

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

#### **Braltus**

10 mikrograma/1 doza

prašak za inhaliranje, tvrda kapsula

*tiotropijum-bromid*

### 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 supstanca sa poznatim učinkom*

Jedna kapsula sadrži 18 mg laktoza monohidrata.

Za potpun popis pomoćnih supstanci 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 indikovano za održavanje bronhodilatacije i posljedično ublažavanje simptoma kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (HOPB).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Lijek je namijenjen isključivo za inhalacijsku primjenu.

Preporučena doza tiotropij bromida je inhalacija sadržaja jedne kapsule jedanput dnevno, uvijek u isto vrijeme, a primjenjuje se isključivo pomoću Zonda uređaja za inhalaciju. Preporučena doza ne smije se prekoračiti.

Kapsule tiotropij bromida namijenjene su isključivo za inhalaciju, a ne primjenu kroz usta.

Kapsule tiotropij bromida se ne smiju progutati.

Braltus se smije primijeniti isključivo pomoću Zonda uređaja za inhalaciju.

##### Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici mogu primjenjivati tiotropij bromid u preporučenoj dozi.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu primjenjivati tiotropij bromid u preporučenoj dozi. Za primjenu kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 50$  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

###### HOPB

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

##### Cistična fibroza

Sigurnost i djelotvornost Braltusa kod djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

##### Način primjene

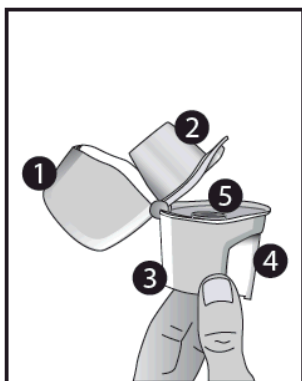
U cilju osiguranja ispravne primjene lijeka, potrebno je da ljekar ili drugi zdravstveni radnik pokaže bolesniku kako primjenjivati inhalator.

#### *Upute za upotrebu i rukovanje*

Kako bi se osigurala ispravna primjena lijeka, ljekar koji propisuje lijek ili drugi zdravstveni radnik trebaju bolesniku pokazati kako primjenjivati inhalator.

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 Uputstvu za pacijente. Podsjetite bolesnika o dodatnim slikama koje prikazuju način pravilnog stavljanja kapsule u inhalator, a koje se nalaze sa unutrašnje strane poklopca kutije. **Kako bi se spriječio rizik od gušanja , uputite bolesnika da NIKADA ne stavlja kapsulu direktno u nastavak za usta.**

Inhalator Zonda se smije koristiti samo za inhalaciju kapsula iz priložene bočice. Inhalator se ne smije ponovno koristiti za inhalaciju kapsula iz neke druge bočice. Inhalator Zonda bacite nakon 30 inhalacija.

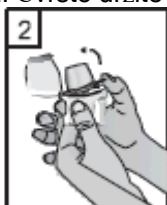


1. Zaštitna kapica
2. Nastavak za usta
3. Kućište
4. Probodno dugme
5. Ležište za kapsulu

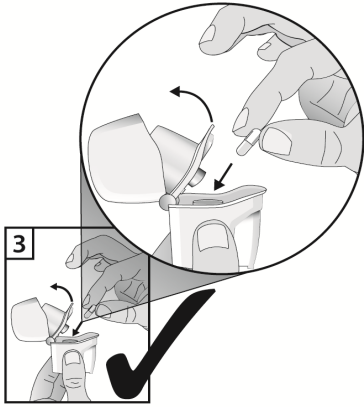
1. Otvorite zaštitnu kapicu povlačeći je prema gore.



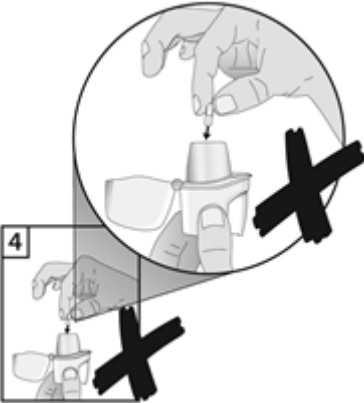
2. Čvrsto držite kućište inhalatora i otvorite nastavak za usta povlačeći ga prema gore u smjeru strelice.



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.



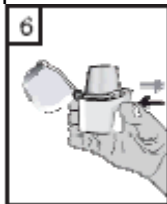
4. Kako bi se spriječio rizik od gušenja, kapsulu nikad ne smijete staviti direktno u nastavak za usta.



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 probodno dugme do kraja te ga zatim otpustite. To će probušiti kapsulu i omogućiti oslobađanje lijeka prilikom udisanja.

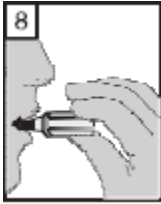


7. Potpuno izdahnite zrak. Važno je izdahnuti podalje od nastavka za usta. Nikada ne dišite u nastavak za usta.

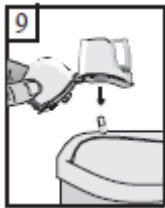


8. Stavite nastavak za usta u usta i glavu držite u uspravnom položaju. Nastavak za usta čvrsto obuhvatite usnicama i udišite sporo i duboko tako da čujete ili osjetite vibracije kapsule unutar središnje komorice.

Zadržite dah što je moguće duže i u isto vrijeme izvadite inhalator iz usta. Nastavite disati normalno. Ponovite korak 7 i 8 kako biste potpuno ispraznili kapsulu.



9. Nakon upotrebe 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 zbog toga samo djelimično ispunjene.

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

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu tiotropij bromid, atropin ili njegove derivate, npr. ipratropij ili oksitropij, ili bilo koju pomoćnu supstancu lijeka navedenu u dijelu 6.1, uključujući laktoza monohidrat koji sadrži mliječni protein.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Tiotropij 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 tiotropij bromida mogu se javiti trenutne reakcije preosjetljivosti. Zbog antiholinergičke aktivnosti, tiotropij bromid potrebno je primjenjivati sa oprezom kod bolesnika sa glaukomom uskog ugla, hiperplazijom prostate ili opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura (vidjeti dio 4.8).

Lijekovi za inhalacijsku primjenu mogu izazvati bronhospazam uzrokovan inhalacijom.

Tiotropij je potrebno primjenjivati s oprezom kod 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 uticati antiholinergički mehanizam djelovanja.

Budući da koncentracije lijeka u plazmi rastu sa smanjenjem bubrežne funkcije, kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 50$  ml/min) tiotropij 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 ugla, 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 tiotropij bromid te se odmah javiti ljekaru specijalisti.

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

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

Jedna kapsula sadrži 18 mg laktoza monohidrata. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju

uzimati ovaj lijek. Pomoćna supstanca laktoza može sadržavati mliječne proteine u tragovima koji mogu uzrokovati reakcije kod 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, tiotropij bromid, prašak inhalata, primjenjivan je istovremeno 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 HOPB-a.

Nije otkriveno da primjena dugodjelujućih  $\beta$ 2-agonista (LABA) ili inhalacijskih kortikosteroida (ICS) mijenja izloženost tiotropiju.

Istovremena primjena tiotropij bromida i drugih antiholinergičkih lijekova nije ispitivana te se zbog toga ne preporučuje.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### *Trudnoća*

Dostupan je vrlo ograničen broj podataka o primjeni tiotropija kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne i indirektne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost pri klinički značajnim dozama (vidjeti dio 5.3). Preporučuje se, kao mjeru opreza, izbjegavati primjenu Braltusa tokom trudnoće.

##### *Dojenje*

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

##### *Plodnost*

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

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Nisu provedena ispitivanja o uticaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Pojava omaglice, zamućenog vida ili glavobolje može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

#### 4.8 Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Mnoge od navedenih neželjenih reakcija mogu se pripisati antiholinergičkim svojstvima tiotropij bromida.

Tabelarni popis neželjenih reakcija

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

Učestalost se definiše 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 sistema/ Preporučeni MedDRA	Učestalost
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i> Preosjetljivost (uključujući i trenutne reakcije) Angioedem Anafilaktička reakcija	Rijetko Rijetko Nepoznato
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> Dehidracija	Nepoznato
<i>Poremećaji nervnog sistema</i> Omaglica Glavobolja	Manje često Manje često

Poremećaji okusa Nesanica	Manje često Rijetko
<i>Poremećaji oka</i> Zamućen vid Glaukom Povišeni intraokularni pritisak	Manje često Rijetko Rijetko
<i>Srčani poremećaji</i> Fibrilacija atrijska Supraventrikularna tahikardija Tahikardija Palpitacije	Manje često Rijetko Rijetko Rijetko
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i> Faringitis Disfonija Kašalj Bronhospazam Epistaksa Laringitis Sinusitis	Manje često Manje često Manje često Rijetko Rijetko Rijetko Rijetko
<i>Poremećaji probavnog sistema</i> Suhoća usta Gastroezofagealna refluksna bolest Konstipacija Orofaringealna kandidijaza Intestinalna opstrukcija, uključujući paralitički ileus Gingivitis Glositis Disfagija Stomatitis Mučnina Zubni karijes	Često Manje često Manje često Manje često Rijetko Rijetko Rijetko Rijetko Rijetko Rijetko Nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva, poremećaji imunološkog sistema</i> Osip Urtikarija Pruritus Infekcija kože, ulkus kože Suhoća kože	Manje često Rijetko Rijetko Nepoznato Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i> Otečenost zglobova	Nepoznato
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i> Dizurija Retencija mokraće Infekcija mokraćnog sistema	Manje često Manje često Rijetko

#### *Opis odabranih neželjenih reakcija*

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, najčešće zabilježene neželjene reakcije bile su antiholinergičke neželjene reakcije 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 neželjene reakcije povezane sa antiholinergičkim učinkom uključuju glaukom, konstipaciju i intestinalnu opstrukciju, uključujući paralitički ileus kao i retenciju urina.

#### *Ostale posebne populacije*

Porast antiholinergičkih učinaka može se javiti sa povećanjem dobi.

#### *Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka*

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije 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 koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni

bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju 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 neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Visoke doze tiotropij bromida mogu uzrokovati pojavu antiholinergičkih znakova i simptoma.

Međutim, nakon jednokratne inhalacijske doze od najviše 340 mikrograma tiotropij bromida kod zdravih dobrovoljaca nisu zabilježene sistemske antiholinergičke neželjene reakcije. Nadalje, nakon sedmodnevne primjene tiotropij bromida u dozi od najviše 170 mikrograma kod zdravih dobrovoljaca nisu zapažene značajnije neželjene reakcije osim suhoće usta. Nakon višekratne primjene maksimalne dnevne doze od 43 mikrograma tiotropij bromida tokom četiri nedjelje kod bolesnika s HOPB-om nisu zabilježene značajne neželjene reakcije.

Akutno trovanje nakon nehotičnog oralnog unosa kapsula tiotropij bromida nije vjerovatno zbog niske oralne bioraspoloživosti lijeka.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti disajnih puteva, antiholinergici; ATK oznaka: R03BB04

#### *Mehanizam djelovanja*

Tiotropij bromid je dugodjelujući specifični antagonist muskarinskih receptora koji se još u kliničkoj medicini često naziva i antiholinergikom. Vežući se za muskarinske receptore bronhijalne glatke muskulature, tiotropij bromid inhibira holinergičke (bronhokonstriksijske) učinke acetilholina, koji se oslobađa iz parasimpatičkih nervnih završetaka. Pokazuje sličan afinitet prema različitim podtipovima muskarinskih receptora ( $M_1$ - $M_5$ ). U disajnom sistemu tiotropij bromid kompetitivno i reverzibilno antagonizira  $M_3$  receptore te na taj način uzrokuje opuštanje bronha. Učinak mu je ovisan o dozi i traje duže od 24 sata. Dugotrajno djelovanje vjerovatno je posljedica vrlo spore disocijacije od  $M_3$  receptora, pokazujući značajno duže poluvrijeme disocijacije od ipratropija. Kao N-kvarterni antiholinergik, tiotropij bromid je topički selektivan (bronhoselektivan) nakon primjene putem inhalacije i ima zadovoljavajući terapijski raspon prije mogućnosti pojave sistemskih antiholinergičkih učinaka.

#### *Farmakodinamički učinci*

Bronhodilatacija je primarno lokalni (u disajnim 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 kontrolisano) na veću selektivnost za  $M_3$  nego za  $M_2$  receptore. Snažno djelovanje i spora disocijacija od receptora klinički se manifestuju kao značajna i dugotrajna bronhodilatacija kod bolesnika s HOPB-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) 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 bolesnika (od toga je 1 308 liječeno tiotropij bromidom). Jednogodišnji program sastojao se od dva placebo kontrolisana ispitivanja i dva ispitivanja s aktivnom kontrolom (ipratropijem). Dva šestomjesečna ispitivanja bila su kontrolisana i placebo i salmeterolom. Ta ispitivanja uključila su funkciju pluća i kao mjere zdravstvenog ishoda dispneju, egzacerbacije i kvalitetu života povezanu sa zdravljem.

### *Plućna funkcija*

Tiotropij bromid, primjenjivan jedanput na dan, značajno je poboljšao plućnu funkciju (forsirani ekspiratorni 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 nedjelju dana, a kod većine bolesnika bronhodilatacija je zabilježena do trećeg dana. Svakodnevno bilježenje PEFR-a od strane bolesnika pokazalo je da je tiotropij bromid značajno povećao jutarnji i večernji vršni ekspiracijski protok zraka (PEFR). Bronhodilatacijski učinak tiotropij bromida održao se tokom jednogodišnjeg liječenja bez razvoja tolerancije.

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

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

#### *Dispneja, podnošenje napora*

Tiotropij bromid značajno je poboljšao dispneju (ocijenjeno pomoću «Transition Dyspnoea» indeksa).

Spomenuto poboljšanje održano je tokom razdoblja liječenja.

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

#### *Kvalitet života povezana sa zdravljem*

U devetomjesečnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju na 492 bolesnika, tiotropij bromid poboljšao je kvalitetu života povezanu sa zdravljem prema dobijenom ukupnom rezultatu upitnika pod nazivom *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Udio bolesnika liječenih tiotropij bromidom kod kojeg je došlo do značajnog poboljšanja ukupnog rezultata SGRQ upitnika (tj. > 4 jedinice) bio je 10,9 % viši u poređenju s placebom (59,1 % u grupi koja je uzimala tiotropij 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 HOPB-a*

U randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontrolisanom ispitivanju koje je uključivalo 1 829 bolesnika s umjerenim do vrlo teškim HOPB-om tiotropij bromid je statistički značajno smanjio udio bolesnika koji su imali egzacerbacije HOPB-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 tiotropij bromid i 9,5 % bolesnika u skupini koja je uzimala placebo hospitalizirano je zbog egzacerbacija HOPB-a (p=0,056). Broj hospitalizacija zbog HOPB-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 tiotropij 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 HOPB-om i anamnezom egzacerbacija u protekloj godini.

**Tablica 1.: Pregled ishoda povezanih s egzacerbacijama**

Ishod	Tiotropij 18 mikrograma, prašak inhalata <sup>4</sup> N = 3707	Salmeterol 50 mikrograma HFA pMDI N = 3669	Omjer (95 % CI)	p-vrijednost
Vrijeme (dani) do prve egzacerbacije <sup>1</sup>	187	145	0,83 (0,77-0,90)	<0,001
Vrijeme do prve	-	-	0,72	<0,001



teške (hospitalizirane) egzacerbacije <sup>2</sup>			(0,61-0,85)	
Bolesnici s $\geq 1$ egzacerbacijom, n (%) <sup>3</sup>	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	<0,001
Bolesnici s $\geq 1$ teškom (hospitaliziranom) egzacerbacijom, n (%) <sup>3</sup>	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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 prenizak.

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

<sup>4</sup> Tiotropij 18 mikrograma, prašak inhalata, odgovara 10 mikrograma tiotropija.

U poređenju sa salmeterolom, tiotropij bromid je produžio 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;  $P < 0,001$ ). Tiotropij 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 993 randomiziranih bolesnika (3 006 su primali placebo i 2987 su primali tiotropij bromid), poboljšanje FEV<sub>1</sub> kao rezultat primjene tiotropij bromida, u poređenju sa placebo, konstantno se zadržalo tokom 4 godine. Veći udio bolesnika završio je  $\geq 45$  mjeseci liječenja u skupini koja je uzimala tiotropij bromid u poređenju sa skupinom koja je uzimala placebo (63,8 % u odnosu na 55,4 %,  $p < 0,001$ ). Godišnja stopa pada FEV<sub>1</sub>, u poređenju s placebo, bila je slična između tiotropij bromida i placeba. Tokom 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 kontrolisano ispitivanje tiotropija*

Dugotrajno, randomizirano, dvostruko-slijepo, aktivno kontrolisano ispitivanje širokih razmjera s razdobljem promatranja do 3 godine provedeno je radi poređenja djelotvornosti i sigurnosti tiotropij bromida, praška inhalata i tiotropij bromida, *soft mist* inhalatora (5 694 bolesnika koji su primjenjivali tiotropij bromid, prašak inhalata; 711 bolesnika koji su primjenjivali tiotropij bromid, *soft mist* inhalator). Primarni ishodi bili su vrijeme do prve egzacerbacije HOPB-a, vrijeme do smrtnosti svih uzroka te u podispitivanju (906 bolesnika) FEV<sub>1</sub> pri kraju dozirnog intervala (neposredno prije doziranja).

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

Bronhodilatacijski učinak tiotropij bromida, praška inhalata zadržan je tokom 120 nedjelja te je bio sličan tiotropij bromidu, *soft mist* inhalatoru. Prosječna razlika u minimalnom FEV<sub>1</sub> (pri kraju dozirnog intervala) za tiotropij bromid, prašak inhalata u poređenju s tiotropij bromidom, *soft mist* inhalatorom bila je 0,010 L (95 % CI -0,018 do 0,038 L).

U postmarketinškom ispitivanju u kojem je poređen *soft mist* inhalator i tiotropij bromid, prašak inhalata, smrtnost svih uzroka uključujući praćenje vitalnog statusa bila je slična tokom ispitivanja za

tiotropij bromid, prašak inhalata i *soft mist* inhalator (omjer rizika (tiotropij bromid, prašak inhalata/ tiotropij bromid, *soft mist* inhalator) 1,04 uz 95 % CI od 0,91 do 1,19).

#### *Pedijatrijska populacija*

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### *a) Opšti uvod*

Tiotropij bromid je nekiralni kvarterni amonijev spoj, slabo topljiv u vodi. Primjenjuje se inhalacijom suhog praška. Generalno, kada se lijekovi primjenjuju inhalacijom, veći dio primijenjene doze odlaže se 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) Opšta svojstva 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 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 HOPB-om su 12,9 pg/ml i naglo su opadale prema više kompartmentnom farmakokinetičkom modelu. Najniže koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bile su 1,71 pg/ml. Sistemska izloženost nakon inhalacije praška tiotropij 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 tiotropij bromid ne prolazi krvno-moždanu barijeru u značajnom opsegu.

#### *Biotransformacija*

Opseg biotransformacije tiotropij 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 (ditienilglikolna kiselina) koji nemaju učinka na muskarinske receptore. In vitro ispitivanja na mikrosomima jetre i hepatocitima kod 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 kod ljudi.

#### *Eliminacija*

Efikasno poluvrijeme eliminacije tiotropija varira između 27 i 45 sati kod bolesnika s HOPB-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 HOPB-om do stanja dinamičke ravnoteže mokraćom izluči se 7% (1,3 mikrograma) doze u nepromijenjenom obliku tokom 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 HOPB-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.

### *c) Karakteristike 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 HOPB-om mlađih od 65 godina do 271 ml/min kod bolesnika s HOPB-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 HOPB-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 poređenju s bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom ( $CL_{CR} > 80$  ml/min).

Kod bolesnika s HOPB-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 poređenju s bolesnicima s HOPB-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 HOPB-om: U poređenju poprečnog / ukrštenog 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 HOPB-om nakon inhalacije tiotropija, ali nije bilo signala više stope smrtnosti ili kardijalnog rizika u japanskih bolesnika u poređenju 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 direktna povezanost između farmakokinetike i farmakodinamike.

### **5.3 Predklinički podaci o sigurnosti primjene**

Mnogi učinci zapaženi u konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti mogu se objasniti antiholinergičkim svojstvima tiotropi bromida. Tipični simptomi zabilježeni kod životinja bili su smanjen unos hrane, inhibiran porast tjelesne težine, suhoća usta i nosa, redukovana lakrimacija i salivacija, midrijaza i ubrzana srčana frekvencija. Ostali relevantni učinci zabilježeni u studijama toksičnosti ponovljenih doza su: blaga iritacija disajnog sistema 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. Tiotropij bromid nije pokazao teratogeno djelovanje kod 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 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 Popis pomoćnih supstanci**

Laktoza monohidrat (koja sadrži mliječni protein)

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

24 mjeseca

Nakon prvog otvaranja: 60 dana.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu. Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.  
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.  
Ne odlagati u frižider 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 30 kapsula, a pakovana je u kutiju zajedno sa Zonda inhalatorom.

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

#### **6.6**

#### **6.7 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti u skladu lokalnim propisima.

#### **6.7 Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

#### **7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):**

**Teva Pharmaceuticals Europe B.V**

Piet Heinkade 107,

1019 GM Amsterdam, Nizozemska

#### **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):**

**LABORATORIOS LICONSA S.A.**

Avda. Miralcampo, Nº 7, Polígono Industrial Miralcampo, Azuqueca de Henares 19200, Guadalajara, Španija

i

**Teva Operations Poland Sp. z o.o**

ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow, Poljska

i

**Actavis Ltd**

BLB015, BLB016 Bulebel Industrial Estate, Zejtun, ZTN 3000-Malta

#### **8. Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet**

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

#### **9. Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

BRALTUS 10 µg/1 doza, prašak za inhaliranje, tvrda kapsula, 30 kapsula: 04-07.3-2-6934/22 od 28.12.2023.godine

#### **Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka**

16.10.2024. godine