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca

Nakon prvog otvaranja: 30 dana (za bočicu od 15 kapsula) ili 60 dana (za bočicu od 30 kapsula)

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene polipropilenskim čepom s navojem i sigurnosnim polietilenskim prstenom i kapsulom desikanta od polietilena niske gustoće (LDPE) koja sadrži silikagel. Jedna bočica sadrži 15 ili 30 kapsula, a pakirana je u kutiju zajedno sa Zonda inhalatorom.

Inhalator Zonda, namijenjen za inhaliranje jednokratnih doza, ima zeleno tijelo i kapicu s bijelim probodnim gumbom te je napravljen od plastičnih materijala (ABS) i nehrđajućeg čelika.

Jednostruko pakiranje sadrži 15 ili 30 kapsula i Zonda inhalator.

Višestruka pakiranja sadrže ili 60 kapsula (2 pakiranja od 30) i 2 inhalatora Zonda ili 90 kapsula (3 pakiranja od 30) i 3 inhalatora Zonda.

Zajedničko pakiranje: 30 kapsula (bočica) u kutiji, u zajedničkom pakiranju s 1 Zonda inhalatorom, koji je pakiran u posebnu kutiju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb, Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-818206056

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. lipnja 2016.
Datum obnove odobrenja: 24.veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24.02.2021.