

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Atrus Arvohaler 18 mikrograma/doza
prašak za inhalaciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca:

U svakoj inhalacijskoj dozi
Tiotropijum bromid 0,0217 mg
(odgovara 0,018 mg tiotropija)

Pomoćne supstance:

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju.

Plastični inhalator sa tirkiznim poklopcem i nastavkom za usta, bijelim tijelom i dugmetom za aktiviranje, brojačem preostalog broja doza i Al/Al strip blisterom sa 30 doza koje sadrže bijeli homogeni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tiotropij je indiciran za održavanje bronhodilatacije, u svrhu ublažavanja simptoma kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOPB).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lijek je namijenjen isključivo za inhalacijsku primjenu.

Preporučena doza tiotropijum bromida je inhalacija jedne inhalacione doze jedanput dnevno, uvijek u isto vrijeme.

Preporučena doza se ne smije prekoračiti.

Posebne skupine pacijenata

Stariji pacijenti mogu primjenjivati tiotropijum bromid u preporučenoj dozi.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega mogu primjenjivati tiotropijum bromid u preporučenoj dozi. Za primjenu kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina \leq 50 ml/min) pogledati dijelove 4.4 i 5.2.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre mogu primjenjivati tiotropijum bromid u preporučenoj dozi (pogledati dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

HOPB

Ne postoji relevantna primjena u pedijatrijskoj populaciji (ispod 18 godina starosti) u indikacijama navedenim u dijelu 4.1.

Cistična fibroza

Sigurnost i djelotvornost lijeka Atrus Arvohaler kod djece i adolescenata nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

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

Uputstvo za upotrebu i rukovanje

Artrus Arvohaler je uređaj koji omogućava udisanje već izmjerene doze praška u pluća.

Kao što je objašnjeno u detaljnim uputama u nastavku, uređaj je spreman za upotrebu otvaranjem poklopcu i pritiskom na dugme za aktiviranje koji se nalazi sa strane uređaja. Nastavak za usta se stavlja u usta. Kako bi se osiguralo potpuno udisanje, nastavak za usta treba staviti na usta bez ostavljanja praznine. Zatim se doza udahne. Nakon udisanja, poklopac je sigurno zatvoren. Dugme za aktiviranje automatski se vraća u svoj prvobitni položaj kada se poklopac zatvori. Dugme za aktiviranje je zaključano kada se poklopac zatvori.

Neiskorišteni Arvohaler sadrži 30 doza lijeka u obliku praška smještenih odvojeno u uređaju. Indikator doze ispod Arvohalera pokazuje koliko je doza ostalo. Doze između 10 i 0 su označene crvenom bojom kako bi vas upozorile kada uređaj ima malo lijeka.

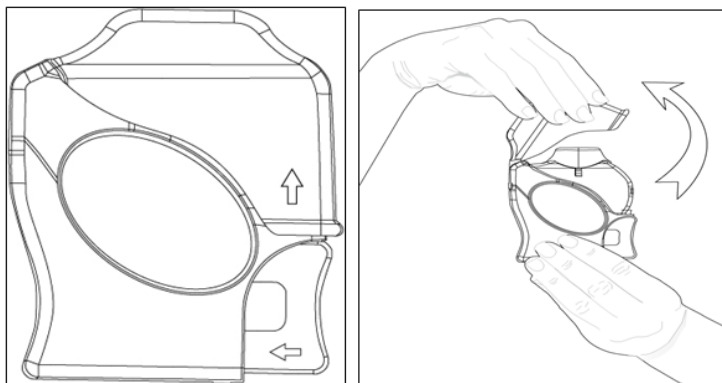
U pakovanju od 30 doza, nakon "0" pojavljuje se crvena traka koja pokazuje da u blisteru nema lijeka. Crvena traka označava da u inhalatoru nema lijeka.

Sljedeća četiri koraka pokazuju kako koristiti Arvohaler uređaj za uzimanje lijeka:

- 1) Otvorite poklopac
- 2) Pritisnite dugme za aktiviranje
- 3) Udahnite
- 4) Zatvorite poklopac

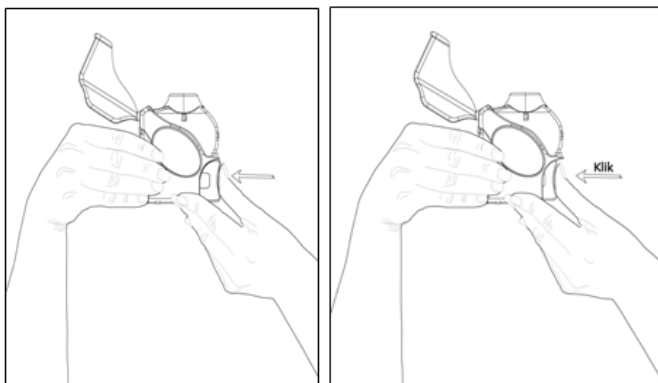
1) Otvorite poklopac

Da biste otvorili Arvohaler, držite uređaj jednom rukom, a drugom rukom otvorite poklopac u smjeru označenom strelicom. Nemojte na silu pritiskati dugme za aktiviranje kada je poklopac zatvoren.



2) Pritisnite dugme za aktiviranje

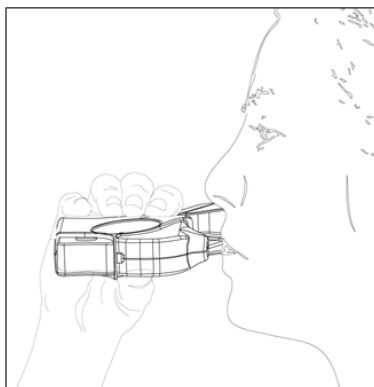
Držite Arvohaler nastavkom za usta usmjerenim u vašem smjeru. Pritisnite tipku za aktiviranje dok ne začujete klik. Arvohaler je spreman za upotrebu.



3) Udahnite

Pažljivo pročitajte ovo poglavlje prije udisanja lijeka.

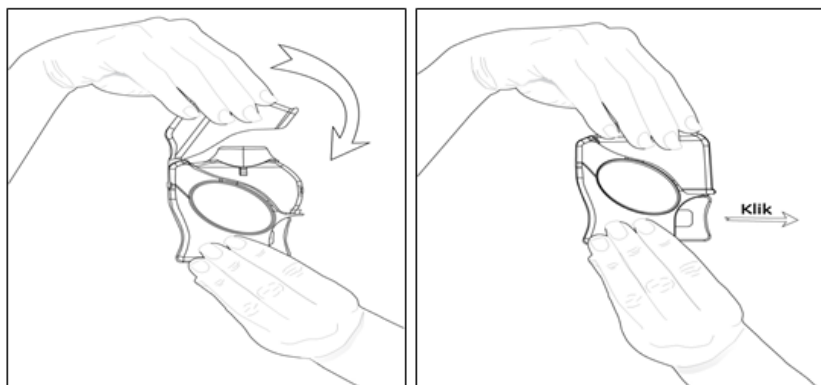
- Držite Arvohaler dalje od usta i izdahnite što više možete.
- **Zapamtite - nikada ne izdišite direktno u Arvohaler.**
- Stavite nastavak u usta, bez ostavljanja praznine. Udahnite ravnomjerno i duboko. Udahnite kroz Arvohaler, a ne kroz nos.
- Izvadite Arvohaler iz usta kada se inhalacija završi.
- Zadržite dah 10 sekundi ili koliko god vam je ugodno. Tada možete nastaviti normalno disati.



4) Zatvorite poklopac

Da biste zatvorili Arvohaler, držite uređaj jednom rukom, a drugom rukom sigurno zatvorite poklopac.

Čuti ćete klik kad zatvorite poklopac Arvohalera i dugme za aktiviranje automatski će se vratiti u prvobitni položaj. Dugme za aktiviranje je zaključano kada se poklopac zatvori.



Ako vam je ljekar preporučio dvije inhalacijske doze, zatvorite poklopac Arvohalera nakon prvog udisanja i ponovite iznad opisane korake od 1 do 4.

ZAPAMTITE!

- Doza se mora udahnuti nakon pritiska dugmeta za aktiviranje i pripreme doze. Ako ne udahnate, lijek koji ostane u uređaju može oštetiti mehanizam i stvoriti probleme kod slijedećih doza.
- Držite Arvohaler dalje od vode i vlage.
- Držite poklopac zatvoren kada ne koristite uređaj.
- Nikada ne izdišite direktno u Arvohaler.
- Pritisnite dugme za aktiviranje samo kada ste spremni za uzimanje lijeka i kada je poklopac otvoren.
- Nemojte na silu pritiskati dugme za aktiviranje kada je poklopac zatvoren.
- Ne uzimajte veće doze od doza koje vam je preporučio ljekar.
- Arvohaler držite dalje od pogleda i dohvata djece i unutar kutije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1 ili na atropin ili njegove derivate, tj. ipratropijum ili oksitropijum.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

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

Nakon primjene tiotropijum bromid praška za inhalaciju mogu se javiti trenutne reakcije preosjetljivosti.

Zbog svog antiholinergičkog dejstva, tiotropijum bromid mora se koristiti uz oprez kod pacijenata sa glaukomom uskog ugla, hiperplazijom prostate ili opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura (pogledati dio 4.8).

Lijekovi za inhalacijsku primjenu mogu izazvati bronhospazam uzrokovan inhalacijom.

Tiotropij treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa nedavnim infarktom miokarda < 6 mjeseci; bilo kojom nestabilnom ili životno ugrožavajućom srčanom aritmijom ili srčanom aritmijom koja je zahtijevala intervenciju ili promjenu terapije lijekovima u toku protekle godine; koji su bili hospitalizovani zbog zatajenja srca (skupine III ili IV prema NYHA klasifikaciji) u toku protekle godine. Ovi pacijenti su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja, a na spomenuta stanja može da utiče antiholinergički mehanizam djelovanja.

Obzirom da koncentracije lijeka u plazmi rastu sa smanjenjem bubrežne funkcije, kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) tiotropijum bromid se smije primjeniti samo ako očekivana korist nadmašuje mogući rizik. Nema podataka o dugotrajnoj primjeni lijeka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (pogledati 5.2).

Pacijente treba upozoriti da prašak nikako ne smije doći u dodir sa očima te ih obavijestiti da to može rezultirati precipitacijom ili pogoršanjem glaukoma uskog ugla, bolovima ili smetnjama u okčima, privremenog zamagljenja vida, pojave "halo" vida ili živopisnih slika sa crvenilom očiju usljed kongestije konjunktive edema rožnjače. Ukoliko dođe do pojave bilo kojeg od navedenih očnih simptoma ili njihove kombinacije, pacijenti treba da prestanu sa primjenom tiotropijum bromida i da se odmah jave ljekaru specijalisti.

Suhoća usta, koja je uočena pri liječenju antiholinergicima, može tokom dužeg perioda primjene biti povezana sa pojavom zubnog karijesa.

Tiotropijum bromid se ne smije primjenjivati više od jedanput dnevno (pogledati dio 4.9).

Atrus Arvohaler sadrži laktozu monohidrat.

Pacijenti sa rijetkom nasljednom bolešću nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Iako se interakcije sa drugim lijekovima nisu posebno ispitivale, tiotropijum bromid, prašak za inhalaciju, primjenjivan je istovremeno sa drugim lijekovima bez kliničkih dokaza o interakcijama sa drugim lijekovima. To uključuje simpatikomimetičke bronhodilatatore, metilksantine te oralne i inhalacijske steroide koji se uobičajeno koriste u liječenju HOPB-a.

Nije utvrđeno da upotreba dugodjelujućih β -agonista (LABA) ili inhalacijskih kortikosteroida (ICS) mijenja izlaganje tiotropijumu.

Istovremena primjena tiotropijum bromida i drugih antiholinergičkih lijekova nije ispitivana, te se stoga ne preporučuje.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje vrlo ograničeni podaci o primjeni tiotropijuma kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost pri klinički značajnim dozama (pogledati dio 5.3). Preporučuje se, kao mjera opreza, izbjegavati primjenu lijeka Atrus Arvohaler tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se tiotropijum bromid izlučuje u majčino mlijeko. Uprkos ispitivanjima rađenim na glodarima koje su pokazale da se samo mala količina tiotropijum bromida izlučuje u majčino mlijeko, primjena lijeka Atrus Arvohaler ne preporučuje se tokom perioda dojenja. Tiotropijum bromid je lijek dugog dejstva. Odluku da li nastaviti ili prekinuti dojenje ili nastaviti ili prekinuti liječenje lijekom Atrus Arvohaler treba donijeti nakon procjene koristi dojenja za dijete i koristi liječenja lijekom Atrus Arvohaler za majku.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o uticaju tiotropijuma na plodnost. Nekliničko ispitivanje sa tiotropijumom nije pokazalo štetna dejstva na plodnost (pogledati dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu provedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pojava vrtoglavice, zamagljenog vida ili glavobolje može da utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Mnoga od niže navedenih neželjenih dejstava mogu se pripisati antiholinergičkim karakteristikama lijeka Atrus Arvohaler.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih dejstava na lijek ustanovljena je na osnovu incidence neželjenih dejstava na lijek (tj. događaja koji se mogu pripisati tiotropijumu) uočenih u grupi koja je primala tiotropijum (9 647 pacijenata) u 28 zajedničkih placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja u kojima je liječenje trajalo od četiri sedmice do četiri godine.

Učestalost je definisana pomoću sljedećih kategorija:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sistema / Preporučeni MedDRA naziv	Učestalost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
Dehidracija	Nepoznato
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Poremećaji okusa	Manje često
Nesanica	Rijetko
<i>Poremećaji oka</i>	
Zamagljen vid	Manje često
Glaukom	Rijetko
Povišen intraokularni pritisak	Rijetko

<i>Srčani poremećaji</i>	
Atrijalna fibrilacija	Manje često
Supraventrikularna tahikardija	Rijetko
Tahikardija	Rijetko
Palpitacije	Rijetko
<i>Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma</i>	
Faringitis	Manje često
Disfonija	Manje često
Kašalj	Manje često
Bronhospazam	Rijetko
Epistaksa	Rijetko
Laringitis	Rijetko
Sinusitis	Rijetko
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	
Suha usta	Često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Manje često
Zatvor	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
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva, poremećaji imunološkog sistema</i>	
Osip	Manje često
Urtikarija	Rijetko
Pruritus	Rijetko
Preosjetljivost (uključujući trenutne reakcije)	Rijetko
Angioedem	Rijetko
Anafilaktička reakcija	Nepoznato
Infekcija kože, ulkus kože	Nepoznato
Suhoća kože	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
Otečenost zglobova	Nepoznato
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>	
Dizurija	Manje često
Retencija mokraće	Manje često
Infekcija mokraćnog sistema	Rijetko

Opis odabranih neželjenih dejstava

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, najčešće zabilježena neželjena dejstva bila su antiholinergička neželjena dejstva kao što je suhoća usta koja se pojavila kod oko 4% pacijenata.

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

Ozbiljna neželjena dejstva povezana sa antiholinergičkim dejstvom uključuju glaukom, zatvor i intestinalnu opstrukciju, uključujući paralitički ileus, kao i retenciju urina.

Ostale posebne populacije

Porast antiholinergičkih dejstava može se pojaviti sa povećanjem dobi.

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Velike doze tiotropijum bromida mogu uzrokovati pojavu antiholinergičkih znakova i simptoma.

Međutim, nakon jednokratne inhalacijske doze od najviše 340 miligrama tiotropijum bromida kod zdravih dobrovoljaca nisu zabilježena sistemska antiholinergička neželjena dejstva. Također, nakon sedmodnevne primjene u dozi od najviše 170 mikrograma tiotropijum bromida kod zdravih dobrovoljaca nisu zapažena značajnija neželjena dejstva osim suhoće usta. Nakon višekratne primjene doze od 43 mikrograma tiotropijum bromida tokom četiri sedmice kod pacijenata sa HOPB-om nisu zabilježena značajna neželjena dejstva.

Akutno trovanje nakon nehotičnog oralnog unosa tiotropijum bromida nije vjerovatno zbog niske oralne bioraspodjelivosti lijeka.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Preparati za liječenje opstruktivnih bolesti disajnih puteva, inhalanti, antiholinergici.

ATC: R03BB04

Mehanizam djelovanja

Tiotropijum bromid je dugodjelujući specifični antagonist muskarinskih receptora, koji se u kliničkoj medicini često naziva i antiholinergik. Vezivanjem za muskarinske receptore u bronhijalnoj glatkoj muskulaturi, tiotropijum bromid inhibira holinergičko (bronhokonstriktivno) dejstvo acetilkolina, koji se oslobađa iz parasimpatičkih nervnih završetaka. Pokazuje sličan afinitet prema različitim podtipovima muskarinskih receptora (M₁-M₅). U disajnom sistemu, tiotropijum bromid kompetitivno i reverzibilno antagonizuje M₃ receptore te na taj način uzrokuje opuštanje bronha. Dejstvo mu zavisi od doze i traje duže od 24 sata. Dugotrajno djelovanje vjerovatno je posljedica vrlo spore disocijacije od M₃ receptora, pokazujući značajno duže poluvrijeme disocijacije od ipratropijuma. Kao N-kvarterni antiholinergik, tiotropijum bromid je topički selektivan (bronhoselektivan) nakon primjene putem inhalacije i ima zadovoljavajuću terapijsku širinu prije mogućnosti pojave sistemskih

antiholinergičkih dejstava.

Farmakodinamička dejstva

Bronhodilatacija je primarno lokalno (u disajnim putevima), a ne sistemsko dejstvo. Disocijacija od M₂ receptora je brža nego disocijacija od podtipa M₃ što, u funkcionalnim *in vitro* ispitivanjima, upućuje (kinetički kontrolisano) na veću selektivnost za M₃ nego za M₂ receptore. Snažno djelovanje i spora disocijacija od receptora klinički se očituju kao značajna i dugotrajna bronhodilatacija kod pacijenata sa HOPB-om.

Elektrofiziologija srca

Elektrofiziologija: U ispitivanju koje je namjenski izučavalo QT interval na 53 zdravih dobrovoljaca, primjenjivane doze tiotropijuma od 18 mikrograma i 54 mikrograma (tj. tri puta više od terapijskih doza) tokom 12 dana nisu značajno produžile QT intervale na EKG-u.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Tokom kliničkog razvoja lijeka provedena su četiri jednogodišnja i dva šestomjesečna randomizirana dvostruko slijepa klinička ispitivanja, kojima je obuhvaćeno 2 663 pacijenta (od toga je 1 308 liječeno tiotropijum bromidom). Jednogodišnji program sastojao se od dva placebom kontrolisana ispitivanja i dva ispitivanja sa aktivnom kontrolom (ipratropijumom). Dva šestomjesečna ispitivanja bila su kontrolisana i sa placebom i sa salmeterolom. Ta ispitivanja uključila su funkciju pluća i kao mjere zdravstvenog ishoda dispneju, egzacerbacije i kvalitetu života povezanu sa zdravljem.

Funkcija pluća

Tiotropijum bromid, 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 sedam dana, a kod većine pacijenata bronhodilatacija je zabilježena do trećeg dana. Svakodnevno bilježenje PEFR-a od strane pacijenta pokazalo je da je tiotropijum bromid značajno povećao jutarnji i večernji maksimalni ekspiracijski protok zraka (PEFR). Bronhodilatacijsko dejstvo tiotropijum bromida održalo se tokom jednogodišnjeg liječenja bez razvoja tolerancije.

Randomizirano, placebom kontrolisano kliničko ispitivanje na 105 pacijenata sa HOPB-om pokazalo je da se bronhodilatacijsko djelovanje održalo tokom čitavih 24 sata između pojedinih doza u odnosu na placebo, bez obzira da li je lijek bio primjenjivan ujutro ili uvečer.

Klinička ispitivanja (do 12 mjeseci)

Dispneja, podnošenje napora

Tiotropijum-bromid značajno je poboljšao dispneju (ocijenjeno pomoću „*Transition Dyspnoea*“ indeksa). Spomenuto poboljšanje održano je tokom perioda liječenja.

Uticaj na poboljšanje dispneje prilikom podnošenja napora proučavan je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja na 433 pacijenta sa umjerenim do teškim stepenom HOPB-a. U tim ispitivanjima, tokom šest sedmica liječenja tiotropijum bromidom značajno se poboljšalo simptomima ograničavajuće vrijeme podnošenja napora tokom cikličke ergometrije kod 75% maksimalnog radnog kapaciteta za 19,7% (Ispitivanje A) i 28,3% (Ispitivanje B) u poređenju sa placebom.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

U devetomjesečnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju na 492 pacijenta, tiotropijum bromid je poboljšao kvalitetu života povezanu sa zdravljem prema dobivenom ukupnom rezultatu putem upitnika pod nazivom *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Udio pacijenata liječenih tiotropijumom kod kojeg je došlo do značajnog poboljšanja ukupnog rezultata SGRQ upitnika (tj. > 4 jedinice) bio je 10,9% viši u poređenju sa placebom (59,1% u tiotropijum bromid grupi 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 “uticaja na svakodnevni život”. Poboljšanja kod svih ovih odvojenih parametara su statistički značajna.

Egzacerbacija HOPB-a

U randomizovanom, dvostruko-slijepom placebo kontrolisanom ispitivanju koje je uključivalo 1 829 pacijenata sa umjerenim do vrlo teškim HOPB-om, tiotropijum bromid je statistički značajno smanjio udio pacijenata koji su imali egzacerbacije HOPB-a (32,2% na 27,8%) te je statistički značajno smanjio broj egzacerbacija za 19% (1,05 na 0,85 događaja po pacijent-godini izloženosti). Nadalje, 7,0% pacijenata u grupi na tiotropijum bromidu i 9,5% pacijenata u grupi na placebo bilo je hospitalizovano zbog egzacerbacija HOPB-a ($p=0,056$). Broj hospitalizacija zbog HOPB-a je smanjen za 30% (0,25 na 0,18 događaja po pacijent-godini izloženosti).

Jednogodišnje randomizirano, dvostruko-slijepo, dvostruko skriveno ispitivanje na paralelnim grupama upoređivalo je dejstvo liječenja sa 18 mikrograma tiotropijuma jedanput dnevno sa dejstvom 50 mikrograma salmeterola HFA pMDI dvaput dnevno na incidencu umjerenih i teških egzacerbacija kod 7 376 pacijenata sa HOPB-om i anamnezom egzacerbacija u protekloj godini.

Tabela 1: Pregled ishoda povezanih sa egzacerbacijama

Ishod	Tiotropijum 18 mikrograma N = 3 707	Salmeterol 50 mikrograma (HFA pMDI) N = 3 669	Omjer (95% CI)	p-vrijednost
Vrijeme [dani] do prve egzacerbacije [†]	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	<0,001
Vrijeme do prve teške (hospitalizovane) egzacerbacije [§]	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	<0,001
Pacijenti sa ≥ 1 egzacerbacijom, n (%) [*]	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	<0,001
Pacijenti sa ≥ 1 teškom (hospitalizovanom) egzacerbacijom, n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	<0,001

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

^{*} Broj pacijenata sa događajem analiziran je putem Cochran-Mantel-Haenszelovog testa stratifikovanog zajedničkim centrom; omjer se odnosi na omjer rizika.

U poređenju sa salmeterolom, tiotropijum bromid je produžio 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; $P<0,001$). Tiotropijum bromid je također produžio vrijeme do prve teške (hospitalizovane) egzacerbacije (omjer rizika, 0,72; 95% CI, 0,61 do 0,85; $P<0,001$).

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

U četverogodišnjem, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju na 5 993 randomizovanih pacijenata (3 006 na placebo i 2 987 na tiotropijum bromidu), poboljšanje FEV₁ kao rezultat primjene tiotropijum bromida, u poređenju sa placebo, konstantno se zadržalo tokom 4 godine. Veći udio pacijenata završio je ≥ 45 mjeseci liječenja u grupi na tiotropijum bromidu u poređenju sa grupom na placebo (63,8% u odnosu na 55,4%, $p<0,001$). Godišnja stopa pada FEV₁, u poređenju sa placebo, bila je slična između tiotropijum

bromida i placeba. Tokom liječenja došlo je do smanjenja rizika od smrti za 16%. Stopa incidence smrti bila je 4,79 na 100 pacijent-godina u grupi na placebo u odnosu na 4,10 na 100 pacijent-godina u grupi na tiotropijumu (omjer rizika (tiotropijum/placebo) = 0,84, 95% CI = 0,73, 0,97). Liječenje tiotropijumom smanjilo je rizik od respiratornog zatajenja (što je zabilježeno u izvještajima o štetnim događajima) za 19% (2,09 u odnosu na 1,68 slučajeva na 100 pacijent-godina, relativan rizik (tiotropijum/placebo) = 0,81, 95% CI = 0,65, 0,999).

Aktivno kontrolisano ispitivanje tiotropijuma

Dugotrajno, randomizirano, dvostruko-slijepo, aktivno kontrolisano ispitivanje širokih razmjera sa periodom posmatranja do 3 godine provedeno je radi poređenja djelotvornosti i sigurnosti tiotropijum bromida praška za inhalaciju i tiotropijum bromid rastvora za inhalaciju (5 694 pacijenata koji su primjenjivali tiotropijum bromida prašak za inhalaciju; 5 711 pacijenata koji su primjenjivali tiotropijum bromid rastvor za inhalaciju). Primarni ishodi bili su vrijeme do prve egzacerbacije HOPB-a, vrijeme do smrtnosti svih uzroka, te u podispitivanju (906 pacijenata) FEV₁ pri kraju dozirnog intervala (neposredno prije doziranja).

Vrijeme do prve egzacerbacije HOPB-a bilo je u brojčanom smislu slično tokom ispitivanja sa tiotropijum bromid praškom za inhalaciju i tiotropijum bromid rastvorom za inhalaciju (omjer rizika (tiotropijum bromid prašak za inhalaciju/ tiotropijum bromid rastvor za inhalaciju) 1,02 uz 95% CI od 0,97 do 1,08). Medijan broja dana do prve egzacerbacije HOPB-a bio je 719 dana za tiotropijum bromid prašak za inhalaciju i 756 dana za tiotropijum bromid rastvor za inhalaciju.

Bronhodilatacijsko dejstvo tiotropijum bromid praška za inhalaciju zadržano je tokom 120 sedmica te je bilo slično tiotropijum bromid rastvoru za inhalaciju. Prosječna razlika u minimalnom FEV₁ (pri kraju dozirnog intervala) za tiotropijum bromid prašak za inhalaciju u poređenju sa tiotropijum bromid rastvor za inhalaciju bila je 0,010 L (95% CI -0,018 do 0,038 L).

U postmarketinškom ispitivanju TIOSPIR koje je upoređivalo tiotropijum bromid rastvor za inhalaciju i tiotropijum bromid prašak za inhalaciju, smrtnost svih uzroka uključujući praćenje vitalnog statusa bila je slična tokom ispitivanja za tiotropijum bromid prašak za inhalaciju i tiotropijum bromid rastvor za inhalaciju (omjer rizika (tiotropijum-bromid prašak za inhalaciju/ tiotropijum-bromid rastvor za inhalaciju) 1,04 uz 95% CI od 0,91 do 1,19).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja tiotropijum bromida u svim podgrupama pedijatrijske populacije u HOPB-u i cističnoj fibrozi (pogledati dio 4.2. za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

a) Opšti uvod

Tiotropijum bromid je nehiralno kvaternerno amonijevo jedinjenje i slabo se rastvara u vodi. Primjenjuje se inhalacijom suhog praška. Inače se kod primjene putem inhalacije veći dio doze odlaže u probavnom sistemu, 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) Opšte karakteristike aktivne supstance nakon primjene lijeka

Apsorpcija:

Apsolutna bioraspoloživost od 19,5%, izmjerena kod zdravih mladih dobrovoljaca nakon inhalacije suhog praška, ukazuje na veliku bioraspoloživost supstance koja dopijeva do pluća. Apsolutna bioraspoloživost oralnih rastvora tiotropijuma samo je 2-3%.

Maksimalne koncentracije tiotropijuma u plazmi izmjerene su 5-7 minuta nakon inhalacije.

U stanju dinamičke ravnoteže najviše koncentracije tiotropijuma u plazmi kod pacijenata sa HOPB-om su 12,9 pg/ml, i naglo su opadale prema višekompartmentnom farmakokinetičkom modelu. Najniže koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bile su 1,71 pg/ml.

Distribucija:

Tiotropijum 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 pacovima pokazuju da tiotropijum bromid ne prolazi krvno-moždanu barijeru u značajnom opsegu.

Biotransformacija:

Stepen biotransformacije tiotropijum bromida je nizak, što potvrđuje nalaz da se 74% intravenski primijenjene doze kod zdravih mladih dobrovoljaca izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Ester tiotropijum bromida neenzimski se cijepa u alkoholni (N-metilskopin) i kiselinski dio (ditienglikolna kiselina) koji nemaju dejstva na muskarinske receptore.

In vitro testovi na mikrozomima jetre i hepatocitima kod ljudi pokazuju da se jedan dio lijeka (< 20% intravenski primijenjene doze) metabolizuje posredstvom citohoroma P450 (CYP) pri čemu oksidacijom i kasnije glutationskom konjugacijom nastaje niz metabolita II faze.

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

Eliminacija:

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

Linearnost/nelinearnost:

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

c) Karakteristike pacijenata

Stariji pacijenti:

Kao kod svih lijekova koji se uglavnom izlučuju putem bubrega, bubrežni klirens tiotropijuma opada sa poodmaklom dobi (od 365 ml/min kod pacijenata sa HOPB-om mladih od 65 godina do 271 ml/min kod pacijenata sa HOPB-om u dobi od 65 godina i starijih). Ovo nije rezultovalo odgovarajućim povećanjem $AUC_{0-6,ss}$ ili $C_{max,ss}$ vrijednosti.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega:

Nakon jednokratnih dnevnih inhalacijskih primjena tiotropijuma do stanja dinamičke ravnoteže kod pacijenata sa HOPB-om, blago oštećena bubrežna funkcija (CL_{CR} 50-80 ml/min) rezultovala je neznatno višim AUC_{0-6ss} (između 1,8 - 30% višim) i sličnim $C_{max,ss}$ vrijednostima u poređenju sa pacijentima sa urednom bubrežnom funkcijom (CL_{CR} >80 ml/min).

Kod pacijenata sa HOPB-om koji imaju umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega (CL_{CR} < 50 ml/min), intravenska primjena tiotropijuma rezultovala je dvostrukom ukupnom izloženosti (82%-tno povećanje AUC_{0-4h} i 52% viši C_{max}) u poređenju sa pacijentima sa HOPB-om sa urednom bubrežnom funkcijom, što je potvrđeno i plazmatskim koncentracijama nakon inhalacije suhog praška.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre:

Ne očekuje se da će insuficijencija jetre imati značajnijeg uticaja na farmakokinetiku tiotropijuma. Tiotropijum se većinom izlučuje putem bubrega (74% kod zdravih mladih dobrovoljaca), a metabolizuje se neenzimskim cijepanjem estera u farmakološki neaktivne metabolite.

Japanski pacijenti sa HOPB-om: U unakrsnom poređenju ispitivanja, prosječne vršne

koncentracije tiotropijuma u plazmi 10 minuta nakon doziranja pri stanju dinamičke ravnoteže bile su 20% do 70% više kod Japanaca u poređenju sa bijelcima koji pate od HOPB-a nakon inhalacije tiotropijuma, ali nije bilo signala veće stope smrtnosti ili kardijalnog rizika kod japanskih pacijenata u poređenju sa bjelačkom bolesničkom populacijom. Nije dostupan dovoljan broj farmakokinetičkih podataka za druge etnicitete ili rase.

Pedijatrijska populacija:
Pogledati dio 4.2

d) Farmakokinetički / Farmakodinamički odnos(i)
Ne postoji direktna povezanost između farmakokinetike i farmakodinamike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mnoga dejstva uočena u konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti mogu se objasniti antiholinergičkim karakteristikama tiotropijum bromida. 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. Ostala relevantna dejstva zabilježena u studijama toksičnosti ponovljenih doza su: blaga iritacija disajnog sistema kod miševa i pacova koja se očituje kao rinitis i epitelijalne promjene u nosnoj šupljini i grkljanu, te prostatitis sa proteinskim nakupinama i kamencima u mokraćnom mjehuru pacova.

Štetna dejstva na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj zabilježena su samo nakon primjene doza toksičnih za ženku. Tiotropijum bromid nije pokazao teratogeno djelovanje kod pacova i kunića. U ispitivanju opće reproduktivnosti i plodnosti na pacovima nisu se pokazala štetna dejstva 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 sistemskim 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 Spisak pomoćnih supstanci
laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti
Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja
24 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Lijek čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika
Plastični inhalator sačinjen od polioksimetilena (POM)/ akrilonitril butadien stiren (ABS)/ polipropilen (PP)/ kopolimer stirena i akrilnitrila (SAN)/polietilen (PE) sa tirkiznim poklopcem i nastavkom za usta, bijelim tijelom i dugmetom za aktiviranje, brojačem preostalog broja doza i Al/Al strip blisterom.

Pakovanje: 1 inhalator sa 30 doza praška za inhalaciju, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za odlaganje lijeka i drugo rukovanje lijekom
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa domaćim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka
Rp - Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Delta Pharma d.o.o.

ul. Fra Anđela Zvizdovića 1, Objekat A, 6. sprat, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Arven İlaç San. ve Tic. A.Ş.

İstinye Mahallesi Balabandere Caddesi No:14, 34460 Sarıyer - İstanbul, Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Arven İlaç San. ve Tic. A.Ş.

İstinye Mahallesi Balabandere Caddesi No:14, 34460 Sarıyer - İstanbul, Turska

8. BROJ I DATUM RIJEŠENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Atrus Arvohaler 18 mikrograma/doza, prašak za inhalaciju; 1 inhalator sa 30 doza praška za inhalaciju, u kutiji; reg.br: 04-07.3-1-299/21 od 02.11.2022. god

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

Oktobar, 2022