

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Braltus 10 mikrogramov na dostavljen odmerek, prašek za inhaliranje, trde kapsule

2. KVALITATIVNA IN KVANTITATIVNA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 16 mikrogramov tiotropijevega bromida, kar ustreza 13 mikrogramom tiotropija. Dostavljen odmerek (odmerek, ki ga bolnik vdihne iz ustnika vdihovalnika Zonda) je 10 mikrogramov tiotropija na kapsulo.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 18 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, trda kapsula

Brezbarvne in prosojne kapsule, velikosti 3, ki vsebujejo bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Braltus je indicirano za vzdrževalno bronhodilatacijsko zdravljenje, ki zmanjša simptome pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

Zdravilo Braltus je indicirano za uporabo pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pot uporabe: za inhaliranje

Priporočeni odmerek

Odrasli, stari 18 let in več:

Inhalacija vsebine **ene** kapsule, enkrat dnevno z vdihovalnikom Zonda.

Inhalacija mora biti vsak dan ob istem času.

Priporočenega odmerka ne smemo preseči.

Dostavljen odmerek ene kapsule (10 mikrogramov) zadostuje in je standardni odmerek za zdravljenje z zdravilom Braltus.

Kapsule zdravila Braltus so le za inhalacijo; ne sme se jih pogoltniti.

Kapsule zdravila Braltus sme bolnik inhalirati le z vdihovalnikom Zonda.

Posebne skupine bolnikov

Starejše bolnike smemo zdraviti s priporočenim odmerkom tiotropijevega bromida.

S priporočenim odmerkom tiotropijevega bromida smemo zdraviti tudi bolnike z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina > 50 ml/min). Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2.

S priporočenim odmerkom tiotropijevega bromida smemo zdraviti tudi bolnike z jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravila Braltus se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let. Varnost in učinkovitost še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Uporaba tiotropijevega bromida ni primerna pri pediatrični populaciji za indikacijo KOPB.

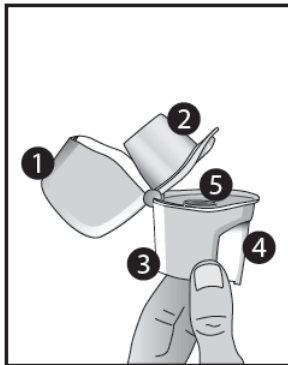
Učinkovitost in varnost tiotropijevega bromida pri cistični fibrozi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe/navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Da bi zagotovil pravilno uporabo zdravila, mora zdravnik ali kateri drugi zdravstveni delavec bolniku pokazati, kako naj uporablja vdihovalnik.

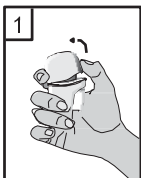
Vdihovalnik Zonda je oblikovan posebej za kapsule zdravila Braltus; bolniki z njim ne smejo inhalirati drugih zdravil. Kapsule zdravila Braltus se lahko inhalirajo le z uporabo vdihovalnika Zonda. Bolniki ne smejo uporabljati drugih vdihovalnikov za inhaliranje kapsul zdravila Braltus. Bolniku svetujte, naj pazljivo sledi navodilom v navodilu za uporabo. Bolniku pokažite dodatne slike na notranji strani pokrova škatle, ki ponazarjajo pravilen način vstavljanja kapsule v vdihovalnik. **Da bi se izognili tveganju zadušitve, bolnika poučite, naj NIKOLI ne vstavi kapsule neposredno v ustnik.**

Vdihovalnik Zonda se mora uporabljati samo s plastenko kapsul, ki bo priložena bodisi v istem pakiranju kot vdihovalnik bodisi v povezanem pakiranju, v katerem je vdihovalnik pakiran v ločeni škatli. Vdihovalnika ne uporabljajte ponovno z naslednjo plastenko kapsul. Vdihovalnik Zonda morate zavreči po 30 uporabah (po 15 uporabah, če se uporablja skupaj s pakiranjem po 15 kapsul).

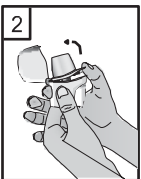


1. pokrovček
2. ustnik
3. osnova
4. prebodni gumb
5. osrednja komora

1. Povlecite pokrovček navzgor.

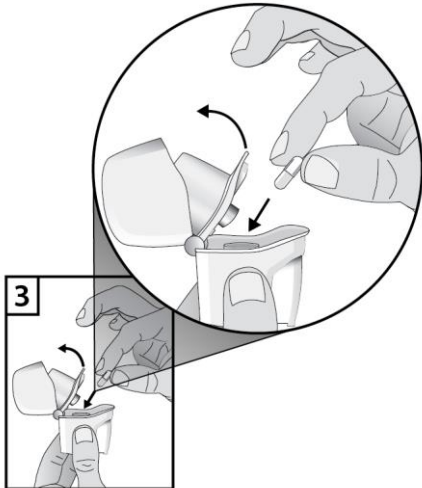


2. Trdno držite osnovo vdihovalnika in odprite ustnik, tako da ga povlečete navzgor, v smeri puščice.

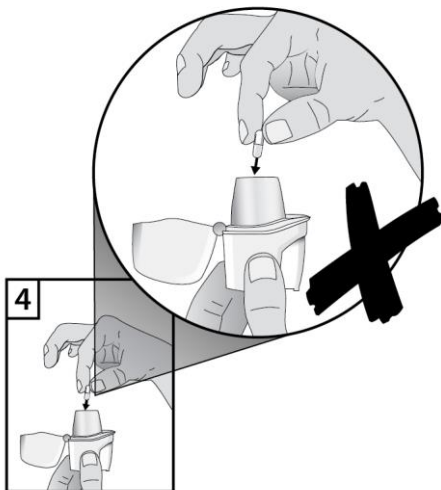


3. Tik preden uporabite zdravilo, vzemite kapsulo zdravila Braltus iz plastenke in plastenko tesno zaprite. Vstavite eno kapsulo v osrednjo komoro v osnovi vdihovalnika. Kapsule **ne** shranjujte v

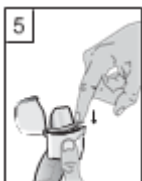
vdihovalniku Zonda.



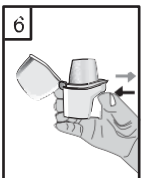
4. Da bi se izognili tveganju zadužitve, **NIKOLI** ne vstavite kapsule neposredno v ustnik.



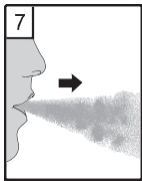
5 Ustnik tesno zaprite, da se slišno zaskoči, pokrovček pa pustite odprt.



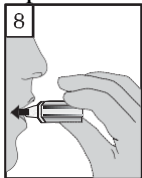
6. Vdihovalnik primite tako, da bo ustnik obrnjen navzgor in samo enkrat do konca pritisnite prebodni gumb in ga spustite. Prebodni gumb pri tem preluknja kapsulo in omogoči, da bo zdravilo sproščeno, ko bolnik vdihne.



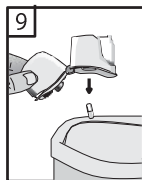
7. Izdihnite zrak, kolikor morete. Pomembno je, da ne izdihnate v ustnik. Ves čas se izogibajte dihanju v ustnik.



8. Vstavite ustnik v usta in držite glavo v pokončnem položaju. Z ustnicami tesno objemite ustnik in počasi ter globoko vdihnite, da boste slišali ali čutili tresenje kapsule znotraj osrednje komore. Zadržite dih, kolikor brez težav zmorete, in istočasno vdihovalnik vzemite iz ust. Nato normalno zadihajte. Še enkrat ponovite postopek po navodilih v točkah 7 in 8, tako da boste kapsulo popolnoma izpraznili.



9. Po uporabi ponovno odprite ustnik in iztresite prazno kapsulo. Ustnik in pokrovček zaprite in shranite vdihovalnik Zonda.



Kapsule zdravila Braltus vsebujejo le majhno količino praška, tako da so le delno napolnjene.

Bolnik lahko po uporabi, če je potrebno, obriše ustnik vdihovalnika Zonda s suho krpo ali robčkom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino tiotropijev bromid, atropin ali njegove derivate, npr. ipratropij ali oksitropij ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, vključno z laktozo monohidrat, ki vsebuje mlečne beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tiotropijev bromid je bronhodilatator za vzdrževalno zdravljenje z enim odmerkom na dan in ga ne smemo uporabljati za začetno zdravljenje akutnih epizod bronhospazma tj. kot reševalno zdravilo.

Po dajanju tiotropijevega bromida v obliki praška za inhaliranje se lahko pojavijo takojšnje preobčutljivostne reakcije.

V skladu z njegovim antiholinergičnim delovanjem, je treba tiotropijev bromid previdno uporabljati pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja, hiperplazijo prostate ali zaporo vratu sečnega mehurja (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri drugih zdravilih za inhaliranje se lahko po odmerjanju pojavi paradoksn bronhospazem s povečanim piskanjem in zasoplostjo. Paradoksn bronhospazem se odzove na hitro delujoče bronhodilatatorje in se mora zdraviti takoj. Zdravilo Braltus se mora nemudoma prenehati dajati, bolnika je treba oceniti in uvesti alternativno terapijo, če je potrebno.

Tiotropij je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so imeli nedavno, pred manj kot 6 meseci, miokardni infarkt; v preteklem letu nestabilno ali življenjsko nevarno srčno aritmijo ali srčno aritmijo, pri kateri sta bili potrebni intervencija ali sprememba zdravljenja z zdravili; ali so se v preteklem letu zdravili v bolnišnici zaradi srčnega popuščanja (funkcijski razred III ali IV po NYHA). Takšni bolniki

so bili izključeni iz kliničnih preskušanj, na naštetih stanja pa lahko vpliva antiholinergično delovanje zdravila.

Ker se pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) raven tiotropijevega bromida v plazmi zaradi zmanjšane ledvične funkcije poveča, ga smemo pri njih uporabiti samo, kadar je pričakovana korist zdravljenja večja od morebitnega tveganja. Z dolgotrajno uporabo pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni izkušenj (glejte poglavje 5.2).

Bolnike je treba opozoriti, naj pazijo, da ne bi zdravila v prašku zanesli v oči. Poučiti jih je treba, da bi lahko prašek v očeh povzročil ali poslabšal glavkom zaprtega zakotja, očesno bolečino ali neprijeten občutek v očeh, začasno zamegljen vid, videnje barvnih odsevov okrog luči ali barvnih madežev, ki se skupaj s pordelostjo oči pojavijo zaradi kongestije veznice in edema roženice. Če se naštetih očesni simptomi razvijejo v kateri koli kombinaciji, morajo bolniki prenehati z jemanjem tiotropijevega bromida in se nemudoma posvetovati s specialistom.

Suha usta, učinek, ki ga opažajo pri zdravljenju z antiholinergiki, so lahko dolgoročno povezana z zobnim kariesom.

Bolniki ne smejo uporabljati tiotropijevega bromida pogosteje kot enkrat na dan (glejte poglavje 4.9).

Ena kapsula vsebuje 18 mg laktoze monohidrata. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Pomožna snov laktoza lahko v sledovih vsebuje mlečne beljakovine, ki lahko povzročijo reakcije pri tistih s hudo preobčutljivostjo ali alergijo na mlečne beljakovine.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili niso izvajali, vendar pri sočasni uporabi tiotropijevega bromida v obliki praška za inhaliranje in drugih zdravil niso zasledili kliničnih znakov interakcij. Ta zdravila so bila simpatikomimetični bronhodilatatorji, metilksantini ter peroralni in inhalacijski steroidi, ki jih pogosto uporabljamo v zdravljenju KOPB.

Dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (LABA- *long-acting β_2 agonists*) in inhalacijski kortikosteroidi (IGK) niso spremenili izpostavljenosti tiotropiju.

Sočasno dajanje tiotropijevega bromida z drugimi antiholinergičnimi zdravili ni raziskano, zato ga ne priporočamo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Za tiotropij ni na voljo kliničnih podatkov o plodnosti. Predklinična študija o tiotropiju pa ni pokazala nikakršnega škodljivega učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

O uporabi tiotropija pri nosečnicah je na voljo zelo malo podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov klinično relevantnih odmerkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je uporabi zdravila Braltus med nosečnostjo bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali tiotropijev bromid prehaja v materino mleko. Čeprav so raziskave pri glodavcih pokazale, da se z mlekom izloča le majhna količina tiotropijevega bromida, uporabe zdravila Braltus med dojenjem ne priporočamo. Tiotropijev bromid je dolgodelujoča spojina. Pri odločitvi o nadaljevanju ali prenehanju dojenja oziroma nadaljevanju ali ukinitvi zdravljenja z zdravilom Braltus je treba presoditi med koristjo dojenja za otroka in koristjo zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pojav omotice, meglene vida ali glavobola lahko zmanjša sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Številne od naštetih neželenih učinkov lahko pripišemo antiholinergičnemu delovanju tiotropijevega bromida.

Pogostnosti navedenih neželenih učinkov temeljijo na grobih ocenah njihove pojavnosti (tj. dogodkih, ki so jih pripisali tiotropiju), dobljenih v skupini s tiotropijem (9.647 bolnikov), v 28 s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je obdobje zdravljenja trajalo od štiri tedne do štiri leta.

Pogostnost je opredeljena na naslednji način:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem/priporočeni izraz po MedDRA	pogostnost
<u>Presnovne in prehranske motnje</u> dehidracija	neznano
<u>Bolezni živčevja</u> omotica glavobol motnje okušanja nespečnost	občasno občasno občasno redko
<u>Očesne bolezni</u> meglen vid glavkom povečan očesni tlak	občasno redko redko
<u>Srčne bolezni</u> atrijska fibrilacija supraventrikularna tahikardija tahikardija palpitacije	občasno redko redko redko
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u> faringitis disfonija kašelj bronhospazem epistaksa laringitis sinusitis	občasno občasno občasno redko redko redko redko
<u>Bolezni prebavil</u> suha usta gastroezofagealna refluksna bolezen zaprtost orofaringealna kandidoza črevesna zapora, tudi paralitični ileus gingivitis glositis disfagija stomatitis siljenje na bruhanje zobni karies	pogosto občasno občasno občasno redko redko redko redko redko redko neznano

<u>Bolezni kože in podkožja, bolezni imunskega sistema</u> izpuščaj urtikarija pruritus preobčutljivosti (tudi takojšnje reakcije) angioedem anafilaktična reakcija kožna okužba in kožna razjeda suha koža	občasno redko redko redko redko neznano neznano neznano
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u> otekanje sklepov	neznano
<u>Bolezni sečil</u> dizurija zastoj seča okužba sečil	občasno občasno redko

Alergijske reakcije

Pomožna snov laktoza lahko v sledovih vsebuje mlečne beljakovine, ki lahko povzročijo reakcije pri tistih s hudo preobčutljivostjo ali alergijo na mlečne beljakovine.

Če se pojavi preobčutljivost ali alergijska reakcija, je treba takoj prenehati z dajanjem tiotropijevega bromida in bolnika obravnavati na običajen način.

Paradokсни bronhospazem

Tako kot pri drugih zdravilih za inhaliranje se lahko po odmerjanju pojavi paradokсни bronhospazem s povečanim piskanjem in zasoplostjo. Paradokсни bronhospazem se odzove na hitro delujoče bronhodilatatorje in se mora zdraviti takoj. Zdravilo Braltus se mora nemudoma prenehati dajati, bolnika je treba oceniti in uvesti alternativno terapijo, če je potrebno.

Opis izbranih neželenih učinkov

V nadzorovanih kliničnih študijah so bili pogosti antiholinergični neželeni učinki, kot so suha usta, ki jih je imelo približno 4 % bolnikov.

V 28 kliničnih preskušanjih so prekinili zdravljenje zaradi suhih ust pri 18 od 9.647 s tiotropijem zdravljenih bolnikov (0,2 %).

Resni neželeni učinki, ki so posledica antiholinergičnih učinkov, so: glavkom, zaprtost, črevesna zavora (vključno s paralitičnim ileusom) in zastoj seča.

Druga posebna populacija

Z naraščajočo starostjo se lahko povečajo antiholinergični učinki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Veliki odmerki tiotropijevega bromida lahko povzročijo antiholinergične znake in simptome.

Vendar enkratni inhalacijski odmerek do 340 mikrogramov tiotropijevega bromida pri zdravih prostovoljcih ni imel neželenih sistemskih antiholinergičnih učinkov. Tudi pri 7-dnevnem odmerjanju do 170 mikrogramov tiotropijevega bromida na dan pri zdravih prostovoljcih, razen suhosti ust, niso zasledili pomembnejših neželenih učinkov. V študiji o učinkih večkratnih odmerkov pri bolnikih s KOPB, v kateri je bil največji dnevni odmerek 43 mikrogramov tiotropijevega bromida, v štirih tednih niso zasledili pomembnejših neželenih učinkov.

Akutna zastrupitev s pomotoma zaužitimi kapsulami tiotropijevega bromida je zaradi majhne peroralne biološke uporabnosti malo verjetna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, za inhaliranje, antiholinergiki, Oznaka ATC: R03B B04

Mehanizem delovanja

Tiotropijev bromid je specifičen antagonist na muskarinskih receptorjih z dolgotrajnim delovanjem, ki ga v klinični medicini pogosto imenujejo antiholinergik. Z vezavo na muskarinske receptorje v gladkih mišicah bronhijev zavira holinergične (bronhokonstriktivne) učinke acetilholina, ki se sprošča iz parasimpatičnih živčnih končičev. Ima podobno afiniteto za podvrste muskarinskih receptorjev M_1 do M_5 . Tiotropijev bromid s kompetitivnim in reverzibilnim zaviranjem receptorjev M_3 povzroči relaksacijo dihalnih poti. Učinki so bili odvisni od velikosti odmerka in so trajali dlje kot 24 ur. Predvidoma je dolgotrajen učinek tiotropija posledica zelo počasne ločitve od receptorjev M_3 , razpolovna doba disociacije tiotropija je značilno daljša kot pri ipratropiju. Tiotropij deluje kot N-kvarterni antiholinergik lokalno selektivno (bronhoselektivno), kadar ga dajemo z inhalacijo, in ima sprejemljiv terapevtski razpon še preden se začnejo pojavljati sistemski antiholinergični učinki.

Farmakodinamični učinki

Bronhodilatacija primarno učinkuje lokalno (na dihala) in ne sistemsko.

V funkcionalnih preizkusih *in vitro* je bila izkazana selektivnost (nadzorovana kinetika) za podvrsto receptorjev M_3 glede na podvrsto M_2 , saj ločitev od receptorjev M_2 poteka hitreje kot od receptorjev M_3 . Močan učinek in počasna ločitev od receptorjev se pri bolnikih s KOPB klinično izražata kot značilna in dolgotrajna bronhodilatacija.

Elektrofiziologija srca

Elektrofiziologija: V študiji namenjeni merjenju intervala QT, ki je vključevala 53 zdravih prostovoljcev, tiotropij v odmerkih 18 mikrogramov in 54 mikrogramov (trikratni priporočeni terapevtski odmerek) v roku 12 dni ni značilno podaljšal intervala QT v zapisu EKG.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnem delu razvojnega programa so izvedli štiri enoletne in dve 6-mesečni randomizirani, dvojno slepi študiji pri 2663 naključno izbranih bolnikih (1308 jih je prejelo tiotropijev bromid). V enoletnem programu so izvedli dve s placebom nadzorovani preskušnji in dve preskušnji z aktivno kontrolo (ipratropij). V obeh 6-mesečnih preskušanjih so za kontrolo uporabili salmeterol in placebo. Uspešnost zdravljenja so ocenili glede na pljučno funkcijo, dispnejo, poslabšanje bolezni in z zdravjem povezano kakovost življenja.

Pljučna funkcija

Tiotropijev bromid v enem odmerku na dan je značilno izboljšal pljučno funkcijo (forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi, FEV₁ in forsirano vitalno kapaciteto, FVC) v 30 minutah po

prvem odmerku, učinek pa je trajal 24 ur. Farmakodinamično ravnovesje se je vzpostavilo v enem tednu, bronhodilatacijski učinek pa se je pretežno razvil že do tretjega dne. Tiotropijev bromid je značilno izboljšal jutranji in večerni PEFR (peak expiratory flow rate - največji pretok zraka med izdihom), kar so pokazali zapiski bolnikov, ki so vsak dan zapisovali izmerjene vrednosti. Bronhodilatacijski učinki tiotropijevega bromida so bili ohranjeni ves čas enoletnega zdravljenja in niso kazali znakov razvoja tolerance.

Randomizirana, s placebom nadzorovana klinična študija, v kateri je sodelovalo 105 naključno izbranih bolnikov s KOPB, je pokazala, da je trajal bronhodilatacijski učinek v primerjavi s placebom vseh 24 ur med dvema odmerkoma ne glede na to, ali so bolniki zdravilo jemali zjutraj ali zvečer.

Klinična preskušanja (do enega leta)

Dispneja, prenašanje telesnega napora

Zdravljenje s tiotropijevim bromidom je pomembno ublažilo dispnejo (ocenjeno z indeksom za ocenjevanje dispneje, Transition Dyspnoea Index). Izboljšanje je trajalo ves čas zdravljenja.

Vpliv izboljšanja dispneje na telesno zmogljivost so proučevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih pri 433 naključno izbranih bolnikih z zmerno do hudo KOPB. V teh preskušanjih je šest tedensko zdravljenje s tiotropijevim bromidom značilno podaljšalo čas prenašanja telesnega napora, skrajšan zaradi simptomov, kar so pokazale meritve z ergometrom na kolesu pri 75 % največje delovne zmogljivosti, in sicer za 19,7 % (preskušanje A) oziroma za 28,3 % (preskušanje B) v primerjavi s placebom.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V 9-mesečnem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem kliničnem preskušanju, v katerem je sodelovalo 492 bolnikov, je tiotropijev bromid pomembno izboljšal z zdravjem povezano kakovost življenja, ki so jo ovrednotili s skupno oceno na vprašalniku bolnišnice St. George o respiratornih simptomih (SGRQ - *St. George's Respiratory Questionnaire*). Delež bolnikov s pomembnim izboljšanjem skupne ocene na vprašalniku (to je za > 4 enote) je bil 10,9 % višji v skupini, ki je uporabljala tiotropij, v primerjavi s kontrolno skupino (59,1 % v skupini, ki je uporabljala tiotropijev bromid in 48,2 % v kontrolni skupini, $p = 0,029$). Srednja razlika med skupinama je bila 4,19 enote ($p = 0,001$, IZ 1.69 – 6.68). Pri posameznih delih vprašalnika SGRQ se je ocena simptomov izboljšala za 8,19 enote, ocena aktivnosti za 3,91 enote in ocena vpliva na življenje za 3,61 enote. Izboljšanje je bilo pri vseh treh delih vprašalnika statistično značilno.

Poslabšanja KOPB

V randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim preskušanju pri 1.829 naključno izbranih bolnikih z zmerno do zelo hudo KOPB je tiotropijev bromid statistično značilno zmanjšal delež bolnikov z epizodami poslabšanja KOPB (z 32,2 % na 27,8 %) in statistično pomembno zmanjšal število epizod poslabšanja, in sicer za 19 % (z 1,05 na 0,85 primerov na bolnik-let). Poleg tega je bilo zaradi poslabšanja KOPB bolnišnično zdravljenih 7,0 % bolnikov v skupini, ki je jemala tiotropijev bromid, in 9,5 % bolnikov v skupini s placebom ($p = 0,056$). Število sprejemov v bolnišnico zaradi KOPB se je zmanjšalo za 30 % (z 0,25 na 0,18 primerov na bolnik-let).

V enoletnem randomiziranem, dvojno slepem, dvojno s placebom primerjanem preskušanju vzporedni skupin so primerjali učinek zdravljenja z 18 mikrogrami tiotropija, enkrat na dan in s 50 mikrogrami salmeterola HFA pMDI, dvakrat na dan, na pojavnost zmernih in hudih poslabšanj bolezni pri 7.376 bolnikih s KOPB in s poslabšanji v preteklem letu.

Preglednica 1: Povzetek opazovanih dogodkov poslabšanja

Opazovani dogodek	tiotropij 18 mikrogramov, prašek za inhaliranje⁴ N = 3.707	salmeterol 50 mikrogramov HFA pMDI N = 3.669	razmerje (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Čas [dnevi] do prvega poslabšanja ¹	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	< 0,001

Čas do prvega hudega poslabšanja (sprejem v bolnišnico) ²	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	< 0,001
Bolniki z ≥ 1 poslabšanjem, n (%) ³	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	< 0,001
Bolniki z ≥ 1 hudim poslabšanjem (sprejem v bolnišnico), n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	< 0,001

¹ Čas [v dnevih] se nanaša na 1. kvartil bolnikov. Analizo časa do dogodka so izvedli s Coxovim regresijskim modelom za proporcionalne ogroženosti z (združenim) centrom in zdravljenjem kot sopspremenljivko; razmerje se nanaša na stopnjo ogroženosti.

² Analizo časa do dogodka so izvedli s Coxovim regresijskim modelom za proporcionalne ogroženosti z (združenim) centrom in zdravljenjem kot sopspremenljivko; razmerje se nanaša na stopnjo ogroženosti. Časa [v dnevih] za 1. kvartil bolnikov ni možno izračunati, ker je delež tistih s hudim poslabšanjem premajhen.

³ Za analizo števila bolnikov z dogodkom so uporabili Cochran-Mantel-Haenszelov test s stratifikacijo po združenem centru; razmerje se nanaša na stopnjo ogroženosti.

⁴ Prašek za inhaliranje z 18 mikrogrami tiotropija dostavi 10 mikrogramov tiotropija.

V primerjavi s salmeterolom je tiotropijev bromid podaljšal čas do prvega poslabšanja (187 dni v primerjavi s 145 dnevi), ob 17-odstotnem zmanjšanju tveganja (razmerje ogroženosti 0,83; 95-odstotni IZ 0,77 do 0,90; $p < 0,001$). Tiotropijev bromid je hkrati podaljšal čas do prvega hudega poslabšanja (sprejem v bolnišnico, ko doseže razmerje ogroženosti 0,72; 95-odstotni IZ 0,61 do 0,85; $p < 0,001$).

Dolgoročna klinična preskušanja (več kot 1 leto, do 4 leta)

V 4-letnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je zajelo 5.993 naključno izbranih bolnikov (3.006 jih je dobivalo placebo in 2.987 tiotropijev bromid), je bilo izboljšanje FEV₁ ob zdravljenju s tiotropijevim bromidom v primerjavi s placebom konstantno vsa 4 leta. V skupini, ki je uporabljala tiotropijev bromid, je ≥ 45 -mesečno zdravljenje zaključil večji delež bolnikov v primerjavi s skupino, ki je uporabljala placebo (63,8 % proti 55,4 %, $p < 0,001$).

Letni upad FEV₁ je bil ob zdravljenju s tiotropijevim bromidom podoben kot pri placebu. Med zdravljenjem se je za 16 % zmanjšalo tveganje za smrt. Stopnja pojavnosti smrti je bila v skupini, ki je uporabljala placebo, 4,79 na 100 bolnik-let, v skupini, ki je uporabljala tiotropijev bromid, pa 4,10 na 100 bolnik-let (razmerje tveganja (tiotropij/placebo) = 0,84, 95-odstotni IZ = 0,73, 0,97). Zdravljenje s tiotropijem je za 19 % zmanjšalo tveganje za odpoved dihanja (na podlagi poročil o neželenih učinkih) (z 2,09 na 1,68 primerov na 100 bolnik-let, relativno tveganje (tiotropij/placebo) = 0,81, 95-odstotni IZ = 0,65, 0,999).

Z učinkovino nadzorovana študija o tiotropiju

V veliki, dolgoročni, dvojno slepi, z učinkovino nadzorovani študiji so v do 3-letnem opazovalnem obdobju pri naključno razvrščenih preizkušancih primerjali učinkovitost in varnost tiotropijevega bromida v obliki praška za inhaliranje in tiotropijevega bromida v obliki raztopine za inhaliranje (5.694 bolnikov je uporabljalo tiotropijev bromid v obliki praška za inhaliranje, 5.711 bolnikov pa tiotropijev bromid v obliki raztopine za inhaliranje). Primarna opazovana dogodka sta bila čas do prvega poslabšanja KOPB in čas do nastopa smrti (umrljivost iz vseh vzrokov), v podštudiji (906 bolnikov) pa še FEV₁ izmerjen ob koncu odmernega intervala (pred naslednjim odmerkom). Čas do prvega poslabšanja KOPB je bil v študiji s tiotropijevim bromidom v obliki praška za inhaliranje in tiotropijevim bromidom v obliki raztopine za inhaliranje številčno podoben (razmerje ogroženosti (tiotropijev bromid v obliki praška za inhaliranje/tiotropijev bromid v obliki raztopine za inhaliranje) je 1,02, s 95-odstotnim IZ pa 0,97 do 1,08). Mediana števila dni do prvega poslabšanja KOPB je bila pri tiotropijevemu bromidu v obliki praška za inhaliranje 719 dni, pri tiotropijevemu bromidu v obliki raztopine za inhaliranje pa 756 dni.

Bronhodilatacijski učinek tiotropijevega bromida v obliki praška za inhaliranje se je ohranjal skozi obdobje 120 tednov in je bil podoben kot pri tiotropijevemu bromidu v obliki raztopine za inhaliranje. Srednja razlika med FEV₁ pri uporabi tiotropijevega bromida v obliki praška za inhaliranje in

tiotropijevega bromida v obliki raztopine za inhaliranje je bila 0,010 l (95-odstotni IZ -0,018 do 0,038 l).

V študiji, ki je potekala po začetku trženja zdravila in v kateri so primerjali tiotropijev bromid v obliki raztopine za inhaliranje in tiotropijev bromid v obliki praška za inhaliranje, je bila umrljivost iz vseh vzrokov, vključno z obdobjem sledenja vitalnega statusa, podobna (razmerje ogroženosti (tiotropijev bromid v obliki praška za inhaliranje/tiotropijev bromid v obliki raztopine za inhaliranje) je 1,04, s 95-odstotni IZ pa 0,91 do 1,19).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti za predložitev rezultatov študij s tiotropijevim bromidom pri KOPB in cistični fibrozi za vse podskupine pediatrične populacije (glejte poglavje 4.2, za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Tiotropijev bromid je nekiralna kvarтерна amonijeva spojina in je slabo topen v vodi. Bolniki ga jemljejo v obliki suhega praška za inhaliranje. Pri dajanju z inhalacijami se večina odmerka odlaga v prebavilih in manj v pljučih, ki so tarčni organ. Veliko spodaj opisanih farmakokinetičnih podatkov velja za večje odmerke od priporočenih za zdravljenje.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost, ki je bila pri mladih zdravih prostovoljcih po inhalaciji suhega praška 19,5 %, kaže, da ima delež odmerka, ki doseže pljuča, veliko biološko uporabnost. Absolutna biološka uporabnost peroralnih raztopin tiotropija je 2 do 3 %. Največje koncentracije tiotropija v plazmi so izmerili 5-7 minut po inhalaciji.

V stanju dinamičnega ravnovesja so bile največje koncentracije tiotropija v plazmi bolnikov s KOPB 12,9 pg/ml in so se hitro zmanjševale s porazdelitvijo v različne telesne predele. Najmanjše koncentracije v plazmi so bile v stanju dinamičnega ravnovesja 1,71 pg/ml. Sistemska izpostavljenost tiotropiju je bila po inhalaciji tiotropijevega bromida v obliki praška za inhaliranje podobna kot po inhalaciji tiotropija v obliki raztopine za inhaliranje.

Porazdelitev

Na beljakovine v plazmi se veže 72 % tiotropija, volumen porazdelitve pa je 32 l/kg. Lokalne koncentracije v pljučih niso znane, vendar so zaradi načina vnašanja predvidoma precej večje. Študije na podganah so pokazale, da skozi krvno-možgansko pregrado ne prehaja pomembnejša količina tiotropijevega bromida.

Biotransformacija

Presnavlja se majhna količina spojine, saj se pri mladih zdravih prostovoljcih po intravenskem dajanju s sečem izloči 74 % snovi v nespremenjeni obliki. Ester tiotropijevega bromida se neencimsko cepi na alkohol (N-metilskopin) in kislino (ditienuilglikolno kislino), ki sta na muskarinskih receptorjih neaktivna. Preskusi *in vitro* s humanimi jetrnimi mikrosomi in humanimi hepatociti kažejo, da se del preostalega zdravila (< 20 % odmerka po intravenskem dajanju) presnavlja z od citokroma P450 (CYP) odvisno oksidacijo in nato s konjugacijo z glutationom v različne presnovke II. faze.

Študije *in vitro* z jetrnimi mikrosomi kažejo, da lahko encimsko pot zavirata inhibitorja CYP 2D6 (in 3A4) ter kinidin, ketokonazol in gestoden. Torej CYP 2D6 in 3A4 sodelujeta v presnovni poti, po kateri se izloči manjši del odmerka. Tiotropijev bromid v človeških jetrnih mikrosomih celo pri koncentracijah, ki so večje od terapevtskih, ne zavira encimov citokroma CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A.

Izločanje

Efektivni razpolovni čas izločanja tiotropija pri bolnikih KOPB je v razponu 27 do 45 ur. Skupni očistek je bil pri mladih zdravih prostovoljcih po intravenskem odmerku 880 ml/min. Po intravenskem dajanju se tiotropijev bromid pretežno izloči nespremenjen s sečem (74 %). Po inhalaciji suhega praška se pri KOPB bolnikih do stanja dinamičnega ravnovesja s sečem v 24 urah izloči 7 % (1,3 mikrogramov) nespremenjenega zdravila, večina preostanka pa je neabsorbirano zdravilo v

črevesju, ki se izloči z blatom. Ledvični očistek tiotropijevega bromida je večji od kreatininskega očistka, kar kaže na izločanje v seč. Pri bolnikih s KOPB se je pri 1-krat dnevnem vnašanju z inhalacijami farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja vzpostavilo do 7. dneva. Zdravilo se zatem ni kopičilo.

Linearnost/ nelinearnost

Za terapevtski razpon odmerjanja tiotropija je značilna linearna farmakokinetika, ne glede na formulacijo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki: Kot pri vseh zdravih, ki se pretežno izločajo skozi ledvice, je bil pri starejših bolnikih ledvični očistek tiotropija manjši kot pri mlajših (365 ml/min pri bolnikih s KOPB, mlajših od 65 let, 271 ml/min pri bolnikih s KOPB, starejših od 65 let). To ni povzročilo ustreznega povečanja vrednosti $AUC_{0-6,ss}$ ali $C_{max,ss}$.

Bolniki z ledvično okvaro: Po enkratnih inhalacijah tiotropija na dan do stanja dinamičnega ravnovesja je bila pri KOPB bolnikih z blago ledvično okvaro (CL_{CR} 50 do 80 ml/min) v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo ($CL_{CR} > 80$ ml/min) $AUC_{0-6,ss}$ blago povečana (za 1,8 do 30 % večja), vrednosti $C_{max,ss}$ pa so bile podobne.

Pri KOPB bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro ($CL_{CR} < 50$ ml/min) se skupna izpostavljenost po intravenskem dajanju tiotropija podvoji (za 82 % večja AUC_{0-4h} in za 52 % večja C_{max}) v primerjavi s KOPB bolniki z normalno ledvično funkcijo, kar potrjujejo tudi koncentracije v plazmi po inhalaciji suhega praška.

Bolniki z jetrno okvaro: Zmanjšano jetrno delovanje predvidoma ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko tiotropija. Tiotropij se pretežno izloča skozi ledvice (74 % pri mladih zdravih prostovoljcih) in z enostavno, neencimsko cepitvijo estra v farmakološko neaktivne produkte.

Japonski bolniki s KOPB: Pri navzkrižni primerjavi preskušanja so bile srednje koncentracije tiotropija v plazmi 10 minut po dajanju odmerka v stanju dinamičnega ravnovesja pri japonskih bolnikih s KOPB po inhalaciji tiotropija za 20 do 70 % večje kot pri belcih s KOPB, vendar pa pri japonskih bolnikih v primerjavi z belci s KOPB ni bilo signala o večji umrljivosti ali srčni ogroženosti. Za druge etnične skupine ali rase ni na voljo dovolj farmakokinetičnih podatkov.

Pediatrična populacija: Glejte poglavje 4.2.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Med farmakokinetiko in farmakodinamiko ni neposredne povezave.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Številne učinke, ki so jih zasledili na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja, lahko pojasnimo z antiholinergičnim delovanjem tiotropijevega bromida. Značilni učinki pri živalih so bili slabša ješčnost, zaviranje prirasta telesne mase, suha usta in nos, zmanjšano solzenje in slinjenje, midriaza in povečana srčna frekvenca. Drugi pomembnejši učinki v študijah o toksičnosti ponovljenih odmerkov so bili: blag dražeč učinek v dihalih pri podganah in miših, ki je povzročil rinitis in spremembe epitelija v nosni votlini in grlu, ter prostatitis in beljakovinski depoziti ter litiaza v mehurju pri podganah.

Škodljive učinke na brejost, razvoj zarodka oz. ploda, kotitev ali razvoj zaroda so zasledili samo po dajanju odmerkov, ki so bili toksični za samice. Tiotropijev bromid pri podganah ali kuncih ni imel teratogenih učinkov. Splošna študija o rodnosti in plodnosti podgan pri nobenem odmerku ni pokazala škodljivega učinka na plodnost ali paritev samic ali samcev, ki so prejeli zdravilo, niti na njihove potomce.

Spremembe v dihalih (iritacija), sečilih in rodilih (prostatitis) ter toksičen vpliv na sposobnost

razmnoževanja so bile opažene pri več kot petkratni terapevtski lokalni ali sistemski izpostavljenosti. Študije o genotoksičnosti in kancerogenih učinkih niso odkrile posebne nevarnosti za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat (ki vsebuje mlečne beljakovine)

Kapsula je narejena iz hidroksipropilmetilceluloze (HPMC), splošno poznana z imenom hipromeloza.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju: 30 dni (plastenka s 15 kapsulami) ali 60 dni (plastenka s 30 kapsulami)

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Plastenko shranjujte tesno zaprto. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprte s polipropilenskim (PP) navojnim pokrovčkom s polietilenskim (PE) varnostnim obročkom in s sušilno kapsulo iz polietilena nizke gostote (LDPE), ki vsebuje silikagel. Ena plastenka vsebuje 15 ali 30 kapsul, ki so na voljo v škatli z vdihovalnikom Zonda.

Vdihovalnik Zonda je enoodmerni vdihovalnik, z osnovo in pokrovčkom zelene barve in z belim potisnim gumbom. Vdihovalnik Zonda je izdelan iz plastičnih snovi (ABS - akrilonitril-butadien-stiren) in nerjavečega jekla.

Posamezno pakiranje vsebuje 15 ali 30 kapsul in vdihovalnik Zonda.

Skupno pakiranje vsebuje 60 kapsul (2 pakiranj po 30) in 2 vdihovalnika Zonda ali 90 kapsul (3 pakiranja po 30) in 3 vdihovalnike Zonda.

Povezano pakiranje: 30 kapsul (plastenka) v škatli skupaj z 1 vdihovalnikom Zonda, ki je pakiran v ločeni škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02225/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 10. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 10. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 2. 2021