

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Triola 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 18 mikrograma tiotropija, što odgovara 22,5 mikrograma tiotropijevog bromid hidrata.

Jedna inhalacijska doza (doza oslobođena iz nastavka za usta uređaja za inhalaciju jedne doze) sadrži 10 mikrograma tiotropija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 12,478 mg laktoza hidrata, što odgovara 11,855 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, tvrda kapsula.

Tvrde, prozirne HPMC kapsule veličine 3 (duljina približno 1,6 cm, a širina približno 0,6 cm) koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak inhalata.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tiotropij je indiciran za održavanje bronhodilatacije, u svrhu ublažavanja simptoma kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza tiotropijevog bromid hidrata je inhalacija sadržaja jedne kapsule jedanput dnevno, uvijek u isto vrijeme, primjenjuje se pomoću priloženog uređaja za inhalaciju.

Preporučena doza ne smije se prekoračiti.

Kapsule tiotropijevog bromid hidrata namijenjene su isključivo za inhalaciju, a ne primjenu kroz usta.

Kapsule tiotropijevog bromid hidrata ne smiju se progutati.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici mogu primjenjivati tiotropijev bromid hidrat u preporučenoj dozi.

Oštećena funkcija bubrega

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu primjenjivati tiotropijev bromid hidrat u preporučenoj dozi. U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) primjenu tiotropijevog bromid hidrata treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećena funkcija jetre

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

Pedijatrijska populacija

KOPB

Ne postoji relevantna primjena u pedijatrijskoj populaciji (ispod 18 godina starosti) u indikaciji navedenoj pod dijelom 4.1.

Cistična fibroza

Sigurnost i djelotvornost tiotropijevog bromid hidrata u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

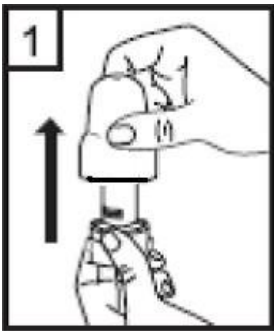
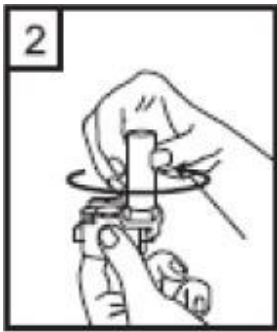
Lijek je namijenjen isključivo za inhalacijsku primjenu, a ne primjenu kroz usta.

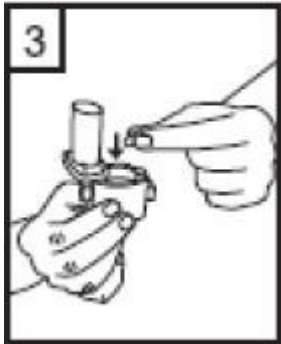
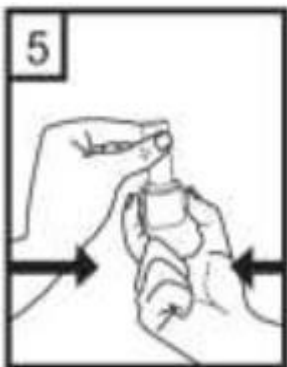
U cilju osiguranja ispravne primjene lijeka, potrebno je da liječnik ili drugi zdravstveni radnik pokaže bolesniku kako primjenjivati inhalator.

Pravilna primjena inhalatora suhog praha (DPI) ključna je za uspješno liječenje.

Bolesniku se preporučuje da pažljivo pročita upute za uporabu te da slijedi upute i piktograme u uputama.

Upute za uporabu:

	1 - Izvucite zaštitnu kapicu.
	2 - Otvorite komoru za kapsulu. Čvrsto držite podnožje uređaja i nastavak za usta okrenite u smjeru strelice na vrhu uređaja kako biste ga otvorili.

	3 - Pazite da su Vam prsti potpuno suhi. Izvadite kapsulu iz pakiranja i polegnutu ju uložite u komoru za kapsulu na dnu uređaja. Važno je da kapsulu izvadite iz pakiranja neposredno prije primjene. VAŽNO: Ne stavljate kapsulu u nastavak za usta!
	4 - Okrenite nastavak za usta u zatvoreni položaj, okrećući u obrnutom smjeru od strelice na vrhu uređaja, dok ne čujete zvuk „klik”.
	5 - Za oslobađanje praha iz kapsule: • Držite uređaj za inhalaciju uspravno (nastavak za usta okrenut prema gore) • ISTOVREMNO i SAMO JEDANPUT pritisnite dva probodna gumba sa strane, a zatim ih otpustite. Na taj se način probuši kapsula u uređaju za inhalaciju. Napomena: Kapsula u uređaju za inhalaciju se smije probušiti samo jednom u svrhu oslobađanja praha iz kapsule.
	6 - Snažno izdahnite.

	7 - Prinesite nastavak za usta ustima i glavu držite uspravno. Nastavak za usta čvrsto obuhvatite usnicama. Udišite sporo i duboko, ali istom brzinom tako da čujete ili osjetite vibracije kapsule. Napomena: Tijekom udisanja kapsula vibrira u ležištu za kapsulu i čuje se zvuk (zujanje). Ako ne čujete ovaj zvuk, provjerite je li kapsula zaglavljena u ležištu za kapsulu. U tom slučaju otvorite uređaj za inhalaciju i otpustite kapsulu pomicanjem u njezinom ležištu. Zatim ponovite korak 7. NEMOJTE više puta pritiskati gumb kako biste oslobodili kapsulu s mjesta gdje je zapela.
	8 - Nakon udisanja kroz uređaj za inhalaciju, zadržite dah što je moguće dulje i u isto vrijeme izvadite uređaj iz usta. Zatim dišite na nos. Otvorite komoru za kapsulu i provjerite ima li praška u kapsuli. Ako je to slučaj, ponovite korake 6-8.
	9 - Nakon uporabe, izvadite praznu kapsulu i bacite je.

Čišćenje uređaja za inhalaciju

Bolesnike treba savjetovati da pažljivo pročitaju upute za uporabu radi uputa za čišćenje. Obrišite nastavak za usta i komoru za kapsulu SUHOM čistom krpom kako biste uklonili ostatke praška. U tu se svrhu može koristiti i čista meka četka.

Za čišćenje uređaja NE KORISTITE VODU.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili pomoćnu tvar lijeka, navedenu u dijelu 6.1. ili na atropin ili njegove derivate, npr. ipratropij ili oksitropij.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Nakon primjene tiotropijevog bromid hidrata, praška inhalata mogu se javiti trenutne reakcije preosjetljivosti.

Zbog svoje antikolinergičke aktivnosti, tiotropijev bromid hidrat mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta, hiperplazijom prostate ili opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura (vidjeti dio 4.8.).

Lijekovi za inhalacijsku primjenu mogu izazvati bronhospazam uzrokovan inhalacijom.

Tiotropijev bromid hidrat se mora 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; hospitalizaciju zbog zatajenja srca (skupine III ili IV prema NYHA klasifikaciji) unutar posljednjih godinu dana. Navedeni bolesnici bili su 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 hidrat se smije primijeniti samo ako očekivana korist nadmašuje mogući rizik. Nema podataka o dugotrajnoj primjeni lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2.).

Bolesnike treba naučiti kako pravilno primjenjivati ovaj lijek. Potrebno je upozoriti bolesnike da prašak nikako ne smije doći u dodir s očima te ih obavijestiti da to može rezultirati precipitacijom ili pogoršanjem glaukoma zatvorenog kuta, bolovima ili smetnjama u očima, privremenim zamućenjem vida, pojavom „halo“ vida ili živopisnih slika s crvenilom očiju zbog edema rožnice i kongestije spojnice. Ukoliko dođe do pojave bilo kojeg od navedenih očnih simptoma ili njihove kombinacije, bolesnik mora prestati s primjenom tiotropijevog bromid hidrata te se odmah javiti liječniku specijalistu.

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

Tiotropijev bromid hidrat se ne smije primjenjivati više od jedanput dnevno (vidjeti dio 4.9.). Tiotropijev bromid hidrat kapsule se smiju primjenjivati samo s uređajem za inhalaciju.

Ovaj lijek sadrži 12,478 mg laktoza hidrata. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Pomoćna tvar laktoza hidrat može sadržavati male količine mliječnih proteina koji mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Premda se interakcije s drugim lijekovima nisu posebno ispitivale, tiotropijev bromid hidrat, 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 -agonista (LABA) ili inhalacijskih kortikosteroida (ICS) mijenja izloženost tiotropiju.

Istodobna primjena tiotropijevog bromid hidrata i drugih antikolinergičkih lijekova nije ispitivana, te se stoga ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni tiotropija u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost pri klinički značajnim dozama (vidjeti dio 5.3.) Preporučuje se, kao mjera opreza, izbjegavati primjenu tijekom trudnoće.

Dojenje

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

Plodnost

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

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

Sažetak sigurnosnog profila

Mnoge od navedenih nuspojava mogu se pripisati antikolinergičkim svojstvima tiotropijevog bromid hidrata.

Tablični popis nuspojava

Učestalost niže navedenih nuspojava temelji 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 placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja s periodom 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 (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava/ Preporučeni MedDRA naziv

Učestalost

Poremećaji imunološkog sustava

Preosjetljivost (uključujući
i trenutne reakcije)

Rijetko

Angioedem

Rijetko

Anafilaktička reakcija

Nepoznato

Poremećaji metabolizma i prehrane

Dehidracija

Nepoznato

Poremećaji živčanog sustava

Omaglica

Manje često

Glavobolja	Manje često
Poremećaji okusa	Manje često
Nesanica	Rijetko

Poremećaji oka

Zamućen vid	Manje često
Glaukom	Rijetko
Povišeni intraokularni tlak	Rijetko

Srčani poremećaji

Fibrilacija atrija	Manje često
Supraventrikularna tahikardija	Rijetko
Tahikardija	Rijetko
Palpitacije	Rijetko

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Faringitis	Manje često
Disfonija	Manje često
Kašalj	Manje često
Bronhospazam	Rijetko
Epistaksa	Rijetko
Laringitis	Rijetko
Sinusitis	Rijetko

Poremećaji probavnog sustava

Suhoća usta	Često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Manje često
Konstipacija	Manje često
Orofaringealna kandidijaza	Manje često
Intestinalna opstrukcija (uključujući paralitički ileus)	Rijetko
Gingivitis	Rijetko
Glositis	Rijetko
Disfagija	Rijetko
Stomatitis	Rijetko
Mučnina	Rijetko
Zubni karijes	Nepoznato

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Osip	Manje često
Urtikarija	Rijetko
Pruritus	Rijetko
Infekcija kože, ulkus kože	Nepoznato

Suhoća kože

Nepoznato

**Poremećaji mišićno-koštanog sustava i
vezivnog tkiva**

Otečenost zglobova

Nepoznato

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Dizurija

Manje često

Retencija mokraće

Manje često

Infekcija mokraćnog sustava

Rijetko

Opis odabranih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, najčešće zabilježene nuspojave bile su antikolinergičke nuspojave kao što je suhoća usta koja se pojavila 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 skupine bolesnika

Porast antikolinergičkih učinaka se može pojaviti 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Visoke doze tiotropijevog bromid hidrata mogu uzrokovati pojavu antikolinergičkih znakova i simptoma.

Međutim, nakon jednokratne inhalacijske doze od najviše 340 mikrograma tiotropijevog bromid hidrata kod zdravih dobrovoljaca nisu zabilježene sistemske antikolinergičke nuspojave. Nadalje, nakon sedmodnevne primjene tiotropijevog bromid hidrata 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 bromid hidrata tijekom četiri tjedna kod bolesnika s KOPB-om nisu zabilježene značajne nuspojave.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, antikolinergici;
ATK oznaka: R03BB04

Mehanizam djelovanja

Tiotropijev bromid hidrat je dugodjelujući specifični antagonist muskarinskih receptora, koji se još u kliničkoj medicini često naziva i antikolinergik. Vežući se za muskarinske receptore bronhijalne glatke muskulature, tiotropijev bromid hidrat inhibira kolinergičke (bronhokonstriktorske) učinke acetilkolina, koji se oslobađa iz parasimpatičkih živčanih završetaka. Pokazuje sličan afinitet prema različitim podtipovima muskarinskih receptora (M1-M5). U dišnom sustavu tiotropijev bromid hidrat kompetitivno i reverzibilno antagonizira M3 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 M3-receptora, pokazujući značajno dulje poluvrijeme disocijacije od ipratropija. Kao N-kvarterni antikolinergik, tiotropijev bromid hidrat je topički selektivan (bronhoselektivan) nakon primjene putem inhalacije i ima zadovoljavajuću terapijsku širinu prije mogućnosti pojave sistemskih antikolinergičkih učinaka.

Farmakodinamički učinci

Bronhodilatacija je primarno lokalni (u dišnim putevima), a ne sistemski učinak. Disocijacija od M2-receptora je brža nego disocijacija od podtipa M3 što, u funkcionalnim *in vitro* ispitivanjima, upućuje (kinetički kontrolirano) na veću selektivnost za M3- nego za M2-receptore. Snažno djelovanje i spora disocijacija od receptora klinički se očituju kao značajna i dugotrajna bronhodilatacija u bolesnika s KOPB-om.

Elektrofiziologija srca

U posebno dizajniranom ispitivanju QT intervala, koje je uključivalo 53 zdrava dobrovoljca, primjenjivane doze tiotropijevog bromid hidrata od 18 µg i 54 µg (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 bromid hidratom). Jednogodišnji program sastojao se od dva placebom kontrolirana ispitivanja i dva ispitivanja s aktivnom kontrolom (ipratropijem). Dva šestomjesečna ispitivanja su bila kontrolirana i s placebom i sa salmeterolom. Ta ispitivanja uključila su funkciju pluća i kao mjere zdravstvenog ishoda dispneju, egzacerbacije i kvalitetu života povezanu sa zdravljem.

Plućna funkcija

Tiotropijev bromid hidrat, primjenjivan jedanput dnevno, je značajno 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 PEF-a od strane bolesnika je pokazalo da je tiotropijev bromid hidrat značajno povećao jutarnji i večernji maksimalni ekspiracijski protok zraka (PEFR). Bronhodilatacijski učinak tiotropijevog bromid hidrata održao se tijekom jednogodišnjeg liječenja bez razvoja tolerancije.

Randomizirano, placebo 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 je li lijek bio primjenjivan ujutro ili uvečer.

Dugotrajna klinička ispitivanja (u trajanju 6 mjeseci i jedne godine)

Dispneja, podnošenje napora

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

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

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

U 9-mjesečnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju na 492 bolesnika, tiotropijev bromid hidrat je poboljšao kvalitetu života povezanu sa zdravljem prema dobivenom ukupnom rezultatu putem upitnika pod nazivom St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Udio bolesnika liječenih tiotropijevim bromid hidratom kod kojeg je došlo do značajnog poboljšanja ukupnog rezultata SGRQ upitnika (tj. > 4 jedinice) bio je 10,9 % viši u usporedbi s placebo (59,1 % u grupi na tiotropijevom bromid hidratu 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 su bila: 8.19 jedinica za «simptome», 3.91 jedinica kod «aktivnosti», i 3.61 jedinica kod «utjecaja na svakodnevni život». Poboljšanja kod svih ovih odvojenih parametara su statistički značajna.

Egzacerbacije KOPB-a

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

Jednogodišnje randomizirano, dvostruko-slijepo, dvostruko skriveno ispitivanje na paralelnim skupinama uspoređivalo je učinak liječenja s 18 mikrograma tiotropijevog bromid hidrata jedanput dnevno s učinkom 50 mikrograma salmeterola HFA pMDI dvaput dnevno na incidenciju umjerenih i teških egzacerbacija kod 7 376 bolesnika s KOPB-om i anamnezom egzacerbacija u proteklom godinama.

Tablica 1: Pregled ishoda povezanih s egzacerbacijama

Ishod	Tiotropij bromid 18 mikrograma (kapsula s praškom)	Salmeterol 50 mikrograma (HFA pMDI) N = 3 669	Omjer (95% CI)	p- vrijednost

	inhalata) N = 3 707			
Vrijeme [dani] do prve egzacerbacije [†]	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Vrijeme do prve teške (hospitalizirane) egzacerbacije [§]	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Bolesnici s ≥ 1 egzacerbacijom, n (%) [*]	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Bolesnici s ≥ 1 teškom (hospitaliziranom) egzacerbacijom, n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

† Vrijeme [dani] se odnosi 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.

§ 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 se ne može izračunati jer je udio bolesnika s teškom egzacerbacijom pretjerano nizak.

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

U usporedbi sa salmeterolom, tiotropijev bromid hidrat je produljio vrijeme do prve egzacerbacije (187 dana vs. 145 dana), uz 17 % smanjenja rizika (omjer rizika, 0,83; 95 % interval pouzdanosti [CI], 0,77 do 0,90; $P < 0,001$). Tiotropijev bromid hidrat 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 4-godišnjem, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju na 5 993 randomiziranih bolesnika (3 006 na placebo i 2 987 na tiotropijevom bromid hidratu), poboljšanje FEV₁ kao rezultat primjene tiotropijevog bromid hidrata, u usporedbi s placebo, konstantno se zadržalo tijekom 4 godine. Veći udio bolesnika je završio ≥ 45 mjeseci liječenja u skupini na tiotropijevom bromid hidratu u usporedbi sa skupinom na placebo (63,8 % u odnosu na 55,4 %, $p < 0,001$). Godišnja stopa pada FEV₁, u usporedbi s placebo, bila je slična između tiotropijevog bromid hidrata i placeba. Tijekom liječenja došlo je do smanjenja rizika od smrti za 16 %. Stopa incidencije smrti bila je 4,79 na 100 bolesnik-godina u skupini na placebo u odnosu na 4,10 na 100 bolesnik-godina u skupini na tiotropiju (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 bromid hidrata u obliku kapsule s praškom inhalata i tiotropijevog bromid hidrata u obliku otopine inhalata (5 694 bolesnika koji su primjenjivali tiotropijev bromid hidrat u obliku kapsule s praškom inhalata; 5 711 bolesnika koji su primjenjivali tiotropijev bromid hidrat u obliku otopine inhalata). 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 sa tiotropijevim bromid hidratom u obliku kapsule s praškom inhalata i tiotropijevim bromid hidratom u obliku otopine inhalata (omjer rizika (tiotropijev bromid hidrat u obliku kapsule s praškom inhalata / tiotropijev bromid hidrat u obliku otopine inhalata) 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 hidrat u obliku kapsule s praškom inhalata i 756 dana za tiotropijev bromid hidrat u obliku otopine inhalata.

Bronhodilatacijski učinak tiotropijevog bromid hidrata u obliku kapsule s praškom inhalata zadržan je tijekom 120 tjedana te je bio sličan tiotropijevom bromid hidratu u obliku otopine inhalata. Prosječna razlika u minimalnom FEV₁ (pri kraju dozirnog intervala) za tiotropijev bromid hidrat u obliku kapsule s praškom inhalata u usporedbi sa tiotropijevim bromid hidratom u obliku otopine inhalata bila je 0,010 L (95 % CI -0,018 do 0,038 L).

U postmarketinškom ispitivanju TioSpir koje je uspoređivalo tiotropijev bromid hidrat u obliku otopine i tiotropijev bromid hidrat u obliku kapsule s praškom inhalata, smrtnost svih uzroka uključujući praćenje vitalnog statusa bila je slična tijekom ispitivanja za tiotropijev bromid hidrat u obliku kapsule s praškom inhalata i tiotropijev bromid hidrat u obliku otopine inhalata (omjer rizika (tiotropijev bromid hidrat u obliku kapsule s praškom inhalata/ tiotropijev bromid hidrat u obliku otopine inhalata) 1,04 uz 95 % CI od 0,91 do 1,19).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži tiotropijev bromid hidrat u svim podskupinama pedijatrijske populacije u KOPB-u i cističnoj fibrozi (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

a) Opći uvod

Tiotropijev bromid hidrat je nekiralni kvarterni amonijev spoj slabo topljiv u vodi. Primjenjuje se inhalacijom suhog praška. Općenito, kada se lijekovi primjenjuju inhalacijom, veći dio primijenjene doze odlaze 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.

b) Opća svojstva djelatne tvari nakon primjene lijeka

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost od 19,5 %, izmjerena kod zdravih mladih dobrovoljaca nakon inhalacije suhog praška, ukazuje na veliku bioraspoloživost tvari koja dospijeva 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 tiotropija putem uređaja namijenjenom za primjenu kapsula s praškom inhalata bila je slična tiotropiju primijenjenom putem uređaja namijenjenom za primjenu otopine inhalata.

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 hidrat ne prolazi krvno-moždanu barijeru u značajnom opsegu.

Biotransformacija

Opseg biotransformacije tiotropijevog bromid hidrata je malen, što potvrđuje nalaz da se 74 % intravenski primijenjene doze u zdravih mladih dobrovoljaca izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Ester tiotropijevog bromid hidrata neenzimski se cijepa u alkoholni (N-metilskopin) i kiselinski dio (ditienilglikolna kiselina) koji nemaju učinka na muskarinske receptore. *In vitro* testovi 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 testovi 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 hidrat, čak 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 se izluči 7 % (1,3 µg) 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 za do 7. dana bez daljnje akumulacije lijeka.

Linearnost/nelinearnost

U terapijskoj širini farmakokinetika tiotropija je linearna, bez obzira na njegovu formulaciju.

c) Posebne populacije

Stariji bolesnici: Kao kod svih lijekova koji se uglavnom izlučuju putem bubrega, bubrežni klirens tiotropija opada s poodmaklom dobi (od 365 ml/min u bolesnika s KOPB-om mlađih od 65 godina do 271 ml/min u bolesnika s KOPB-om u dobi od 65 godina i starijih). Ovo nije rezultiralo odgovarajućim povećanjem $AUC_{0-6,ss}$ 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 (CLCR 50-80 ml/min) rezultirala je neznatno višim AUC_{0-6ss} (između 1,8 – 30 % višim) i sličnim $C_{max,ss}$ vrijednostima u usporedbi s bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom (CLCR > 80 ml/min).

U bolesnika s KOPB-om koji imaju umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega (CLCR < 50 ml/min), intravenska primjena tiotropija rezultirala je dvostrukom ukupnom izloženosti (82 %-tno povećanje $AUC_{0-4 h}$ 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 većinom se izlučuje putem bubrega (74 % u 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 koji pate od KOPB-a 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.

d) Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

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 tiotropij bromid hidrata. Tipični simptomi zabilježeni kod životinja bili su smanjen unos hrane, inhibiran porast tjelesne mase, 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 hidrat nije pokazao teratogeno djelovanje u štakora i kunića. U ispitivanju opće reproduktivnosti i plodnosti na štakorima nisu se pokazali 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 (dobivena iz kravljeg mlijeka, može sadržavati malu količinu mliječnih proteina)
Hipromeloza (ovojnica kapsule)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočica sa 30 kapsula, zatvorena zatvaračem s navojem koji sadrži uložak sa silikagelom.

Uređaj za inhalaciju jedne doze RS01 izrađen je od plastičnih materijala akrilonitril butadien stirena (ABS) i nehrđajućeg čelika. Nastavak za usta i komora za kapsule izrađeni su od plastičnih materijala akrilonitril butadien stirena (ABS). Zaštitna kapica i probodni gumbi izrađeni su od plastičnih materijala metil-metakrilat-akrilonitril-butadien-stirena (MABS).

Lijek je dostupan u sljedećem pakiranju:
- 30 tvrdih kapsula u bočici i 1 uređaj za inhalaciju, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-784931748

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-