

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

TIOSAL 10 mikrograma, prašak za inhaliranje, podijeljeni

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna blister traka sa jediničnom dozom sadrži 16 mikrograma tiotropij bromid monohidrata što odgovara 13 mikrograma tiotropija.

Isporučena doza (doza koja izlazi iz usnika Elpenhalera) je 10 mikrograma tiotropija.

Pomoćne supstance sa poznatim efektom:

Jedna blister traka sa jediničnom dozom sadrži 11,86 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za potpunu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhaliranje, podijeljeni.

Bijeli prašak za inhaliranje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Lijek je namijenjen isključivo za inhalacijsku primjenu.

Preporučena doza tiotropij bromida je inhalacija sadržaja jedne blister trake jedanput dnevno, uvijek u isto vrijeme, a primjenjuje se pomoću Elpenhaler uređaja.

Preporučena doza se ne smije prekoračiti.

Tiotropij blister trake su namijenjene isključivo za inhaliranje, a ne za oralnu primjenu.

Tiotropij blister trake se ne smiju progutati.

Tiotropij se smije primjenjivati isključivo pomoću Elpenhaler uređaja za inhaliranje.

Elpenhaler uređaj treba držati unutar vrećice kako bi se zaštitio od vlage i treba je ukloniti neposredno prije prve upotrebe.

##### Posebne grupe bolesnika

Stariji bolesnici mogu primjenjivati tiotropij u preporučenoj dozi.

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

#### Pedijatrijska populacija

##### *HOPB*

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

##### *Cistična fibroza*

Sigurnost i djelotvornost tiotropija kod djece i adolescenata nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

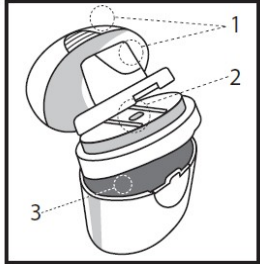
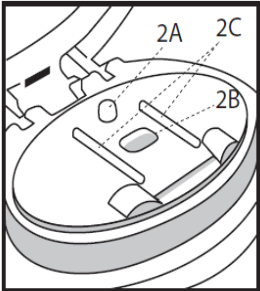
#### Način primjene

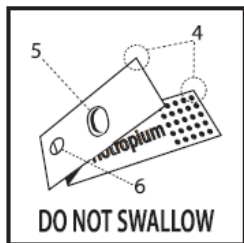
U cilju osiguranja ispravne primjene lijeka, potrebno je da ljekar ili drugi zdravstveni radnik pokaže bolesniku kako se koristi inhalator.

#### Upute za upotrebu i rukovanje Elpenhaler® uređajem

Elpenhaler® je uređaj za udisanje doze praška za inhaliranje.

Svaka doza se čuva u blisteru posebno dizajnirane blister trake za pojedinačnu dozu.

	<p>Elpenhaler® (uređaj za inhaliranje) se sastoji od 3 dijela:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Usnik i njegov zaštitni poklopac (1)</li><li>- Površina (2) na koju se stavlja blister traka (površina koja nosi lijek)</li><li>- Odjeljak za čuvanje (3) u kojem se nalaze blister trake</li></ul> <p>Tri dijela su međusobno povezana i mogu se zasebno otvoriti.</p>
	<p>Potporna površina koja nosi lijek sadrži:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pričvrсну tačku (2A) na koju se postavlja blister traka</li><li>- Udubinu (2B) za blister trake</li><li>- Dvije vodilice (2C) koje čvrsto drže blister traku u ispravnom položaju na potpornoj površini</li></ul>

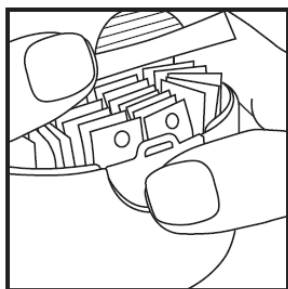


Blister traka sadrži:

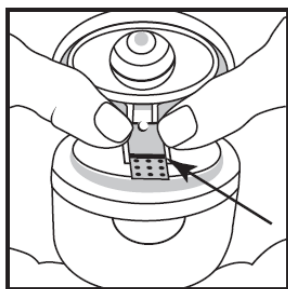
- Dva aluminijska sloja (4)
- Jedan blister (5) koji sadrži lijek
- Rupu (6)

## Upotreba Elpenhaler® uređaja

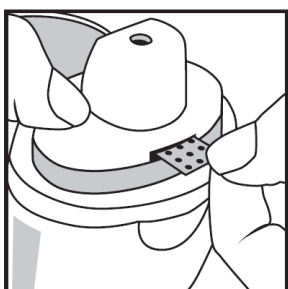
### A. Priprema uređaja



- Otvorite odjeljak za čuvanje pritiskom kao na slici, uzmite traku i ponovo zatvorite odjeljak za čuvanje.



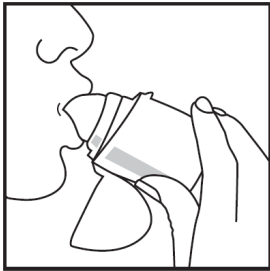
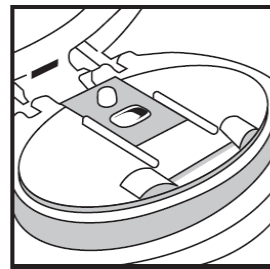
- Potpuno otkrijte usnik laganim pritiskom na područje s prugama.
- Otključajte usnik i gurnite prema nazad da biste otkrili potpurnu površinu za lijek.
- Uzmite blister traku s njenom sjajnom površinom prema gore tako da se vidi plava linija, kao što je pokazano strelicom na slici. Označena površina trake treba biti okrenuta prema dole.
- Postavite rupu trake na pričvršnu tačku na potpurnoj površini. Laganim pritiskom provjerite je li traka pričvršćena za pričvršnu tačku.
- Blister trake će stati u udubinu potpurne površine, a vodilice će držati traku u ispravnom položaju.



- Zatvorite usnik, vodoravno povucite reljefni izbočeni kraj trake tako da se odvoji i bacite ga.
- Doza je sada spremna za udisanje.

### B. Udisanje doze lijeka

Držite uređaj dalje od usta. Izdahnite do kraja. Pazite da ne izdišete na usnik uređaja. Prinesite uređaj za inhaliranje (Elpenhaler®) ustima i postavite usne čvrsto oko usnika.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Udahnite sporo i duboko na usta (ne na nos) dok vam se pluća ne ispune.</li> <li>- Zadržite dah oko 5 sekundi ili koliko god možete te u istom trenutku izvadite uređaj iz usta.</li> <li>- Izdahnite i nastavite normalno disati.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Otvorite usnik.</li> <li>- Primijetiti ćete da ste udahnuli sav prašak i da je blister trake prazan.</li> <li>- Odstranite praznu traku i nastavite s korakom C.</li> </ul>
<p><b>C. Čišćenje uređaja</b></p>	
<p>Nakon svake upotrebe usnik i potporna površinu obrišite suhom tkaninom ili suhom papirnom maramicom. Ne koristite vodu za čišćenje uređaja. Zatvorite usnik i stavite zaštitni poklopac.</p>	

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1 ili na atropin ili njegove derivate, npr. ipratropij ili oksitropij.

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

Tiotropij bromid, kao bronhodilatator koji se primjenjuje jednom dnevno za održavanje bronhodilatacije, ne smije se koristiti za početno liječenje akutnih epizoda bronhospazma, tj. za hitno olakšavanje simptoma (*eng. rescue therapy*).

Nakon primjene tiotropij bromid praška za inhaliranje mogu se javiti trenutne reakcije preosjetljivosti.

Zbog svoje antiholinergičke aktivnosti, tiotropij bromid se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s glaukomom uskog ugla, hiperplazijom prostate ili opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura (vidjeti dio 4.8).

Lijekovi za inhalacionu primjenu mogu izazvati inhalacijom uzrokovan bronhospazam.

Tiotropij se mora 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 lijeka u terapiji u protekloj godini; bili hospitalizovani zbog zatajenja srca (prema NYHA klasifikaciji klasa III ili IV) unutar posljednje godine. Navedeni bolesnici su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja, a na spomenuta stanja može uticati antiholinergički mehanizam djelovanja.

Budući da koncentracija lijeka u plazmi raste sa smanjenjem bubrežne funkcije, kod bolesnika s

umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 50$  ml/min) tiotropij bromid se smije 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 rezultirati precipitacijom ili pogoršanjem glaukoma uskog ugla, bolovima ili smetnjama u očima, privremenim zamućenjem vida, nastajanjem svjetlosnih oreola ili obojenih senzacija s crvenilom očiju zbog edema rožnice i kongestije spojnice. Ukoliko se razvije bilo koja kombinacija ovih očnih simptoma, bolesnik treba prestati koristiti tiotropij bromid i odmah se obratiti ljekaru specijalisti.

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

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

Tiosal sadrži 11,86 mg laktoze (u obliku monohidrata). Ova količina obično ne uzrokuje probleme kod bolesnika koji ne podnose laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze” ili glukozagalaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Pomoćna supstanca laktoza monohidrat može sadržavati male količine mliječnih proteina koji mogu izazvati alergijske reakcije.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Premda se interakcije s drugim lijekovima nisu posebno ispitivale, tiotropij bromid, prašak za inhaliranje, 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  $\beta$ -agonista (LABA) ili inhalacijskih kortikosteroida (ICS) mijenja izloženost tiotropiju.

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

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Dostupan je vrlo ograničen broj podataka vezan uz primjenu tiotropija kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte na reproduktivnu toksičnost pri klinički značajnim dozama (vidjeti dio 5.3). Preporučuje se, kao mjera opreza, izbjegavati primjenu lijeka Tiosal tokom trudnoće.

##### Dojenje

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

##### Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o plodnosti za tiotropij. Nekliničko ispitivanje provedeno s tiotropijem nije ukazalo na štetne efekte na plodnost (vidjeti dio 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 omaglice, zamagljenog vida ili glavobolje može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### 4.8. Nuspojave

##### Pregled profila sigurnosti

Mnoge od navedenih nuspojava mogu se pripisati antiholinergičkim karakteristikama tiotropija.

##### Tabelarni pregled nuspojava

Učestalost niže navedenih nuspojava temelji se na gruboj procjeni stopa incidence nuspojava (tj. događaja koji se pripisuju tiotropiju) zabilježenih u grupi bolesnika na tiotropiju (9647 bolesnika) iz 28 objedinjenih placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja s periodom liječenja u trajanju od četiri sedmice do četiri godine.

Učestalost se definiše pomoću sljedećih kategorija:

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

Klasifikacija organskih sistema/Uobičajeni MedDRA naziv	Učestalost
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Dehidracija	Nepoznato
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Poremećaji okusa	Manje često
Nesanica	Rijetko
<b>Poremećaji oka</b>	
Zamagljen vid	Manje često
Glaukom	Rijetko
Povišen intraokularni pritisak	Rijetko
<b>Srčani poremećaji</b>	
Fibrilacija atrijske	Manje često
Supraventrikularna tahikardija	Rijetko
Tahikardija	Rijetko
Palpitacije	Rijetko
<b>Poremećaji disajnog sistema, toraksa i medijastinuma</b>	
Faringitis	Manje često
Disfonija	Manje često
Kašalj	Manje često
Bronhospazam	Rijetko
Epistaksa	Rijetko
Laringitis	Rijetko
Sinusitis	Rijetko
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>	
Suhoća usta	Često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Manje često
Konstipacija	Manje često
Orofaringealna kandidijaza	Manje često
Intestinalna opstrukcija, uključujući paralitički ileus	Rijetko
Gingivitis	Rijetko
Glositis	Rijetko
Disfagija	Rijetko

Stomatitis	Rijetko
Mučnina	Rijetko
Zubni karijes	Nepoznato
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva, poremećaji imunološkog sistema</b>	
Osip	Manje često
Urtikarija	Rijetko
Pruritus	Rijetko
Preosjetljivost (uključujući i trenutne reakcije)	Rijetko
Angioedem	Rijetko
Anafilaktička reakcija	Nepoznato
Infekcija kože, ulkus kože	Nepoznato
Suhoća kože	Nepoznato
<b>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</b>	
Oticanje zglobova	Nepoznato
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>	
Disurija	Manje često
Retencija mokraće	Manje često
Infekcija mokraćnog sistema	Rijetko

#### Opis odabranih nuspojava

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, najčešće zabilježene nuspojave bile su antiholinergičke nuspojave kao što je suhoća usta koja se pojavila kod oko 4% bolesnika.

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

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

#### Ostale posebne populacije bolesnika

Porast antiholinergičkih efekata se može pojaviti sa starenjem.

#### Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijeka

Prijavljivanje sumnje na nuspojave 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 nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu nuspojava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojavu 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 nuspojave. Nadalje, nakon

sedmodnevne primjene tiotropij bromida u dozi od najviše 170 mikrograma kod zdravih dobrovoljaca nisu zapažene značajnije nuspojave osim suhoće usta. Nakon višekratne primjene maksimalne dnevne doze od 43 mikrograma tiotropij bromida tokom četiri sedmice kod bolesnika s HOPB-om nisu zabilježene značajne nuspojave.

Akutno trovanje nenamjernim gutanjem tiotropij bromid praška nije vjerovatno zbog niske oralne bioraspoloživosti.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ostali lijekovi za liječenje opstruktivnih plućnih bolesti, inhalacioni, antiholinergici

ATC klasifikacija: R03BB04

#### Mehanizam djelovanja

Tiotropij bromid je dugodjelujući specifični antagonist muskarinskih receptora, koji se još u kliničkoj medicini često naziva i antiholinergik. Vežući se za muskarinske receptore bronhijalne glatke muskulature, tiotropij bromid inhibira holinergičke (bronhokonstriksijske) efekte 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. Efekat je o dozi ovisan 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 topikalno (bronho-) selektivan nakon primjene putem inhalacije i ima zadovoljavajuću terapijsku širinu prije mogućnosti pojave sistemskih antiholinergičkih efekata.

#### Farmakodinamički efekti

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

#### *Elektrofiziologija srca*

U posebno dizajniranom ispitivanju QT intervala, koje je uključivalo 53 zdrava dobrovoljca, primjenjivane doze tiotropij bromida od 18 mcg i 54 mcg (tj. tri puta više od terapijskih doza) tokom 12 dana nisu značajno produžile QT intervale u EKG-u.

#### Klinička efikasnost i sigurnost

Tokom kliničkog razvoja lijeka provedena su četiri jednogodišnja i dva šestomjesečna randomizirana dvostruko slijepa klinička ispitivanja, kojima je obuhvaćeno 2663 bolesnika (od toga je 1308 liječeno tiotropij bromidom). Jednogodišnji program se sastojao od dva placebo kontrolisana ispitivanja i dva ispitivanja s aktivnom kontrolom (ipratropij). Dva šestomjesečna ispitivanja su bila kontrolisana i placebo i salmeterolom. Ta ispitivanja su uključila funkciju pluća i kao mjere zdravstvenog ishoda dispneu, egzacerbacije i kvalitetu života povezanu sa zdravljem.

#### *Plućna funkcija*

Tiotropij bromid, primjenjivan jedanput dnevno, značajno je poboljšao plućnu funkciju (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi, FEV1 i forsirani vitalni kapacitet, FVC), i to unutar 30 minuta nakon primjene prve doze, u trajanju od 24 sata. Farmakodinamsko stabilno stanje uspostavljeno je unutar jedne sedmice, a kod većine bolesnika bronhodilatacija je zabilježena do trećeg dana. Svakodnevno bilježenje PEFR-a (eng. *peak expiratory flow rate*) od strane bolesnika je pokazalo da je

tiotropij bromid značajno povećao jutarnji i večernji maksimalni ekspiratorni protok zraka (PEFR). Bronhodilatacijski efekat tiotropij bromida održao se tokom jednogodišnjeg liječenja bez razvoja tolerancije.

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

#### Klinička ispitivanja (u trajanju do 12 mjeseci)

##### *Dispnea, podnošenje napora*

Tiotropij bromid je značajno poboljšao dispneu (ocijenjeno pomoću „Transition Dyspnoea” indeksa). Ovo poboljšanje je održano tokom perioda liječenja.

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

##### *Kvalitet života povezan sa zdravljem*

U 9-mjesečnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju na 492 bolesnika, tiotropij bromid je poboljšao kvalitet života povezan sa zdravljem prema dobivenom ukupnom rezultatu putem upitnika pod nazivom *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Udio bolesnika liječenih tiotropij bromidom kod kojih je došlo do značajnog poboljšanja ukupnog rezultata SGRQ upitnika (tj. > 4 jedinice) bio je 10,9% veći u poređenju s placebo (59,1% u grupi na tiotropij bromidu 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 u 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.

##### *Egzacerbacije HOPB-a*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju koje je uključivalo 1829 bolesnika s umjerenim do vrlo teškim HOPB-om, tiotropij bromid statistički je značajno smanjio broj bolesnika koji su imali egzacerbacije HOPB-a (32,2% na 27,8%) te je statistički značajno smanjio udio egzacerbacija za 19% (1,05 na 0,85 događaja po bolesnik-godini izloženosti). Nadalje, 7,0% bolesnika u grupi na tiotropij bromidu i 9,5% bolesnika u grupi na placebo bili su hospitalizovani zbog egzacerbacija HOPB-a (p=0,056). Broj hospitalizacija zbog HOPB-a je smanjen za 30% (0,25 na 0,18 događaja po bolesnik-godini izloženosti).

Jednogodišnje randomizirano, dvostruko-slijepo, dvostruko skriveno ispitivanje u paralelnim grupama poredilo je efekat liječenja s 18 mikrograma tiotropij bromida jedanput dnevno s efektom 50 mikrograma salmeterola HFA pMDI dvaput dnevno na incidencu umjerenih i teških egzacerbacija kod 7376 bolesnika s HOPB-om i anamnezom egzacerbacija u protekloj godini.

Tabela 1: Pregled ishoda povezanih s egzacerbacijama

Ishod	Tiotropij 18 mikrograma	Salmeterol 50 mikrograma (HFA pMDI)	Omjer (95% CI)	p-vrijednost
	N = 3707	N = 3669		

Vrijeme [dani] do prve egzacerbacije <sup>†</sup>	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	< 0,001
Vrijeme do prve teške (hospitalizovane) egzacerbacije <sup>§</sup>	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	< 0,001
Bolesnici s $\geq 1$ egzacerbacijom, n (%) <sup>*</sup>	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	< 0,001
Bolesnici s $\geq 1$ teškom (hospitalizovanom) egzacerbacijom, n (%) <sup>*</sup>	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	< 0,001

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

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

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

U poređenju sa salmeterolom, tiotropij 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;  $p < 0,001$ ). Tiotropij 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 4-godišnjem, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju na 5993 randomiziranih bolesnika (3006 na placebo i 2987 na tiotropiju), poboljšanje FEV1 kao rezultat primjene tiotropija, u poređenju s placebo, ostalo je održano tokom 4 godine. Veći udio bolesnika je završio  $\geq 45$  mjeseca liječenja u grupi na tiotropiju u poređenju sa grupom na placebo (63,8% u odnosu na 55,4%,  $p < 0,001$ ). Godišnja stopa pada FEV1, u poređenju s placebo, bila je slična između tiotropija i placeba. Tokom liječenja došlo je do smanjenja rizika od smrti za 16%. Stopa incidence smrti bila je 4,79 na 100 bolesnik-godina u grupi na placebo u odnosu na 4,10 na 100 bolesnik-godina u grupi na tiotropiju (omjer rizika (tiotropij/placebo) = 0,84, 95% CI = 0,73, 0,97). Liječenje tiotropijem je smanjilo rizik od respiratornog zatajenja (što je zabilježeno u izvještajima 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 periodom posmatranja do 3 godine provedeno je radi poređenja efikasnosti i sigurnosti tiotropij bromid praška za inhaliranje i tiotropij bromid rastvora za inhaliranje (5694 bolesnika je primjenjivalo tiotropij bromid prašak za inhaliranje; 5711 bolesnika je primjenjivalo tiotropij bromid rastvor za inhaliranje). Primarni ishodi bili su vrijeme do prve egzacerbacije HOPB-a, vrijeme do smrtnosti svih uzroka te u podispitivanju (906 bolesnika) FEV1 pri kraju doznog intervala (neposredno prije doziranja).

Vrijeme do prve egzacerbacije HOPB-a bilo je u brojčanom smislu slično tokom ispitivanja sa tiotropij bromid praškom za inhaliranje i tiotropij bromid rastvorom za inhaliranje (omjer rizika (tiotropij bromid prašak za inhaliranje/tiotropij bromid rastvor za inhaliranje) 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 za inhaliranje i 756 dana za tiotropij bromid rastvor za inhaliranje.

Bronhodilatacijski efekat tiotropij bromid praška za inhaliranje zadržan je tokom 120 sedmica te je bio sličan tiotropij bromid rastvoru za inhaliranje. Prosječna razlika u minimalnom FEV1 (pri kraju doznog intervala) za tiotropij bromid prašak za inhaliranje u poređenju sa tiotropij bromid rastvorom za inhaliranje bila je 0,010 L (95% CI - 0,018 do 0,038 L).

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

#### Pedijatrijska populacija

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

### **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

#### a) Opšti uvod

Tiotropij bromid je nehiralni kvarterni amonijev spoj slabo rastvorljiv u vodi. Primjenjuje se inhalacijom suhog praška. Općenito, kada se lijekovi primjenjuju inhalacijom, veći dio primijenjene doze odlaže se u probavnom sistemu, a u manjoj mjeri u ciljnom organu, u 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 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 kod bolesnika s 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. Sistemska izloženost nakon inhalacije tiotropij praška za inhaliranje bila je slična tiotropij rastvoru za inhaliranje.

*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 ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u značajnom obimu.

*Biotransformacija:* Obim biotransformacije tiotropija je mali što potvrđuje nalaz da se 74% intravenski primijenjene doze kod zdravih mladih dobrovoljaca izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Ester tiotropij bromida se neenzimski cijepa u alkoholni (N-metilskopin) i kiselinski dio (ditienuilglikolna kiselina) koji nemaju efekta na muskarinske receptore. *In vitro* testovi na mikrozomima jetre i hepatocitima kod ljudi pokazuju da se jedan dio lijeka (< 20% intravenski primijenjene doze) metabolizira posredstvom citohroma P450 (CYP), pri čemu oksidacijom i kasnije glutationskom konjugacijom nastaje niz metabolita II faze.

*In vitro* testovi na jetrenim mikrozomima pokazuju da enzimski put može biti inhibiran CYP 2D6 (i 3A4) inhibitorima, kinidinom, ketokonazolom i gestodenom. Stoga CYP 2D6 i 3A4 učestvuju u metaboličkim procesima koji su odgovorni za izlučivanje manjeg dijela doze lijeka. Tiotropij 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:* Efektivno poluvrijeme eliminacije tiotropija varira između 27 - 45 sati kod bolesnika s HOPB-om. Nakon intravenske primjene kod zdravih mladih dobrovoljaca ukupni klirens je 880 ml/min. Nakon intravenske primjene tiotropij se uglavnom izlučuje nepromijenjen u mokraći (74%). Nakon inhalacije suhog praška kod bolesnika s HOPB-om do stanja dinamičke ravnoteže mokraćom se izluči 7% (1,3 µg) doze u nepromijenjenom obliku tokom 24 sata, a ostatak se ne apsorbuje, 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 kod bolesnika s HOPB-om, farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže postiže se do 7. dana bez dalje akumulacije lijeka.

*Linearnost/nelinearnost:* U terapijskoj širini farmakokinetika tiotropija je linearna, bez obzira na njegovu formulaciju.

#### c) Posebne populacije bolesnika

*Stariji bolesnici:* Kao kod svih lijekova koji se uglavnom izlučuju putem bubrega, bubrežni klirens tiotropija opada tokom starenja (od 365 ml/min kod bolesnika s HOPB-om mladih od 65 godina do 271 ml/min kod bolesnika s HOPB-om u dobi od 65 godina i starijih). Ovo nije rezultiralo odgovarajućim povećanjem  $AUC_{0-6,ss}$  ili  $C_{max,ss}$  vrijednosti.

*Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega:* Nakon jednokratnih dnevnih inhalacijskih primjena tiotropija do stanja dinamičke ravnoteže kod bolesnika s HOPB-om, blago oštećena bubrežna funkcija ( $CL_{CR}$  50 - 80 ml/min) rezultirala je neznatno višim  $AUC_{0-6,ss}$  (između 1,8 - 30% višim) i sličnim  $C_{max,ss}$  vrijednostima u poređenju 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 rezultirala je dvostrukom ukupnom izloženosti (82% 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 uticaja 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 unakrsnog ispitivanja, prosječne vršne koncentracije tiotropija u plazmi 10 minuta nakon doziranja pri stanju dinamičke ravnoteže bile su 20% do 70% više kod Japanaca u poređenju s bijelcima koji pate od HOPB-a nakon inhalacije tiotropija, ali nije bilo signala više stope smrtnosti ili kardijalnog rizika kod japanskih bolesnika u poređenju s bjelačkom populacijom bolesnika. Nije dostupan dovoljan broj farmakokinetičkih podataka za druge etnicitete ili rase.

*Pedijatrijski bolesnici:* vidjeti dio 4.2.

#### d) Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Ne postoji direktna povezanost između farmakokinetike i farmakodinamike tiotropij bromida.

### 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 karakteristikama tiotropij bromida. Tipični simptomi zabilježeni kod životinja bili su smanjen unos hrane, usporen porast tjelesne mase, suhoća usta i nosa, reducirana lakrimacija i salivacija, midrijaza i ubrzana srčana frekvencija. Ostali relevantni efekti zabilježeni u studijama toksičnosti pri ponovljenim dozama su: blaga nadraženosť respiratornog sistema kod miševa i štakora koja se očituje kao rinitis i epitelne promjene u nosnoj šupljini i grkljanu te prostatitis s proteinskim nakupinama i kamencima u mokraćnom mjehuru štakora.

Štetni efekti na tok trudnoće, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj zabilježeni su samo nakon primjene doza toksičnih za majku. Tiotropij bromid nije pokazao teratogeno djelovanje kod štakora i kunića. U ispitivanju opće reproduktivnosti i plodnosti na štakorima nisu se pokazali štetni efekti na plodnost ili parenje, bilo liječenih roditelja ili njihovih potomaka u bilo kojoj dozi.

Respiratorne (nadraženosť) i urogenitalne (prostatitis) promjene te toksični efekti na reproduktivne procese zabilježeni su samo pri lokalnim i sistemskim dozama koje su bile više nego peterostruko veće od terapijskih. U ispitivanjima genotoksičnosti i kancerogenosti nisu otkrivene posebne opasnosti za ljude.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat (koja može sadržavati male količine mliječnih proteina).

### 6.2. Inkompatibilnosti

Ne postoje.

### 6.3. Rok trajanja

2 godine

Nakon prvog otvaranja aluminijske vrećice, iskoristiti u roku od 60 dana.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage. Nakon prvog otvaranja aluminijske vrećice, iskoristiti u roku od 60 dana čuvano na temperaturi ispod 25°C. Zapisati datum prvog otvaranja vrećice na naljepnici koja se nalazi na vrećici. Naljepnicu staviti na donji dio uređaja.

Baciti aluminijsku vrećicu i desikant vrećicu.

### 6.5. Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Bijeli plastični uređaj za inhaliranje (Elpenhaler). Pretinac uređaja i površina za držanje lijeka izrađeni su od ABS-a (akrilonitril butadien stiren). Usnik i odjeljak za čuvanje su napravljeni od polipropilena. Poklopac za usnik je napravljen od MABS-a (metilmetakrilat akrilonitril butadien stiren).

Elpenhaler uređaj sadrži 30 pojedinačnih doza, papir/PET/aluminij-PVC/aluminij/OPA blister traka, upakovan je u PET/ALU/PE vrećicu zajedno sa desikant vrećicom. PET/ALU/PE vrećica je upakovana u kartonsku kutiju, sa uputstvom za pacijenta.

Pakovanje 30 doza.

Desikant vrećicu koja se nalazi u PET/ALU/PE vrećici treba baciti nakon prvog otvaranja. Ne smije se progutati niti udisati.

Trake za jediničnu dozu koje se nalaze unutar Elpenhalera treba koristiti samo sa određenim uređajem, unutar odgovarajućeg roka trajanja.

#### **6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Svaki neupotrijebljeni proizvod ili otpadni materijal odlaže se u skladu sa lokalnim propisima.

#### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

### **7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

*Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)*

Elpen Pharmaceutical Co. Inc.  
Marathonos Ave. 95  
19009 Pikermi Attiki  
Grčka

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

Elpen Pharmaceutical Co. Inc.  
Marathonos Ave. 95  
19009 Pikermi Attiki  
Grčka

*Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet*

Amsal Pharmaceuticals d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 38  
71320 Vogošća  
Bosna i Hercegovina

### **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

TIOSAL, 10 mikrograma, prašak za inhaliranje, podijeljeni: 04-07.3-1-206/24 od 30.01.2025. godine

### **9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

30.01.2025. godine