

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

BRONTIO

18 mikrograma
prašak za inhaliranje, tvrda kapsula
tiotropij

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Aktivna supstanca:

Jedna kapsula sadrži 22 mikrograma tiotropij bromida, što odgovara 18 mikrograma tiotropija. Jedna inhalacijska doza (doza oslobođena iz nastavka za usta inhalatora) sadrži 10 mikrograma tiotropija.

Pomoćne supstance:

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem:

Svaka kapsula sadrži 9,978 mg laktoza monohidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhaliranje, tvrda kapsula.
Svijetlo-zelena, neprozirna, tvrda HPMC kapsula, veličine 3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

BRONTIO je indikovano za održavanje bronhodilatacije, u svrhu ublažavanja simptoma kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (HOPB).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Lijek je namijenjen isključivo za inhalacijsku primjenu.
Preporučena doza tiotropijum-bromida je inhalacija sadržaja jedne kapsule jedanput dnevno, pomoću uređaja za inhalaciju, uvijek u isto vrijeme.
Preporučena doza se ne smije prekoračiti.
BRONTIO kapsule su namijenjene isključivo za inhalaciju, a ne za oralnu primjenu.
BRONTIO kapsule se ne smiju progutati.
BRONTIO se treba inhalirati samo pomoću inhalatora koji dođe u originalnom pakovanju ovog lijeka.

Posebne grupe bolesnika

Stariji bolesnici mogu primjenjivati tiotropijum-bromid u preporučenoj dozi.
Bolesnici sa oštećenjem bubrega mogu primjenjivati tiotropijum-bromid u preporučenoj dozi. Za primjenu kod bolesnika sa umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina \leq 50 ml/min) vidjeti poglavlja 4.4. i 5.2.
Bolesnici sa oštećenjem jetre mogu primjenjivati tiotropijum-bromid u preporučenoj dozi (vidjeti poglavlje 5.2.).

Pedijatrijska populacija

HOPB

Ne postoji relevantna primjena u pedijatrijskoj populaciji (ispod 18 godina starosti) za indikaciju navedenu u poglavlju 4.1.

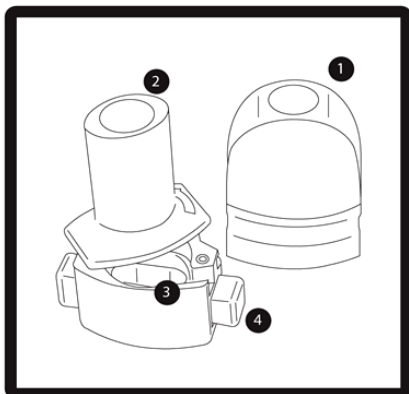
Cistična fibroza

Sigurnost i djelotvornost tiotropijum-bromida 18 mikrograma kod djece i adolescenata nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Da bi se osigurala ispravna primjena lijeka, potrebno je da ljekar ili drugi zdravstveni radnik pokaže bolesniku kako primjenjivati inhalator.

Uputstvo za upotrebu i rukovanje



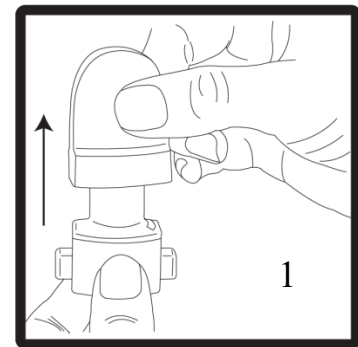
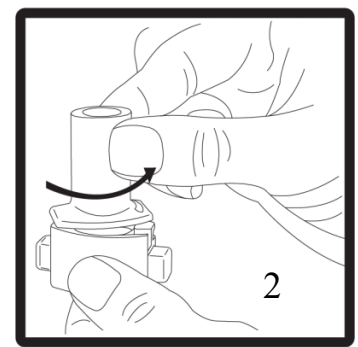
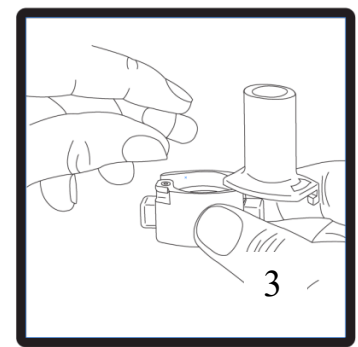
Dijelovi uređaja za inhaliranje

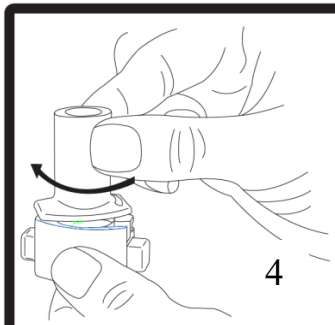
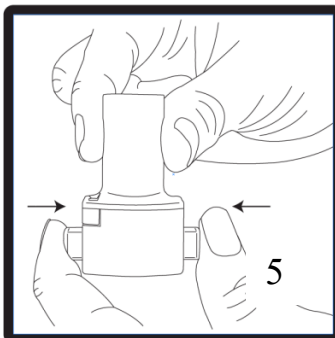
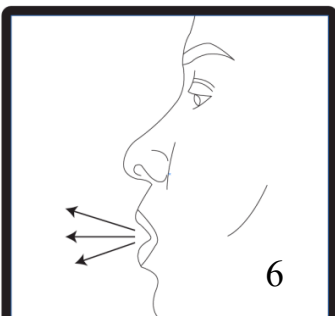
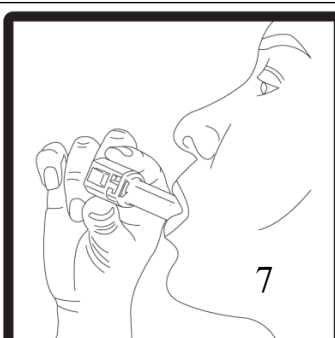
1. Poklopac
2. Nastavak za usta
3. Odjeljak za kapsulu
4. Dugme za bušenje

Uputstvo za pravilnu upotrebu uređaja za inhaliranje:

Prilikom upotrebe lijeka BRONTIO, pažljivo pratite upute Vašeg ljekara.

Uređaj za inhaliranje je posebno podešen uređaj za inhalaciju BRONTIO kapsula. Ne smije se koristiti za bilo koji drugi lijek ili svrhu.

	<p>1. Skinite poklopac.</p>
	<p>2. Otvorite odjeljak za kapsulu.</p> <p>Čvrsto držite bazu uređaja za inhaliranje i okrenite nastavak za usta u smjeru strelice kako bi se otvorio.</p>
	<p>3. Pobrinite se da su Vam prsti u potpunosti suhi.</p> <p>Izvadite jednu kapsulu iz blistera. Kapsulu stavite vodoravno u odjeljak za kapsulu. Važno je da kapsulu izvadite iz blistera neposredno prije upotrebe.</p> <p>VAŽNO: Ne stavljajte kapsulu u nastavak za usta!</p>

	<p>4. Odjeljak za kapsulu zatvorite okretanjem nastavka za usta sve dok ne čujete zvuk „klik“.</p>
	<p>5. Da bi se oslobodio prašak iz kapsule:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Držite uređaj u uspravnom položaju sa nastavkom za usta okrenutim prema gore. • Probušite kapsulu tako što ćete istovremeno pritisnuti dva dugmeta koji se nalaze sa strana uređaja za inhaliranje. Ovo uradite samo jednom. <p>Napomena: Kapsula bi se mogla rascijepiti u ovom koraku i mali dijelovi kapsule mogli bi ući u Vaša usta ili grlo. Međutim, dijelovi kapsule nisu štetni. Vađenje kapsule iz blistera neposredno prije upotrebe i pritiskanje strana samo jednom će smanjiti rizik od rascjepljivanja kapsule (vidjeti korak 3).</p>
	<p>6. Izdahnite u potpunosti.</p>
	<p>7. Kako biste udahnuli lijek duboko u Vaša pluća:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stavite nastavak za usta u usta i lagano nagnite glavu unazad. • Zatvorite usne čvrsto oko nastavka za usta. • Udišite snažno, neprekidno i najdublje što možete. <p>Napomena: Trebalo bi da čujete zujanje jer se kapsula okreće u prostoru iznad odjeljka za kapsulu. Ukoliko ne čujete zujanje, otvorite pregradu za kapsulu i provjerite da li je kapsula zaglavljena u odjeljak za kapsulu ili ne. Nakon toga, ponovite korak 7. NEMOJTE PRITISKATI dugmad više puta kako biste oslobodili kapsulu ukoliko je zaglavljena.</p>
<p>8. Nakon udisanja kroz uređaj za inhaliranje, zadržite dah dokle god se osjećate ugodno i uklonite uređaj za inhaliranje iz Vaših usta. Zatim izdahnite kroz nos. Otvorite odjeljak za kapsulu kako biste vidjeli da li je ostalo praška u kapsuli. Ukoliko jeste, ponovite korake od 6 do 8.</p>	
<p>9. Nakon što ste upotrijebili sav prašak, otvorite odjeljak za kapsulu (vidjeti korak 2). Uklonite praznu kapsulu.</p>	

Čišćenje uređaja:

Koristite SUHU i čistu maramicu ili mekanu četkicu kako biste uklonili ostatke praška unutar odjeljka i nastavka za usta.

Napomena: NEMOJTE KORISTITI VODU da biste očistili uređaj za inhaliranje.
Kapsule nemojte izlagati visokim temperaturama.
BRONTIO kapsule sadrže samo malu količinu praška i stoga su samo djelimično ispunjene.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili pomoćne supstance navedene u poglavlju 6.1, ili na atropin ili njegove derivate, npr. ipratropijum ili oksitropijum.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe

Tiotropijum-bromid, primjenjivan jednom dnevno za održavanje bronhodilatacije, ne smije se koristiti u početnom liječenju akutnih epizoda bronhospazma, tj. kao terapija „spašavanja“.

Nakon primjene tiotropijum-bromida, praška za inhalaciju, mogu se javiti trenutne reakcije preosjetljivosti.

Zbog svoje antiholinergičke aktivnosti, tiotropijum-bromid se treba primjenjivati sa oprezom kod bolesnika sa glaukomom uskog ugla, hiperplazijom prostate ili opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura (pogledati poglavlje 4.8).

Lijekovi za inhalacijsku primjenu mogu izazvati bronhospazam uzrokovan inhalacijom.

Tiotropijum-bromid se treba primjenjivati sa oprezom kod bolesnika koji su doživjeli infarkt miokarda u posljednjih 6 mjeseci; bilo kakvu nestabilnu ili po život opasnu srčanu aritmiju, ili aritmiju koja je zahtijevala intervenciju ili promjenu terapije u protekloj godini; bili hospitalizirani zbog zatajenja srca (grupe III ili IV prema NYHA klasifikaciji) unutar posljednje godine. Ovi pacijenti su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja, a na spomenuta stanja može uticati antiholinergički mehanizam djelovanja.

Budući da koncentracija lijeka u plazmi raste kod smanjene bubrežne funkcije, kod bolesnika sa umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min), tiotropijum-bromid se treba primijeniti samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik. Nema podataka o dugotrajnoj primjeni lijeka kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti poglavlje 5.2).

Pacijente treba upozoriti da prašak ne bi trebao doći u dodir sa očima te ih obavijestiti da to može rezultirati precipitacijom ili pogoršanjem glaukoma uskog ugla, bolovima ili smetnjama u očima, privremenom zamućenju vida, nastajanju vidnih kolobara ili obojenih slika praćenih crvenilom očiju usljed edema rožnjače i kongestije spojnice. Ukoliko dođe do pojave bilo kojeg od navedenih simptoma ili njihove kombinacije, pacijent treba prestati sa primjenom tiotropijum-bromida i odmah se javiti ljekaru specijalisti.

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

Tiotropijum-bromid se ne treba primjenjivati više od jedanput dnevno (vidjeti poglavlje 4.9.).

Tiotropijum-bromid kapsule sadrže 9,978 mg laktoza monohidrata. Ova količina obično ne uzrokuje probleme kod pacijenata intolerantnih na laktozu.

Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Iako nisu provedena formalna ispitivanja interakcija sa drugim lijekovima, tiotropijum-bromid prašak za inhalaciju, primjenjivan je istovremeno sa drugim lijekovima bez kliničkih dokaza o interakcijama. To uključuje simpatomimetičke bronhodilatatore, metilksantine, oralne i inhalacijske steroide koji se obično koriste u liječenju HOPB-a.

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

Istovremena primjena tiotropijum-bromida sa drugim antiholinergičkim lijekovima nije ispitivana i stoga se ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupan je vrlo ograničen broj podataka vezan za primjenu tiotropija kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti pri

klinički značajnim dozama (vidjeti poglavlje 5.3.). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu tiotropijum-bromida u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato da li se tiotropijum-bromid izlučuje u majčino mlijeko. Uprkos ispitivanjima na glodavcima, kod kojih se pokazalo da se tiotropijum izlučuje u mlijeku samo u malim količinama, primjena tiotropijum-bromida se ne preporučuje tokom perioda dojenja. Tiotropijum-bromid je lijek dugog djelovanja. Pri donošenju odluke o tome treba li nastaviti ili prekinuti dojenje, ili nastaviti ili prekinuti liječenje tiotropijum-bromidom, mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja tiotropijum-bromidom za majku.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o plodnosti za tiotropijum. Nekliničko ispitivanje provedeno sa tiotropijem nije ukazalo na štetne efekte na plodnost (vidjeti poglavlje 5.3.).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o uticaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Pojava vrtoglavice, zamućenog vida ili glavobolje može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Pregled profila sigurnosti

Mnogi od navedenih neželjenih dejstava mogu se pripisati antiholinergičkim svojstvima tiotropijum-bromida.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalost dole navedenih neželjenih efekata temelji se na gruboj procjeni stope incidence neželjenih reakcija (tj. događaja koji se pripisuju tiotropijumu) zabilježenih u grupi pacijenata na tiotropijumu (9647 bolesnika) iz 28 udruženih, placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja, sa periodom liječenja u trajanju od četiri sedmice do četiri godine.

Učestalost je definisana 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/ Uobičajen MedDRA naziv	Učestalost
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u> Dehidracija	nepoznato
<u>Poremećaji nervnog sistema</u> Vrtoglavica Glavobolja Poremećaji okusa Nesanica	Manje često Manje često Manje često Rijetko
<u>Poremećaji oka</u> Zamućen vid Glaukom Povišen intraokularni pritisak	Manje često Rijetko Rijetko
<u>Srčani poremećaji</u> Fibrilacija atrijske Supraventrikularna tahikardija Tahikardija Palpitacije	Manje često Rijetko Rijetko Rijetko

<u>Poremećaji respiratornog sistema, medijastinalnog i torakalnog dijela</u> Faringitis Disfonija Kašalj Bronhospazam Epistaksa	Manje često Manje često Manje često Rijetko Rijetko
Laringitis Sinusitis	Rijetko Rijetko
<u>Poremećaji probavnog sistema</u> Suhoća usta Gastroezofagealna refluksna bolest Konstipacija Orofaringealna kandidijza 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 Rijetko Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva; Poremećaji imunološkog sistema</u> Osip Urtikarija Pruritus Preosjetljivost (uključujući i trenutne reakcije) Angioedem Anafilaktička reakcija Infekcija kože, ulkus kože Suhoća kože	Manje često Rijetko Rijetko Rijetko Rijetko Nepoznato Nepoznato Nepoznato
<u>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</u> Otečenost zglobova	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u> Disurija Retencija mokraće Infekcija mokraćnog sistema	Manje često Manje često 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 javila kod približno 4% bolesnika.

U 28 kliničkih ispitivanja, suhoća usta dovela je do prekida liječenja tiotropijumom kod 18 od 9647 bolesnika (0,2%).

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

Ostale posebne grupe bolesnika

Porast antiholinergičkih efekata se može pojaviti sa povećanjem dobi.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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 našoj 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Visoke doze tiotropijum-bromida mogu uzrokovati pojavu antiholinergičkih znakova i simptoma. Međutim, nakon jednokratne inhalacijske doze od najviše 340 mikrograma tiotropijum-bromida, kod zdravih dobrovoljaca nisu zabilježena sistemska antiholinergička neželjena dejstva. Nadalje, nakon sedmodnevne primjene tiotropijum-bromida u dozi od najviše 170 mikrograma, kod zdravih dobrovoljaca nisu zapažene značajnija neželjena dejstva, osim suhoće usta. Nakon višekratne primjene maksimalne dnevne doze od 43 mikrograma tiotropijum-bromida tokom četiri sedmice, kod bolesnika sa HOPB-om nisu zabilježena značajna neželjena dejstva.

Akutno trovanje nakon nenamjerne oralne primjene kapsula tiotropijum-bromida je malo vjerovatno zbog niske oralne bioraspodivnosti lijeka.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ostali inhalacijski lijekovi za opstruktivne bolesti disajnih puteva, antiholinergici

ATC kod: R03BB04

Mehanizam djelovanja

Tiotropijum-bromid je dugodjelujući, specifični antagonist muskarinskih receptora, koji se u kliničkoj medicini često naziva i antiholinergik. Vežući se za muskarinske receptore bronhijalne glatke muskulature, tiotropijum-bromid inhibira holinergičke (bronhokonstriksijske) efekte acetilholina koji se oslobađa iz parasimpatičkih nervnih završetaka. Pokazuje sličan afinitet prema različitim podtipovima muskarinskih receptora (M1-M5). U disajnim putevima, tiotropijum-bromid kompetitivno i reverzibilno antagonizira M3 receptore i tako uzrokuje opuštanje bronhija. Efekat je ovisan o dozi i traje duže od 24 sata. Dugotrajno djelovanje vjerovatno je posljedica vrlo spore disocijacije M3-receptora, pokazujući značajno duže poluvrijeme disocijacije od ipratropija. Kao N-kvarterni antiholinergik, tiotropijum-bromid je topikalno selektivan (bronhoselektivan) kada je primijenjen putem inhalacije i pokazuje prihvatljivu terapijsku širinu, prije nego se pojave mogući sistemski antiholinergički efekti.

Farmakodinamički efekti

Bronhodilatacija je primarno lokalni (u disajnim putevima), a ne sistemski efekat. 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 receptora, klinički se očituju kao značajna i dugotrajna bronhodilatacija kod bolesnika sa HOPB-om.

Elektrofiziologija srca

U ispitivanju QT intervala koje je uključivalo 53 zdrava dobrovoljca, primjenjivane doze tiotropijum-bromida 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 na 2663 bolesnika (od toga je 1308 liječeno tiotropijum-bromidom). Jednogodišnji program sastojao se od dva placebom kontrolisana ispitivanja i dva ispitivanja sa aktivnom kontrolom (ipratropijum). Dva šestomjesečna ispitivanja bila su kontrolisana i placebom i salmeterolom. Ova ispitivanja su uključivala mjerenje funkcije pluća i mjere zdravstvenog ishoda dispneje, egzacerbacije i zdravstvenog kvaliteta života.

Plućna funkcija

Tiotropijum-bromid, primijenjen jedanput na dan, obezbijedio je značajno poboljšanje plućne funkcije (forsirani ekspiracijski volumen u jednoj sekundi, FEV₁ i forsirani vitalni kapacitet, FVC), unutar 30 minuta nakon primjene prve doze, koja je održavana 24 sata. Farmakodinamičko stanje ravnoteže

uspostavljeno je u roku od sedmice dana, a kod većine bolesnika bronhodilatacija je zabilježena do trećeg dana.

Tiotropijum-bromid je značajno poboljšao jutarnji i večernji ekspiracijski protok zraka (PEFR-brzina ekspiracijskog protoka zraka) koji je bilježen dnevnim snimcima pacijenta.

Bronhodilatacijski efekti tiotropijum-bromida održavani su tokom jednogodišnjeg liječenja bez razvoja tolerancije.

Randomizirano, placebo kontrolisano kliničko ispitivanje na 105 bolesnika sa HOPB-om, pokazalo je da se bronhodilatacijsko djelovanje održalo tokom 24-satnog intervala doziranja u odnosu na placebo, bez obzira da li je lijek primijenjen ujutro ili uveče.

Klinička ispitivanja (u trajanju do 12 mjeseci)

Dispneja, podnošenje napora

Tiotropijum-bromid značajno je poboljšao dispneju (ocijenjeno koristeći Indeks tranzicione dispneje „Transition Dyspnoea Index“). Ovo poboljšanje održavano je tokom perioda liječenja.

Uticaj na poboljšanje dispneje prilikom podnošenja napora proučavan je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja kod 433 bolesnika sa umjerenim do teškim stepenom HOPB-a. U ovim ispitivanjima, tokom šest sedmica liječenja tiotropijum-bromidom značajno se poboljšalo simptomima ograničeno vrijeme podnošenja napora tokom ciklične ergometrije kod 75 % maksimalnog radnog kapaciteta i to za 19.7 % (Ispitivanje A) i 28.3 % (Ispitivanje B), u poređenju sa placebo.

Kvalitet života povezan sa zdravljem

U devetomjesečnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju na 492 bolesnika, tiotropijum-bromid je poboljšao kvalitet života povezan sa zdravljem, koji je određen prema ukupnom rezultatu dobijenom putem upitnika pod nazivom *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

Procenat bolesnika koji su primali tiotropijum-bromid koji je postigao značajno poboljšanje u ukupnom rezultatu SGRQ upitnika (tj. > 4 jedinice) bio je 10.9 % viši u poređenju sa placebo (59.1 % u grupi koja je primala tiotropijum-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 „uticaj na svakodnevni život“. Poboljšanja kod svih ovih zasebnih subdomena bila su statistički značajna.

Egzacerbacije HOPB-a

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju na 1829 bolesnika sa umjerenim do vrlo teškim HOPB-om, tiotropijum-bromid je statistički značajno smanjio procenat bolesnika koji su imali egzacerbacije HOPB-a (sa 32.2% na 27.8%) te je statistički značajno smanjio broj egzacerbacija za 19% (sa 1.05 na 0.85 događaja po bolesnik-godini izloženosti). Nadalje, 7.0% bolesnika u tiotropijum-bromid grupi i 9.5 % bolesnika u placebo grupi, hospitalizirano je zbog egzacerbacija HOPB-a (p=0.056). Broj hospitalizacija zbog HOPB-a smanjen je za 30 % (sa 0.25 na 0.18 događaja po bolesnik-godini izloženosti).

U jednogodišnjem, randomiziranom, dvostruko slijepom, dvostruko skrivenom ispitivanju na paralelnim grupama, poređen je efekat liječenja sa 18 mikrograma tiotropijum-bromida jedanput dnevno, sa efektom 50 mikrograma salmeterola HFA pMDI dvaput dnevno, na učestalost umjerenih i teških egzacerbacija kod 7376 bolesnika sa HOPB-om i anamnezom egzacerbacija u protekloj godini.

Tabela 1 Sažetak ishoda povezanih sa egzacerbacijama

Ishod	Tiotropij 18 mikrograma, prašak inhalata** N = 3707	Salmeterol 50 mikrograma HFA pMDI N = 3669	Omjer (95% CI)	p-vrijednost
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 sa ≥1	1277 (34.4)	1414 (38.5)	0.90	<0.001

egzacerbacija, n (%)*			(0.85 - 0.95)	
Bolesnici sa ≥1 teških (hospitaliziranih) egzacerbacija, n (%)**	262 (7.1)	336 (9.2)	0.77 (0.66 - 0.89)	<0.001

† Vrijeme (dani) odnosi se na prvi kvartil bolesnika. Analiza vremena proteklog do događaja, izvršena je pomoću Cox-ovog regresijskog modela proporcionalnih rizika sa (zajedničkim) centrom i liječenjem kao kovarijablom; omjer se odnosi na omjer rizika.

§ Analiza vremena proteklog do događaja izvršena je pomoću Cox-ovog regresijskog modela proporcionalnih rizika sa (zajedničkim) centrom i liječenjem kao kovarijablom; omjer se odnosi na omjer rizika. Vrijeme (dani) za prvi kvartil bolesnika ne može se izračunati, jer je udio bolesnika sa teškom egzacerbacijom prenizak.

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

** Tiotropijum 18 mikrograma, prašak inhalata, odgovara 10 mikrograma tiotropijuma.

U poređenju sa salmeterolom, tiotropijum-bromid je produžio vrijeme do pojave prve egzacerbacije (187 dana naspram 145 dana), uz smanjenje rizika od 17% (omjer rizika, 0.83; 95% interval pouzdanosti [CI], 0.77 do 0.90; P<0.001). Tiotropijum-bromid je takođe produžio vrijeme do pojave prve teške (hospitalizirane) egzacerbacije (omjer rizika, 0.72; 95 % CI, 0.61 do 0.85; P<0.001).

Dugotrajna klinička ispitivanja (u trajanju duže od 1 do 4 godine)

U četverogodišnjem, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju na 5993 randomizirana bolesnika (3006 su primali placebo i 2987 su primali tiotropijum-bromid), poboljšanje FEV₁ kao rezultat primjene tiotropijum-bromida, u poređenju sa placebo, ostalo je konstantno tokom 4 godine. Veći procenat bolesnika završio je ≥ 45 mjeseci liječenja u tiotropijum-bromid grupi u poređenju sa placebo grupom (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 učestalosti smrti bila je 4.79 na 100 bolesnik-godina u placebo grupi u odnosu na 4.10 na 100 bolesnik-godina u tiotropijum-bromid grupi (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 neželjenim djelovanjima) za 19% (2.09 u odnosu na 1.68 slučajeva na 100 bolesnik-godina, relativan rizik (tiotropijum/placebo) = 0.81, 95 % CI = 0.65, 0.999).

Aktivno kontrolisano ispitivanje tiotropija

Dugotrajno, visoko rangirano randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolisano ispitivanje širokih razmjera sa periodom posmatranja do 3 godine, provedeno je radi poređenja djelotvornosti i sigurnosti tiotropijum-bromida, praška inhalata i tiotropij bromida, *soft mist* inhalatora (5694 bolesnika koji su primali tiotropijum-bromid, prašak inhalata; 5711 bolesnika koji su primali tiotropijum-bromid, *soft mist* inhalator).

Primarni ishodi bili su vrijeme do pojave prve egzacerbacije HOPB-a, vrijeme do smrtnosti svih uzroka i u podispitivanju (906 bolesnika) putem FEV₁ (neposredno prije doziranja).

Vrijeme do pojave prve egzacerbacije HOPB-a bilo je u brojčanom smislu slično tokom ispitivanja tiotropijum-bromida, praška inhalata i tiotropij bromida, *soft mist* inhalatora (omjer rizika (tiotropijum-bromid, prašak inhalata i tiotropij bromid, *soft mist* inhalator) 1.02 uz 95 % CI od 0.97 do 1.08). Srednji broj dana do pojave prve egzacerbacije HOPB-a bio je 719 dana za tiotropijum-bromid, prašak inhalata i 756 dana za tiotropijum-bromid, *soft mist* inhalator.

Bronhodilatacijski efekat tiotropijum-bromida, praška inhalata zadržan je tokom 120 sedmica i bio je sličan tiotropijum-bromidu, *soft mist* inhalatoru. Srednja razlika u minimalnom FEV₁ za tiotropij bromid, prašak inhalata u poređenju sa tiotropijum-bromidom, *soft mist* inhalatorom bila je 0,010 l (95% CI -0.018 do 0.038 l).

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

(tiotropijum-bromid, prašak inhalata/ tiotropijum-bromid, *soft mist* inhalator) 1.04 uz 95 % CI od 0.91 do 1.19).

Pedijatrijska populacija

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

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

– Opšti uvod

Tiotropijum-bromid je nehiralni kvarterni amonijev spoj, slabo topljiv u vodi. Primjenjuje se inhalacijom suhog praška. Uopšteno, kada se lijekovi primjenjuju inhalacijom, veći dio isporučene doze se odlaže u probavnom sistemu, a u manjoj mjeri u ciljnom organu, tj. plućima. Mnogi od farmakokinetičkih podataka navedenih ispod, dobijeni su pri dozama većim od preporučenih terapijskih doza.

– 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 tvari koja dopire do pluća. Apsolutna bioraspoloživost oralnih rastvora tiotropijuma iznosi 2-3 %. Maksimalne koncentracije tiotropijuma u plazmi izmjerene su 5-7 minuta nakon inhalacije.

U stanju dinamičke ravnoteže, najviša koncentracija tiotropijuma u plazmi kod bolesnika s HOPB-om, iznosila je 12.9 pg/ml i naglo je opadala prema višekompartmentnom farmakokinetičkom modelu. Najniža koncentracija u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže, bila je 1.71 pg/ml.

Sistemska izloženost nakon inhalacije praška tiotropijum-bromida, bila je slična tiotropijumu primijenjenom putem *soft mist* inhalatora.

Distribucija

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

Biotransformacija

Obim biotransformacije je mali, što potvrđuje nalaz da se 74% intravenski primijenjene doze kod zdravih mladih dobrovoljaca, izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku.

Ester tiotropijum-bromida neenzimski se cijepa u alkoholni (N-metilskopin) i kiselinski dio (ditienilglikolna kiselina), koji nemaju efekta na muskarinske receptore.

In vitro ispitivanja na mikrosomima i hepatocitima ljudske jetre, ukazuju da se jedan dio lijeka (<20 % intravenski primijenjene doze) metabolizira putem oksidacije ovisne o citohromu P450 (CYP), a 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, CYP2D6 i CYP3A4 sudjeluju u metaboličkom putu koji je odgovoran za eliminaciju manjeg dijela doze lijeka. Tiotropijum-bromid, čak i pri koncentracijama višim od terapijskih, ne inhibira CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A na mikrosomima ljudske jetre.

Eliminacija

Efektivno poluvrijeme eliminacije tiotropijuma varira između 27 i 45 sati kod bolesnika s HOPB-om. Nakon intravenske primjene kod zdravih mladih dobrovoljaca, ukupni klirens je iznosio 880 ml/min. Nakon intravenske primjene, tiotropijum se uglavnom izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku (74%). Nakon inhalacije suhog praška, kod bolesnika sa HOPB-om, do postizanja dinamičke ravnoteže mokraćom se izluči 7% (1,3 mikrograma) doze u nepromijenjenom obliku tokom 24 sata, a ostatak je većinom neapsorbovan lijek u crijevima koji se eliminiše fecesom. Bubrežni klirens tiotropijuma veći je od klirensa kreatinina, što ukazuje na izlučivanje urinom. Nakon dugotrajne inhalacijske primjene jedanput na dan kod bolesnika s HOPB-om, farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže postiže se do 7. dana bez dalje akumulacije lijeka.

Linearnost/nelinearnost

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

– Karakteristike bolesnika

Stariji bolesnici:

Kao kod svih lijekova koji se uglavnom izlučuju putem bubrega, bubrežni klirens tiotropijuma opada s poodmaklom dobi (od 365 ml/min kod bolesnika sa HOPB-om mladih od 65 godina do 271 ml/min kod bolesnika sa 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 sa oštećenom funkcijom bubrega:

Nakon inhalacijske primjene tiotropijuma jednom dnevno, do stanja dinamičke ravnoteže kod bolesnika sa HOPB-om, blago oštećenje bubrežne funkcije (CLCR 50-80 ml/min) rezultiralo je neznatno višim AUC_{0-6,ss} (između 1.8-30% višim) i sličnih C_{max,ss} vrijednosti, u poređenju sa bolesnicima sa normalnom bubrežnom funkcijom (CLCR > 80 ml/min).

Kod bolesnika sa HOPB-om koji imaju umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega (CLCR <50 ml/min), intravenska primjena tiotropijuma je dovela do udvostručenja ukupne izloženosti (82%-tno povećanje AUC_{0-4h} i 52 % viši C_{max}) u poređenju sa bolesnicima sa HOPB-om sa normalnom 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 uticaja na farmakokinetiku tiotropijuma. Tiotropijum se većinom izlučuje putem bubrega (74% kod zdravih mladih dobrovoljaca) i neenzimskim cijepanjem estera u farmakološki neaktivne metabolite.

Japanski bolesnici s HOPB-om:

U poređenju unakrsnog ispitivanja, srednje maksimalne koncentracije tiotropijuma u plazmi 10 minuta nakon doziranja u stanju dinamičke ravnoteže bile su 20% do 70% više u Japanaca u odnosu na bijelce sa HOPB-om nakon inhalacije tiotropija, ali nije bilo signala više stope smrtnosti ili kardijalnog rizika kod japanskih bolesnika u odnosu na bijelce. Nije dostupan dovoljan broj farmakokinetičkih podataka za druge etničke grupe ili rase.

Pedijatrijska populacija:

Vidjeti dio 4.2.

– Farmakokinetički/farmakodinamički odnos (i)

Ne postoji izravna povezanost između farmakokinetike i farmakodinamike.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mnogi efekti zapaženi u konvencionalnim ispitivanjima farmakološke sigurnosti, toksičnosti pri ponovljenim dozama i reproduktivne toksičnosti, mogu se objasniti antiholinergičkim svojstvima tiotropijum-bromida. Tipični simptomi zabilježeni kod životinja su bili smanjen unos hrane, inhibiran porast tjelesne težine, suhoća usta i nosa, smanjena lakrimacija i salivacija, midrijaza i ubrzana srčana frekvencija. Ostali relevantni efekti zabilježeni u studijama toksičnosti pri ponovljenim dozama su: blaga iritacija respiratornog sistema kod miševa i štakora koja se očituje kao rinitis i epitelijalne promjene nosne šupljine i grkljana, te prostatitis zajedno sa proteinskim nakupinama i kamencima u mokraćnom mjehuru štakora.

Štetni efekti na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj zabilježeni su samo nakon primjene toksičnih doza kod majke. Tiotropijum-bromid nije pokazao teratogeno djelovanje kod štakora ili kunića.

U ispitivanju opće reproduktivnosti i plodnosti na štakorima, nisu zabilježeni štetni efekti na plodnost ili parenje, bilo liječenih roditelja ili njihovih potomaka, pri bilo kojem doziranju.

Respiratorne (iritacija) i urogenitalne (prostatitis) promjene i reproduktivna toksičnost zabilježeni su pri lokalnim ili sistemskim izloženostima koje su bile 5 puta 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 (može sadržavati male količine proteina mlijeka)

HPMC kapsula

Brilliant blue FCF-FD&C Blue 1

Titanijum dioksid
Žuti željezo oksid
Hipromeloza

6.2. Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na sobnoj temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati kapsule.

Otvorene vrećice bi se trebale iskoristiti u roku od 29 dana, a nakon toga baciti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

BRONTIO 18 mcg prašak za inhaliranje, tvrda kapsula je pakovan u prozirne PVC/PVDC-Alu blistere. Jedan blister sadrži 10 kapsula koje su upakovane u aluminijske vrećice od po 3 blistera (30 kapsula). Jedna kartonska kutija sadrži 1 vrećicu (30 kapsula) i jednodozni uređaj za inhaliranje suhog praška i uputstvo za pacijenta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka, ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima o odlaganju otpada.

6.7 . Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1
34303 Küçükçekmece/İSTANBUL
Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Deva Holding A.Ş.
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi,
Karaağaç Mah. Atatürk Cad., No: 32
Kapaklı/Tekirdağ
Turska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Unifarm d.o.o. Lukavac
Bistarac, Novo Naselje bb,
75 300 Lukavac
Bosna i Hercegovina
Tel: + 387 35 369 880
Fax: + 387 35 369 875
www.unifarm.ba

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-7682/19 od 04.11.2020.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April 2022.