

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Acopair 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 21,7 mikrograma tiotropij bromida što odgovara 18 mikrograma tiotropija. Jedna isporučena doza (doza oslobođena iz nastavka za usta uređaja za inhalaciju NeumoHaler) sadrži 12 mikrograma tiotropija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 5,5 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, tvrda kapsula.

Bijele ili bjelkaste kapsule označene s T18 u crnoj tinti na kapici koje sadrže bijeli ili bjelkasti prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Lijek je namijenjen isključivo za inhalaciju.

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

Preporučena doza ne smije se prekoračiti.

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

Kapsule tiotropij bromida ne smiju se progutati.

Tiotropij bromid smije se primijeniti isključivo pomoću uređaja za inhalaciju NeumoHaler.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici mogu primjenjivati tiotropij bromid u preporučenoj dozi.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu primjenjivati tiotropij bromid u preporučenoj dozi. Za primjenu kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.

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

Pedijatrijska populacija

KOPB

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

Cistična fibroza

Sigurnost i djelotvornost lijeka Acopair 18 mikrograma u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

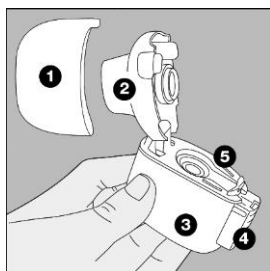
Način primjene

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

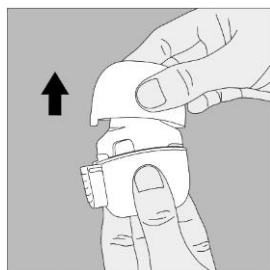
Upute za uporabu i rukovanje:

Pažljivo slijedite liječničke upute za pravilnu primjenu lijeka Acopair. NeumoHaler je napravljen isključivo za primjenu lijeka Acopair. Ne smije se koristiti za inhalaciju drugih lijekova. NeumoHaler smijete upotrebljavati dok ne potrošite lijek u kutiji (maksimalno do 3 mjeseca).

Sastavni dijelovi uređaja za inhalaciju NeumoHaler:



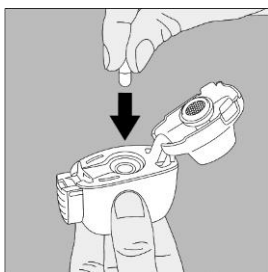
1. Zaštitna kapica
2. Nastavak za usta
3. Kućište
4. Probodni gumb
5. Ležište za kapsulu



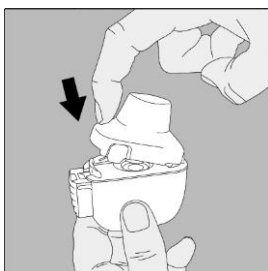
1. Uklonite zaštitnu kapicu. Provjerite da u kanalu za inhalaciju nije prisutan nikakav strani predmet.



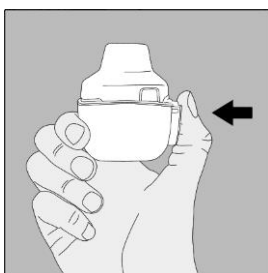
2. Otvorite nastavak za usta tako da ga povučete prema gore dok pritišćete dva udubljenja.



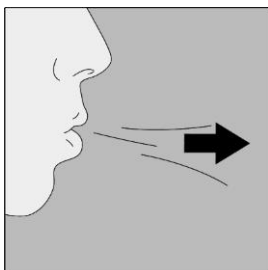
3. Izvadite jednu kapsulu Acopair iz blistera (neposredno prije primjene, vidjeti Vađenje kapsule iz blistera na kraju uputa) i uložite je u ležište za kapsulu uređaja za inhalaciju NeumoHaler kako je prikazano na slici. Nije bitno koji ćete kraj kapsule uložiti u ležište. Nikad nemojte stavljati kapsulu izravno u nastavak za usta.



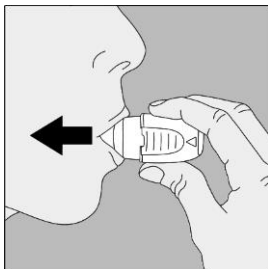
4. Čvrsto zatvorite nastavak za usta dok ne začujete klik.



5. Držite uređaj za inhalaciju NeumoHaler tako da je nastavak za usta okrenut prema gore i snažno pritisnite probodni zeleni gumb do kraja, samo jedanput, a zatim ga otpustite. Pritiskanjem probodnog zelenog gumba na kapsuli ćete probušiti rupice i omogućiti oslobađanje lijeka prilikom udisanja.

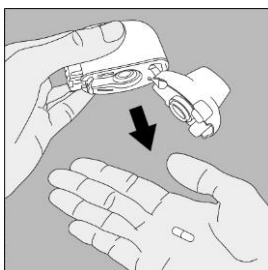


6. Izdahnite u cijelosti. Važno: Nikada ne dišite u nastavak za usta.



7. Prinesite NeumoHaler ustima i nastavak za usta čvrsto obuhvatite usnicama. Glavu držite uspravno i udišite sporo i duboko, ali istom brzinom tako da čujete ili osjetite vibracije kapsule. Udahnite dok ne napunite pluća; zatim zadržite dah što je moguće dulje i u isto vrijeme izvadite NeumoHaler iz usta.

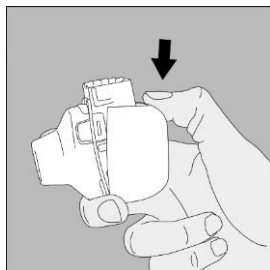
Ponovite korak 6 i 7 još jedanput kako biste potpuno ispraznili kapsulu.



8. Ponovno otvorite nastavak za usta. Izvadite iskorištenu kapsulu i bacite je. Zatvorite nastavak za usta i vratite zaštitnu kapicu. Provjerite je li zaštitna kapica ispravno zatvorena.

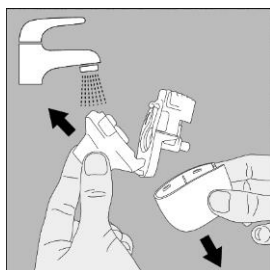
Održavanje uređaja za inhalaciju NeumoHaler:

Uređaj za inhalaciju NeumoHaler čistite jedanput mjesečno.



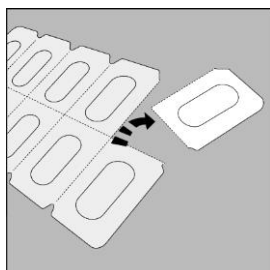
1. Otvorite zaštitnu kapicu i nastavak za usta.

Zatim otvorite kućište tako što ćete prstom pritisnuti trokut utisnut ispod probodnog gumba kako je prikazano na slici.

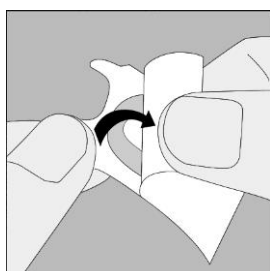


2. Isperite cijeli uređaj za inhalaciju toplom vodom kako biste uklonili ostatke praška. Zatim dobro isušite NeumoHaler tako što ćete utapkati papirnatim ubrusom ostatke vode, a zatim ga osušiti na zraku, a da ne sastavite komponente. NeumoHaler se na zraku mora sušiti 24 sata, pa ga zato očistite odmah nakon uporabe kako bi bio spreman za sljedeću dozu. Ako je potrebno, vanjski dio nastavka za usta možete očistiti navlaženim, ali ne mokrim papirnatim ubrusom.

Vađenje kapsule iz blistera:

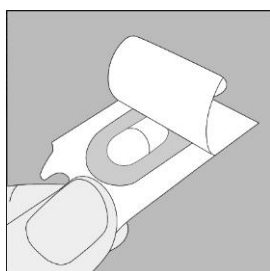


1. Razdvojite jedan blister od kartice blistera povlačeći po perforaciji.



2. Uzmite razdvojeni blister i odlijepite zaštitnu podlogu kako bi kapsula bila vidljiva.

Nemojte gurati kapsulu kroz foliju.



3. Kapsule se uvijek moraju čuvati u blisteru i vaditi samo neposredno prije uporabe. Izvadite kapsulu iz blistera suhim rukama.

Kapsulu se ne smije progutati.

Kapsule Acopair sadržavaju malu količinu praška, stoga su kapsule samo djelomično ispunjene.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili pomoćnu tvar lijeka, navedenu u dijelu 6.1. ili na atropin ili njegove derivate, npr. ipratropij ili oksitropij.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tiotropij bromid, bronhodilatator u liječenju održavanja bronhodilatacije koji se primjenjuje jednom dnevno, ne smije se koristiti u početnom liječenju akutnih epizoda bronhospazma, tj. za hitno simptomatsko liječenje.

Nakon primjene tiotropij bromida, praška inhalata mogu se javiti trenutne reakcije preosjetljivosti.

Zbog svoje antikolinergičke aktivnosti, tiotropij bromid mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta, hiperplazijom prostate ili opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura (vidjeti dio 4.8.).

Lijekovi za inhalacijsku primjenu mogu izazvati bronhospazam uzrokovan inhalacijom.

Tiotropij se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su doživjeli infarkt miokarda unutar posljednjih 6 mjeseci; bilo kakvu nestabilnu ili po život opasnu aritmiju srca ili aritmiju srca koja je zahtijevala intervenciju ili promjenu terapije lijekom u protekloj godini; hospitalizaciju zbog zatajenja srca (skupine III ili IV prema NYHA klasifikaciji) unutar posljednje godine. Navedeni bolesnici bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja, a na spomenuta stanja može utjecati antikolinergički mehanizam djelovanja.

Budući da koncentracije lijeka u plazmi rastu sa smanjenjem bubrežne funkcije, u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min) tiotropij bromid se smije primijeniti samo ako očekivana korist nadmašuje mogući rizik. Nema podataka o dugotrajnoj primjeni lijeka u 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 zatvorenog kuta, bolovima ili smetnjama u očima, privremenim zamućenjem vida, pojavom „halo” vida ili živopisnih slika s crvenilom očiju zbog edema rožnice i kongestije spojnice. Ako dođe do pojave bilo kojeg od navedenih očnih simptoma ili njihove kombinacije, bolesnik mora prestati s primjenom tiotropij bromida te se odmah javiti liječniku specijalistu.

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

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

Kapsule Acopair sadrže 5,5 mg bezvodne laktoze. Ova količina obično ne stvara probleme u bolesnika s nepodnošljivošću laktoze. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Premda se interakcije s drugim lijekovima nisu posebno ispitivale, tiotropij bromid, prašak inhalata, primjenjivan je istodobno 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 KOPB-a.

Istodobna primjena tiotropij bromida i drugih antikolinergičkih lijekova nije ispitivana, te se stoga ne preporučuje.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni tiotropija u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost pri klinički značajnim dozama (vidjeti dio 5.3.). Preporučuje se, kao mjera opreza, izbjegavati primjenu lijeka Acopair tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tiotropij bromid u majčino mlijeko. Usprkos rezultatima ispitivanja provedenih na glodavcima, koji su pokazali da se tiotropij bromid izlučuje u mlijeku samo u malim količinama, primjena lijeka Acopair ne preporučuje se tijekom razdoblja dojenja. Tiotropij bromid je lijek dugog djelovanja. Pri donošenju odluke o tome treba li nastaviti ili prekinuti dojenje ili nastaviti ili prekinuti liječenje lijekom Acopair moraju se uzeti u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja lijekom Acopair za majku.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pojava omaglice, zamućenog vida ili glavobolje može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Mnoge od navedenih nuspojava mogu se pripisati antikolinergičkim svojstvima tiotropija.

Tablični popis nuspojava

Učestalost u nastavku navedenih nuspojava temelji se na gruboj procjeni stopa incidencije nuspojava (tj. događaja koji se pripisuju tiotropiju) zabilježenih u grupi bolesnika na tiotropiju (9647 bolesnika) iz 28 združenih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja s periodom liječenja u trajanju od četiri tjedna do četiri godine.

Učestalost se definira pomoću sljedećih kategorija:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava/ Preporučeni MedDRA naziv	Učestalost
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>	
Dehidracija	Nepoznato

Klasifikacija organskih sustava/ Preporučeni MedDRA naziv	Učestalost
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Poremećaji okusa	Manje često
Nesanica	Rijetko
<u>Poremećaji oka</u>	
Zamućen vid	Manje često
Glaukom	Rijetko
Povišeni intraokularni tlak	Rijetko
<u>Srčani poremećaji</u>	
Fibrilacija atriya	Manje često
Supraventrikularna tahikardija	Rijetko
Tahikardija	Rijetko
Palpitacije	Rijetko
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>	
Faringitis	Manje često
Disfonija	Manje često
Kašalj	Manje često
Bronhospazam	Rijetko
Epistaksa	Rijetko
Laringitis	Rijetko
Sinusitis	Rijetko

Klasifikacija organskih sustava/ Preporučeni MedDRA naziv	Učestalost
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	
Suhoća usta	Često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Manje često
Konstipacija	Manje često
Orofaringealna kandidijaza	Manje često
Intestinalna opstrukcija, uključujući	Rijetko
Gingivitis	Rijetko
Glositis	Rijetko
Disfagija	Rijetko
Stomatitis	Rijetko
Mučnina	Rijetko
Zubni karijes	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	
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
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>	
Otečenost zglobova	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>	
Dizurija	Manje često
Retencija mokraće	Manje često
Infekcija mokraćnog sustava	Rijetko

Opis odabranih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, najčešće zabilježene nuspojave bile su antikolinergičke 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 antikolinergičkim učinkom uključuju glaukom, konstipaciju i intestinalnu opstrukciju, uključujući paralitički ileus, kao i retencija urina.

Ostale posebne skupine bolesnika

Porast antikolinergičkih učinaka se može pojaviti s povećanjem dobi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

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

Međutim, nakon jednokratne inhalacijske doze od najviše 340 mikrograma tiotropij bromida kod zdravih dobrovoljaca nisu zabilježene sistemske antikolinergičke 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 tijekom četiri tjedna kod bolesnika s KOPB-om nisu zabilježene značajne nuspojave.

Akutno trovanje nakon nehotičnog oralnog unosa kapsula tiotropij bromida nije vjerojatno zbog niske oralne bioraspodivnosti lijeka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, antikolinergici

ATK oznaka: R03BB04

Mehanizam djelovanja

Tiotropij bromid je dugodjelujući specifični antagonist muskarinskih receptora, koji se još u kliničkoj medicini često naziva i antikolinergik. Vežući se za muskarinske receptore bronhijalne glatke muskulature, tiotropij bromid inhibira kolinergeričke (bronhokonstriktorske) učinke acetilkolina, koji se oslobađa iz parasimpatičkih živčanih završetaka. Pokazuje sličan afinitet prema različitim podtipovima muskarinskih receptora ($M_1 - M_5$). U dišnom sustavu tiotropij bromid kompetitivno i reverzibilno antagonizira M_3 -receptore te na taj način uzrokuje opuštanje bronha. Učinak mu je ovisan o dozi i traje dulje od 24 sata. Dugotrajno djelovanje vjerojatno je posljedica vrlo spore disocijacije od M_3 -receptora, pokazujući značajno dulje poluvrijeme disocijacije od ipratropija. Kao N-kvarterni antikolinergik, tiotropij bromid je topički selektivan (bronhoselektivan) nakon primjene putem inhalacije i ima zadovoljavajuću terapijsku širinu prije mogućnosti pojave sistemskih antikolinergičkih učinaka.

Farmakodinamički učinci

Bronhodilatacija je primarno lokalni (u dišnim putevima), a ne sistemski učinak. Disocijacija od M_2 -receptora je brža nego disocijacija od podtipa M_3 što, u funkcionalnim *in vitro* ispitivanjima, upućuje (kinetički kontrolirano) na veću selektivnost za M_3 -receptore nego za M_2 -receptore. Snažno djelovanje i spora disocijacija od receptora klinički se očituju kao značajna i dugotrajna bronhodilatacija u bolesnika s KOPB-om.

Elektrofiziologija srca

Elektrofiziologija: U posebno dizajniranom ispitivanju QT intervala, koje je uključivalo 53 zdrava dobrovoljca, primjenjivane doze tiotropija od 18 µg i 54 µg (tj. tri puta više od terapijskih doza) tijekom 12 dana nisu značajno produljile QT intervale u EKG-u.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Tijekom 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 sastojao se od dva placebo kontrolirana ispitivanja i dva ispitivanja s aktivnom kontrolom (ipratropijem). Dva šestomjesečna ispitivanja su bila kontrolirana i s placebo i sa salmeterolom. Ta ispitivanja uključila su funkciju pluća i kao mjere zdravstvenog ishoda dispneju, egzacerbacije i kvalitetu života povezanu sa zdravljem.

Plućna funkcija

Tiotropijev bromid, primjenjivan jedanput dnevno, je značajno poboljšao plućnu funkciju (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi, FEV₁ i forsirani vitalni kapacitet, FVC), i to unutar 30 minuta nakon primjene prve doze, u trajanju od 24 sata. Farmakodinamičko stanje ravnoteže uspostavljeno je unutar tjedan dana, a kod većine bolesnika bronhodilatacija je zabilježena do trećeg dana. Svakodnevno bilježenje maksimalnog ekspiracijskog protoka zraka (PEFR od eng. *peak expiratory flow rate*) od strane bolesnika pokazalo je da tiotropij bromid značajno povećava jutarnji i večernji PEFR. Bronhodilatacijski učinak tiotropij bromida održao se tijekom jednogodišnjeg liječenja bez razvoja tolerancije.

Randomizirano, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje na 105 bolesnika s KOPB-om pokazalo je da se bronhodilatacijsko djelovanje održalo tijekom čitavih 24 sata između pojedinih doza u odnosu na placebo, bez obzira je li lijek bio primjenjivan ujutro ili uvečer.

Dugotrajna klinička ispitivanja (u trajanju do 12 mjeseci)

Dispneja, podnošenje napora

Tiotropij bromid značajno je poboljšao dispneju (ocijenjeno pomoću „Transition Dyspnoea” indeksa). Spomenuto poboljšanje održano je tijekom perioda liječenja.

Utjecaj na poboljšanje dispneje prilikom podnošenja napora je proučavan u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja na 433 bolesnika s umjerenim do teškim stupnjem KOPB. U tim ispitivanjima, tijekom šest tjedana liječenja tiotropijem značajno se poboljšalo simptomima ograničavajuće vrijeme podnošenja napora tijekom cikličke ergometrije kod 75 % maksimalnog radnog kapaciteta za 19,7% (Ispitivanje A) i 28,3% (Ispitivanje B) u usporedbi s placebo.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

U 9-mjesečnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju na 492 bolesnika, tiotropij je poboljšao kvalitetu života povezanu sa zdravljem prema ukupnom rezultatu dobivenom putem upitnika pod nazivom St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Udio bolesnika liječenih tiotropijem kod kojeg je došlo do značajnog poboljšanja ukupnog rezultata SGRQ upitnika (tj. > 4 jedinice) bio je 10,9 % viši u usporedbi s placebo (59,1 % u grupi na tiotropiju u odnosu na 48,2 % u placebo grupi (p=0,029). Srednja razlika između grupa bila je 4,19 jedinica (p=0,001; interval pouzdanosti: 1,69 – 6,68). Poboljšanja kod subdomena na rezultatu SGRQ-upitnika su bila: 8,19 jedinica za „simptome”, 3,91 jedinica kod „aktivnosti”, i 3,61 jedinica kod „utjecaja na svakodnevni život”. Poboljšanja kod svih ovih odvojenih parametara su statistički značajna.

Egzacerbacije KOPB-a

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

Jednogodišnje randomizirano, dvostruko-slijepo, dvostruko skriveno ispitivanje na paralelnim skupinama uspoređivalo je učinak liječenja s 18 mikrograma tiotropija jedanput dnevno s učinkom 50 mikrograma salmeterola HFA pMDI dvaput dnevno na incidenciju umjerenih i teških egzacerbacija kod 7376 bolesnika s KOPB-om i anamnezom egzacerbacija u proteklim godinama.

Tablica 1: Pregled ishoda povezanih s egzacerbacijama

Ishod	Tiotropij 18 mikrograma 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 s ≥ 1 egzacerbacijom, n (%) [*]	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85–0,95)	< 0,001
Bolesnici s ≥ 1 teškom (hospitaliziranom) egzacerbacijom, n (%) [*]	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 Coxova 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 Coxova regresijskog modela proporcionalnih rizika s (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 pretjerano nizak.

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

U usporedbi sa salmeterolom, tiotropij je produljio vrijeme do prve egzacerbacije (187 dana u odnosu na 145 dana), uz 17 % smanjenja rizika (omjer rizika, 0,83; 95% interval pouzdanosti [CI], 0,77-0,90; P<0,001). Tiotropij je također produljio vrijeme do prve teške (hospitalizirane) egzacerbacije (omjer rizika, 0,72; 95 % CI: 0,61- 0,85; P<0,001).

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

U 4-godišnjem, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju na 5993 randomiziranih bolesnika (3006 na placebo i 2987 na tiotropiju), poboljšanje FEV1 kao rezultat primjene tiotropija, u usporedbi s placebo, konstantno se zadržalo tijekom 4 godine. Veći udio bolesnika je završio ≥ 45 mjeseci liječenja u skupini na tiotropiju u usporedbi sa skupinom na

placebu (63,8 % u odnosu na 55,4 %, $p < 0,001$). Godišnja stopa pada FEV₁, u usporedbi s placebo, bila je slična između tiotropija i placeba. Tijekom liječenja došlo je do smanjenja rizika od smrti za 16%. Stopa incidencije smrti bila je 4,79 na 100 bolesnik-godina u skupini na placebo u odnosu na 4,10 na 100 bolesnik-godina u skupini na tiotropiju (omjer rizika (tiotropij/placebo) = 0,84, 95% CI = 0,73-0,97). Liječenje tiotropijem smanjilo je rizik od respiratornog zatajenja (što je zabilježeno u izvješćima o štetnim događajima) za 19% (2,09 u odnosu na 1,68 slučajeva na 100 bolesnik-godina, relativan rizik (tiotropij/placebo) = 0,81, 95% CI = 0,65-0,999).

Aktivno kontrolirano ispitivanje tiotropija

Dugotrajno, randomizirano, dvostruko-slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje širokih razmjera s razdobljem promatranja do 3 godine provedeno je radi usporedbe djelotvornosti i sigurnosti tiotropij bromida, praška inhalata i inhalatora pare tiotropij bromida (5694 bolesnika koji su primjenjivali tiotropij bromid, prašak inhalata; 5711 bolesnika koji su primjenjivali inhalator pare tiotropij bromida). Primarni ishodi bili su vrijeme do prve egzacerbacije KOPB-a, vrijeme do smrtnosti svih uzroka, te u podispitivanju (906 bolesnika) FEV₁ pri kraju dozirnog intervala (neposredno prije doziranja).

Vrijeme do prve egzacerbacije KOPB-a bilo je u brojčanom smislu slično tijekom ispitivanja s tiotropij bromidom, praškom inhalata i inhalatorom pare tiotropij bromida (omjer rizika (tiotropij bromid, prašak inhalata / inhalator pare tiotropij bromida) 1,02 uz 95% CI: 0,97-1,08). Medijan broja dana do prve egzacerbacije KOPB-a bio je 719 dana za tiotropij bromid, prašak inhalata i 756 dana za inhalator pare tiotropij bromida.

Bronhodilatacijski učinak tiotropij bromida, praška inhalata održao se tijekom 120 tjedana i bio je sličan inhalatoru pare tiotropij bromida. Prosječna razlika u minimalnom FEV₁ (pri kraju dozirnog intervala) za tiotropij bromid, prašak inhalata u usporedbi s inhalatorom pare tiotropij bromida bila je 0,010 L (95% CI: 0,018-0,038 l).

U postmarketinškom ispitivanju koje je uspoređivalo inhalator pare tiotropij bromida i tiotropij bromid, prašak inhalata, smrtnost svih uzroka uključujući praćenje vitalnog statusa bila je slična tijekom ispitivanja za tiotropij bromid, prašak inhalata i inhalator pare tiotropij bromida (omjer rizika (tiotropij bromid, prašak inhalata / inhalator pare tiotropij bromida) 1,04 uz 95% CI: 0,91-1,19).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži tiotropij bromid u svim podskupinama pedijatrijske populacije u KOPB-u i cističnoj fibrozi (vidjeti dio 4.2. za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetička svojstva

a) Opći uvod

Tiotropij bromid je nekiralni kvarterni amonijev spoj slabo topljiv u vodi. Primjenjuje se inhalacijom suhog praška. Općenito, kada se lijekovi primjenjuju inhalacijom, veći dio primijenjene doze odlaze se u probavnom sustavu, a u manjoj mjeri u ciljnom organu, tj. plućima. Mnogi od farmakokinetičkih podataka navedenih u nastavku dobiveni su pri dozama većim od preporučenih terapijskih doza.

b) Opća svojstva djelatne tvari nakon primjene lijeka

Apsorpcija: Apsolutna bioraspoloživost od 19,5%, izmjerena kod zdravih mladih dobrovoljaca nakon inhalacije suhog praška, ukazuje na veliku bioraspoloživost tvari koja dospijeva do pluća. Apsolutna bioraspoloživost oralnih otopina tiotropija samo je 2 – 3%. Maksimalne koncentracije tiotropija u plazmi izmjerene su 5 – 7 minuta nakon inhalacije.

U stanju dinamičke ravnoteže vršne koncentracije tiotropija u plazmi u bolesnika s KOPB-om su 12,9 pg/ml, i naglo su opadale prema višekompartimentnom farmakokinetičkom modelu. Najmanje

koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bile su 1,71 pg/ml. Sistemska izloženost nakon inhalacije tiotropija putem inhalatora suhog praška bila je slična tiotropiju primijenjenom putem inhalatora pare.

Distribucija: Tiotropij se veže na proteine plazme u omjeru od 72% te pokazuje volumen distribucije od 32 l/kg. Lokalne koncentracije u plućima nisu poznate, ali se pretpostavlja da su zbog načina primjene značajno više nego koncentracije u plazmi. Ispitivanja na štakorima pokazuju da tiotropij bromid ne prolazi krvno-moždanu barijeru u značajnom opsegu.

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

In vitro testovi na jetrenim mikrosomima pokazuju da enzimski put može biti inhibiran inhibitorima CYP 2D6 (i 3A4), kinidinom, ketokonazolom i gestodenom. Stoga CYP 2D6 i 3A4 sudjeluju u metaboličkom putu koji je odgovoran za eliminaciju 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 mikrosomima jetre u ljudi.

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

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

c) Posebne populacije

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega: Nakon jednokratnih dnevnih inhalacijskih primjena tiotropija do stanja dinamičke ravnoteže u bolesnika s KOPB-om, blago oštećena bubrežna funkcija (CL_{CR} 50 – 80 ml/min) rezultirala je neznatno višim vrijednostima $AUC_{0-6,ss}$ (između 1,8 – 30 % višim) i sličnim $C_{max,ss}$ u usporedbi s bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom (CL_{CR} > 80 ml/min).

U bolesnika s KOPB-om koji imaju umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega (CL_{CR} < 50 ml/min), intravenska primjena tiotropija rezultirala je dvostrukom ukupnom izloženosti (82 %-tno povećanje AUC_{0-4h} i 52 % viši C_{max}) u usporedbi s bolesnicima s KOPB-om s urednom bubrežnom funkcijom, što je potvrđeno i plazmatskim koncentracijama nakon inhalacije suhog praška.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre: Ne očekuje se da će insuficijencija jetre imati značajnijeg utjecaja na farmakokinetiku tiotropija. Tiotropij većinom se izlučuje putem bubrega (74 % u zdravih

mladih dobrovoljaca), a metabolizira se neenzimskim cijepanjem estera u farmakološki neaktivne metabolite.

Bolesnici japanskog podrijetla s KOPB-om: U usporedbi presječnog ispitivanja, prosječne vršne koncentracije tiotropija u plazmi 10 minuta nakon doziranja pri stanju dinamičke ravnoteže bile su od 20 % do 70 % više u Japanaca u usporedbi s bolesnicima bjelačke populacije koji pate od KOPB-a nakon inhalacije tiotropija, ali nije bilo signala veće stope smrtnosti ili kardijalnog rizika u bolesnika japanskog podrijetla u usporedbi s bolesnicima bjelačke populacije. Nema dovoljno farmakokinetičkih podataka za druge etnicitete ili rase.

Pedijatrijska populacija: vidjeti dio 4.2.

d) Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Ne postoji izravna povezanost između farmakokinetike i farmakodinamike.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mnogi učinci zapaženi u konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti mogu se objasniti antikolinergičkim svojstvima tiotropij bromida. Tipični simptomi zabilježeni kod životinja bili su smanjen unos hrane, inhibiran porast tjelesne mase, suhoća usta i nosa, reducirana lakrimacija i salivacija, midrijaza i ubrzana srčana frekvencija. Ostali relevantni učinci zabilježeni u studijama toksičnosti ponovljenih doza su: blaga iritacija dišnog sustava kod miševa i štakora koja se očituje kao rinitis i epitelijalne promjene u nosnoj šupljini i grkljanu, te prostatitis s proteinskim nakupinama i kamencima u mokraćnom mjehuru štakora.

Štetni učinci na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj zabilježeni su samo nakon primjene doza toksičnih za ženku. Tiotropij bromid nije pokazao teratogeno djelovanje u štakora i kunića. U ispitivanju opće reproduktivnosti i plodnosti na štakorima nisu se pokazali štetni učinci na plodnost ili parenje, bilo liječenih roditelja ili njihove mladunčadi niti pri jednom doziranju.

Respiratorne (iritacija) i urogenitalne (prostatitis) promjene te reproduktivna toksičnost zabilježeni su pri lokalnim ili sustavnim izloženostima koje su bile više nego peterostruko veće od terapijskih. Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenog potencijala nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

Laktoza (koja sadrži mliječni protein)

Ovojnica kapsule:

Hipromeloza

Titanijev dioksid (E171)

Crna tinta

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

Bacite NeumoHaler nakon što potrošite lijek u kutiji (maksimalno do 3 mjeseca).

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za upotrebu, primjenu ili implantaciju

Aluminij / Aluminij-PVC blister koji se može odlijepiti.

NeumoHaler je jednodozni uređaj za inhalaciju sa zelenim kućištem i kapicom te bijelim gumbom za pritiskanje od plastike (ABS) i nehrđajućeg čelika.

Lijek je dostupan u sljedećim pakiranjima:

- 30 kapsula, u kartonskoj kutiji
- 60 kapsula, u kartonskoj kutiji
- 90 kapsula, u kartonskoj kutiji

Uređaj za inhalaciju NeumoHaler je zapakiran/dostupan u svakoj kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan SAS
117 Allee Des Parcs
St Priest 69800
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-567442892

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. travnja 2020.