

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Braltus, 10 mikrogrammi annuses, inhalatsioonipulber kõvakapslis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 16 mikrogrammi tiotropiumbromiidi, mis vastab 13 mikrogrammile tiotropiumile.

Üks inhaleeritav annus (annus, mis väljub Zonda inhalaatori huulikust) on 10 mikrogrammi tiotropiumi ühe kapsli kohta.

INN. *Tiotropii bromidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kapsel sisaldab 18 milligrammi laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber kõvakapslis.

Värvitud ja läbipaistvad suurus 3 kapslid, milles on valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sümptomeid leevendav bronhodilatsiooni säilitav ravi kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel.

Ravim on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Manustamistee: inhalatsioon.

Soovitav annus

18-aastased ja vanemad täiskasvanud:

Inhaleerida Zonda inhalaatori abil **ühe** kapsli sisu üks kord ööpäevas.

Inhaleerida iga päev samal kellaajal.

Soovitavat annust ei tohi ületada.

Ühest kapslist saadav annus (10 mikrogrammi) on piisav ning see on Braltus-ravi standardannus.

Braltus'e kapslid on ette nähtud ainult inhalatsiooniks, neid ei tohi alla neelata.

Braltus'e kapsleid tohib inhaleerida üksnes Zonda inhalaatoriga.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid tohivad tiotropiumbromiidi kasutada soovitatavas annuses.

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens > 50 ml/min) patsiendid tohivad tiotropiumbromiidi kasutada soovitatavas annuses. Mõõduka kuni raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≤ 50 ml/min) patsientide kohta vt lõigud 4.4 ja 5.2.

Maksakahjustusega patsiendid tohivad tiotropiumbromiidi kasutada soovitatavas annuses (vt lõik 5.2).

Lapsed

Braltus't ei tohi kasutada lastel või alla 18-aastastel noorukitel. Ravimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Puudub tiotropiumbromiidi asjakohane kasutus lastel KOK-i näidustusel.

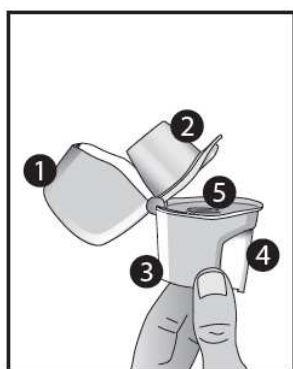
Tiotropiumbromiidi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel tsüstilise fibroosi näidustusel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis/Juhised ravimi kasutamiseks ja käsitlemiseks

Et tagada ravimi õige manustamine, peab ravimi väljakirjutanud arst või muu meditsiinitöötaja õpetama patsiendile inhalaatori kasutamist.

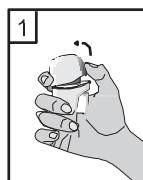
Zonda inhalaator on konstrueeritud spetsiaalselt Braltus'e kapslite jaoks. Patsiendid ei tohi seda kasutada ühegi teise ravimi manustamiseks. Braltus'e kapsleid tohib inhaleerida üksnes Zonda inhalaatori abil. Patsient ei tohi kasutada mingeid teisi inhalaatoreid Braltus'e kapslite manustamiseks. Selgitage patsiendile, et ta peab hoolikalt järgima pakendi infolehes olevaid kasutamishüvisid. Juhtige tema tähelepanu karbikaane sisepinnal olevatele joonistele, mis kirjeldavad õiget kapsli inhalaatorisse asetamise meetodit. **Lämbumise riski vältimiseks selgitage patsiendile, et kapsleid ei tohi MITTE KUNAGI panna otse huulikusse.**

Zonda inhalaatorit tohib kasutada üksnes purgis olevate kapslitega, mis on samas pakendis inhalaatoriga või eraldi pakendis, mis on seotud inhalaatori pakendiga. Ärge kasutage sama inhalaatorit koos mõne muu kapslipurgiga. Visake Zonda seade minema pärast 30 kasutuskorda (või 15 kasutuskorda, kui kasutatakse 15 kapsliga purki).

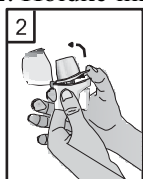


1. Tolmukork
2. Huulik
3. Korpus
4. Augustusnupp
5. Ravimikamber

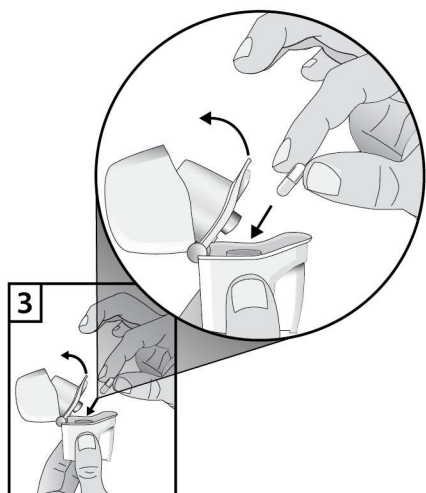
1. Tõmmake tolmukork üles.



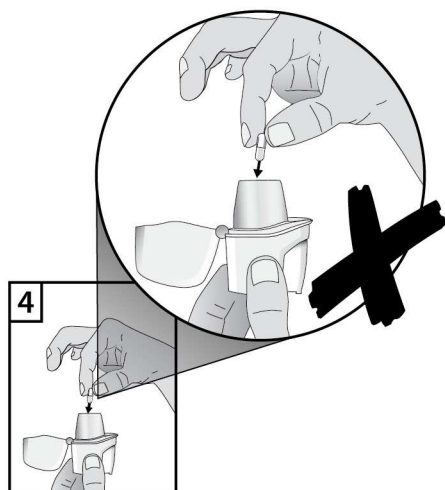
2. Hoidke inhalaatorit kindlalt korpusest ja avage huulik, lükates seda noole suunas ülespoole.



3. Võtke Braltus' e kapsel purgist välja vahetult enne ravimi kasutamist. Sulgege purk tihedalt. Pange üks kapsel inhalaatori korpuse põhja keskel olevasse kambrisse. **Ärge** säilitage kapslit Zonda inhalaatoris.



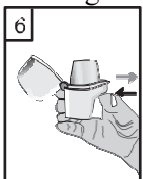
4. **Lämbumise riski vältimiseks ei tohi kapsleid MITTE KUNAGI panna otse huulikusse.**



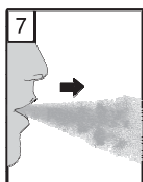
5. Sulgege huulik, kuni kuulete klõpsatust. Jätke tolmukork lahti.



6. Hoidke inhalaatorit huulik ülespoole ning vajutage augustusnupp ühekorruga täiesti sisse. Vabastage nupp. See teeb kapslisse augud ning võimaldab ravimil vabaneda, kui patsient sisse hingab.

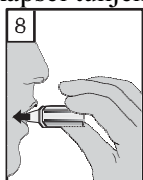


7. Hingake täielikult välja. On tähtis, et teeksite seda huulikust kaugemal. Hoiduge alati huulikusse hingamisest.

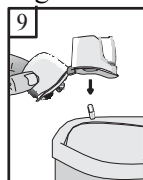


8. Asetage huulik endale suhu ja hoidke pead otse püstises asendis. Sulgege huuled ümber huuliku ning hingake aeglaselt ja piisavalt sügavalt sisse, et kuulda või tunda kapsli vibreerimist keskel oleva kambri sisemuses.

Hoidke hinge kinni niikaua, kuni see on teile mugav ning samal ajal võtke inhalaator suust ära. Seejärel jätkake normaalset hingamist. Korrake punktides 7 ja 8 kirjeldatud tegevusi veel kord, et kapsel tühjeneks täielikult.



9. Pärast kasutamist avage huulik uuesti. Raputage tühi kapsel välja. Sulgege huulik ja tolmukork ning pange Zonda inhalaator oma hoiukohta tagasi.



Braltus[®] kapslis on vaid väike kogus pulbrit, st kapslid on vaid osaliselt täidetud.

Vajadusel võib patsient pärast Zonda inhalaatori kasutamist huuliku kuiva riide või lapikesega puhtaks pühkida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine tiotropiumbromiidi, atropiini või selle derivaatide, nt ipratroopiumi või oksitroopiumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes, kaasa arvatud laktoosmonohüdraat, mis sisaldab piimavalku.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna tiotropiumbromiid on bronhodilataator, mis on mõeldud säilitusraviks manustamisega üks kord ööpäevas, siis ei tohi seda kasutada bronhospasmi ägedate episoodide esmaseks raviks, st vältimatuks abiks.

Pärast tiotropiumbromiidi inhalatsioonipulbri manustamist võivad tekkida kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid.

Seoses antikolinergilise aktiivsusega tuleb tiotropiumbromiidi kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb suletudnurga glaukoom, esnäärme hüperplaasia või kusepõiekaela obstruktsioon (vt lõik 4.8).

Sarnaselt teiste inhaleeritavate ravimitega võib pärast annustamist tekkida paradoksaalne bronhospasm koos viliseva hingamise ja hingelduse kohese halvenemisega. Paradoksaalne bronhospasm nõuab viivitamatut ravi ja allub kiiretoimelisele bronhodilataatorile. Braltus[®] kasutamine tuleb otsekohe lõpetada, patsiendi seisundit tuleb hinnata ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Tiotroopiumi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on hiljuti, <6 kuu jooksul olnud müokardiinfarkt; igasugune ebastabiilne või eluohtlik südamearütmia või sekkumist või farmakoteraapia muutmist vajav südamearütmia viimase aasta jooksul; hospitaliseerimine südamepuudulikkuse (NYHA III või IV klass) tõttu viimase aasta jooksul. Need patsiendid jäeti välja kliinilistest uuringutest ning ravimi antikolinergiline toime mehhanism võib neid seisundeid mõjutada.

Kuna mõõduka kuni raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≤ 50 ml/min) patsientidel esinev neerufunktsiooni vähenemine suurendab tiotroopiumbromiidi kontsentratsiooni plasmas, tohib seda ravimit kasutada ainult juhul kui loodetak kasu on suurem kui võimalik risk. Puudub pikaajaline kogemus raske neerukahjustusega patsientidega (vt lõik 5.2).

Patsiente tuleb hoiatada ravimpulbri silma sattumise eest. Neile tuleb selgitada, et selle tagajärjeks võib olla suletudnurga glaukoomi teke või ägenemine, valu või ebamugavustunne silmas, ajutine nägemise hägustumine, halod või värvilised kujutised nägemisel koos sidekesta kongestsioonist tingitud silmade punetusega ja sarvkesta turse. Kui peaks tekkima mingi kombinatsioon nendest silma sümptomitest, peab patsient lõpetama tiotroopiumbromiidi kasutamise ja konsulteerima koheselt spetsialistiga.

Suukuivust, mida on täheldatud antikolinergilise ravi puhul, võib pikaajalise ravi korral seostada hambakaariesega.

Tiotroopiumbromiidi ei tohi kasutada sagedamini kui üks kord ööpäevas (vt lõik 4.9).

Üks kapsel sisaldab 18 mg laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Abiaine laktoos võib jälgedena sisaldada piimavalke, mis võivad põhjustada reaktsioone inimestel, kellel on raske ülitundlikkus või allergia piimavalkude suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ehkki vormikohaseid ravimkoostoime uuringuid ei ole läbi viidud, on tiotroopiumbromiidi inhalatsioonipulbrit kasutatud samaaegselt teiste ravimitega, ilma et oleks saadud kliinilisi tõendeid ravimkoostoimete kohta. Siia kuuluvad sümptomimeetilised bronhodilataatorid, metüülksantiinid, suukaudsed ja inhaleeritavad steroidid, mida sageli kasutatakse KOK-i ravis.

Pikatoimeliste β_2 -agonistide (LABA, *long-acting beta agonist*) või inhaleeritavate kortikosteroidide (ICS, *inhaled corticosteroid*) kasutamine ei muutnud tiotroopiumi kontsentratsiooni.

Tiotroopiumbromiidi manustamist samaaegselt teiste antikolinergiliste ravimitega ei ole uuritud ning ei ole seetõttu soovitatav.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Tiotroopiumi mõju kohta fertiilsusele puuduvad kliinilised andmed. Mittekliiniline uuring tiotroopiumiga ei näidanud mingeid kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Rasedus

Tiotroopiumi kasutamise kohta rasedatel on väga vähe andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele kliiniliselt oluliste annuste kasutamisel (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on eelistatud hoiduda Braltus'e kasutamisest raseduse ajal.

Imetamine

Seni on teadmata, kas tiotroopiumbromiid eritub inimese rinnapiima. Vaatamata närilistega läbiviidud uuringutele, millest nähtus, et tiotroopiumbromiid eritub emapiima ainult väheses koguses, ei soovitata tiotroopiumbromiidi imetamise perioodil kasutada. Tiotroopiumbromiid on pikatoimeline ühend.

Otsus imetamise jätkamise/lõpetamise või Braltus'ega ravi jätkamise/lõpetamise kohta tuleb vastu võtta, arvestades imetamise kasu lapsele ja Braltus'ega ravi kasu emale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Pearingluse, häguse nägemise või peavalu esinemine võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Paljud loetletud kõrvaltoimed tulenevad tiotropiumbromiidi antikoliinergilistest omadustest.

Allpool loetletud kõrvaltoimetele omistatavad esinemissagedused põhinevad ravimi kõrvaltoimete (st tiotropiumile omistatavate juhtumite) töötlemata esinemismääradel, mida täheldati tiotropiumi rühmas (9647 patsienti), mis on kogutud 28-st platseebokontrolliga kliinilisest uuringust raviperioodidega neljast nädalast kuni nelja aastani.

Esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass/ MedDRA eelistermin	Esinemissagedus
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u> Dehüdratsioon	Teadmata
<u>Närvisüsteemi häired</u> Pearinglus Peavalu Maitsetundlikkuse häired Unetus	Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv
<u>Silma kahjustused</u> Hägune nägemine Glaukoom Silmasisese rõhu tõus	Aeg-ajalt Harv Harv
<u>Südame häired</u> Kodade fibrillatsioon Supraventrikulaarne tahhükardia Tahhükardia Palpitatsioonid	Aeg-ajalt Harv Harv Harv
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u> Farüngiit Düsfoonia Köha Bronhospasm Ninaverejooks Larüngiit Sinusiit	Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv Harv Harv Harv
<u>Seedetrakti häired</u> Suukuivus Gastroösofageaalne reflukshaigus Kõhukinnisus Orofarüingeaalne kandidiaas Soole obstruktsioon, sh paralüütiline iileus Gingiviit Glossiit Düsfaagia Stomatiit	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv Harv Harv Harv Harv

Iiveldus Hambakaaries	Harv Teadmata
<u>Naha ja nahaaluskoeh kahjustused, immuunsüsteemi häired</u> Lööve Urtikaaria Kihelus Ülitundlikkus (sh varajased reaktsioonid) Angioödeem Anafülaktiline reaktsioon Nahainfektsioon, nahahaavand Kuiv nahk	Aeg-ajalt Harv Harv Harv Harv Teadmata Teadmata Teadmata
<u>Lihaste, luutiku ja sidekoe kahjustused</u> Liigeste turse	Teadmata
<u>Neerude ja kuseteede häired</u> Düsuuria Uriinipeetus Kuseteede infektsioon	Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv

Allergilised reaktsioonid

Abiaine laktoos sisaldab piimavalkude jälgi, mis võivad põhjustada reaktsioone inimestel, kellel on raskekujuline ülitundlikkus või allergia piimavalkude suhtes.

Ülitundlikkus- või allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb tiotropiumbromiidi kasutamine otsekohe lõpetada ning patsienti tuleb ravida tavapärasel viisil.

Paradoksaalne bronhospasm

Sarnaselt muule inhaleeritavale ravile võib pärast annustamist tekkida paradoksaalne bronhospasm viliseva hingamise ja õhupuuduse kohese tugevnemisega. Paradoksaalne bronhospasm nõuab viivitamatut ravi ja allub kiiretoimelisele bronhodilataatorile. Braltus'e kasutamine tuleb otsekohe lõpetada, patsiendi seisundit tuleb hinnata ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kontrolliga kliinilistes uuringutes olid sageli täheldatud kõrvaltoimeteks antikoliinergilised kõrvaltoimed nagu suukuivus, mis esines ligikaudu 4%-l patsientidest.

28 kliinilises uuringus viis suukuivus ravi lõpetamiseni 18 patsiendil 9647-st tiotropiumiga ravitud patsiendist (0,2%).

Tõsisteks kõrvaltoimeteks, mis on kooskõlas antikoliinergiliste toimetega, olid glaukoom, kõhukinnisus ja soole obstruktsioon (sh paralüütiline iileus) ning ka uriinipeetus.

Patsientide erirühmad

Antikoliinergiliste kõrvaltoimete esinemissagedus võib suurenedada koos patsiendi vanusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tiotropiumbromiidi suured annused võivad põhjustada antikoliinergilisi nähte ja sümptomeid.

Tervetel vabatahtlikel ei esinenud pärast kuni 340 mikrogrammi tiotropiumbromiidi ühekordse annuse inhaleerimist siiski mingeid süsteemseid antikoliinergilisi kõrvaltoimeid. Lisaks ei täheldatud tervetel vabatahtlikel pärast 7-päevast kuni 170 mikrogrammi tiotropiumbromiidi manustamist mingeid olulisi kõrvaltoimeid peale suukuivuse. 4-nädalases korduvannuse uuringus KOK-i

patsientidel, kellele manustati maksimaalse ööpäevase annusena 43 mikrogrammi tiotropiumbromiidi, ei täheldatud olulisi kõrvaltoimeid.

Tiotropiumbromiidi kapslite tahtmatul suukaudsel manustamisel on äge intoksikatsioon ebatõenäoline, kuna suukaudne biosaadavus on madal.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised inhaleeritavad hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, antikoliinergilised ained
ATC-kood: R03BB04

Toimemehhanism

Tiotropiumbromiid on pikatoimeline muskariinireseptori spetsiifiline antagonist, mida kliinilises meditsiinis nimetatakse sageli antikoliinergikumiks. Seondudes bronhide silelihaste muskariinireseptoritega, inhibeerib tiotropiumbromiid parasümpaatilistest närvilõpmetest vabaneva atsetüülkoliini koliinergilisi (bronhokonstriktiveid) toimeid. Ta omab sarnast afiinsust muskariinireseptorite alatüüpide M_1 kuni M_5 suhtes. Hingamisteedes on tiotropiumbromiid konkureerivalt ja pöördvalt antagonistiks M_3 -retseptoritele, mille tulemuseks on lõõgastumine. Toime oli annuse suurusest sõltuv ning kestis üle 24 tunni. Toime pikk kestus tuleneb tõenäoliselt väga aeglasest M_3 -retseptori dissotsiatsioonist, mis on tunduvalt pikem kui ipratropiumi dissotsiatsiooni poolväärtusaeg. N-kvaternaarse antikoliinergilise ainaena on tiotropiumbromiid lokaalselt (bronho-) selektiivne, manustatuna inhalatsiooni teel ning näitab aktsepteeritavat terapeutilist toimet enne võimalike süsteemsete antikoliinergiliste toimete teket.

Farmakodünaamilised toimed

Bronhodilatatsioon on eeskätt lokaalne toime (hingamisteedele), mitte süsteemne. Dissotsiatsioon M_2 -retseptoritest on kiirem kui M_3 -st, mis tõi funktsionaalsetes *in vitro* uuringutes välja (kineetilist kontrollitud) M_3 -retseptori alatüübi selektiivsuse M_2 ees. Tugev toime ja väga aeglane retseptori dissotsiatsioon on leidnud oma kliinilise väljenduse KOK-patsientide märkimisväärses ja pikaajalises bronhodilatatsioonis.

Südame elektrofüsioloogia

Elektrofüsioloogia: QT-intervalli uuringus, millesse oli kaasatud 53 tervet vabatahtlikku, ei pikendanud tiotropiumi 18 mikrogrammi ja 54 mikrogrammi annus (st 3-kordne terapeutiline annus) 12 päeva jooksul märkimisväärselt QT-intervalle EKG-s.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniline arendusprogramm hõlmas neli üheaastast ja kaks 6-kuulist randomiseeritud topeltpimedat uuringut 2663 patsiendil (1308 said tiotropiumbromiidi). Üheaastane programm koosnes kahest platseebokontrolliga uuringust ja kahest aktiivse kontrolliga (ipratropium) uuringust. Kaks 6-kuulist uuringut olid nii salmeterooli kui platseeboga kontrollitud. Need uuringud hõlmasid nii kopsufunktsiooni mõõtmise tulemusi kui ka düspnoe, ägenemiste ja tervisega seotud elukvaliteedi hinnanguid.

Kopsufunktsioon

Tiotropiumbromiid, manustatuna üks kord ööpäevas, näitas kopsufunktsiooni olulist paranemist (forsseeritud ekspiratoorne maht sekundis (FEV₁) ja forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC)) 30 minutit pärast esmakordset annust, mis säilis 24 tunni jooksul. Farmakodünaamilise tasakaaluseisundini jõuti ühe nädala jooksul, kusjuures suuremat osa bronhodilatatsioonist täheldati kolmandaks päevaks. Tiotropiumbromiid parandas märkimisväärselt hommikust ja õhtust PEF*R*-i (ekspiratoorse tippvoolu kiirus), mõõdetuna patsiendi igapäevaste üleskirjutuste järgi. Tiotropiumbromiidi bronhe lõõgastavad omadused säilisid terve üheaastase manustamisperioodi jooksul ilma tolerantsuse ilminguteta.

105 KOK-i patsiendil läbiviidud randomiseeritud platseebokontrolliga kliiniline uuring näitas, et bronhodilatatsioon säilis kogu 24-tunnise annustamisintervalli vältel, võrreldes platseeboga, hoolimata sellest, kas ravimit manustati hommikul või õhtul.

Kliinilised uuringud (kestusega kuni 12 kuud)

Düspnoe, koormustaluvus

Tiotroopiumbromiid leevendas oluliselt düspnoed (hinnatud düspnoe indeksi muutuse (*Transition Dyspnoea Index*) alusel). See paremus säilis kogu raviperioodi jooksul.

Kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, millesse oli kaasatud 433 mõõduka kuni raske KOK-iga patsienti, uuriti mõju düspnoe paranemisele koormustaluvusel. Nendes uuringutes parandas 6-nädalane tiotroopiumbromiidravi oluliselt sümptomite poolt limiteeritud koormustaluvuse aega veloergomeetrial maksimaalsest töövõimest 75%-lise töövõime juures 19,7% võrra (uuring A) ja 28,3% võrra (uuring B) võrreldes platseeboga.

Tervisega seotud elukvaliteet

9-kuulises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud 492 patsienti, parandas tiotroopiumbromiid tervisega seotud elukvaliteeti, hinnatuna St. George'i respiratoorsete haiguste küsimustiku (SGRQ) üldskoori alusel. Tiotroopiumiga ravitud patsientide proportsioon, kes saavutasid SGRQ üldskoori tähendusrikka paranemise (st > 4 ühikut), oli 10,9% suurem kui platseebo puhul (59,1% tiotroopiumbromiidi rühmades ja 48,2% platseeborühmas (p=0,029)). Keskmine erinevus rühmade vahel oli 4,19 ühikut (p = 0,001; usaldusintervall: 1,69...6,68). Paranemised SGRQ skoori alamvaldkondades olid 8,19 ühikut „sümptomite“ puhul, 3,91 ühikut „aktiivsuse“ puhul ja 3,61 ühikut „mõju igapäevasele elule“ puhul. Kõigi nende eraldi alamvaldkondade paranemised olid statistiliselt olulised.

KOK-i ägenemised

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, millesse oli kaasatud 1829 patsienti mõõduka kuni väga raske KOK-iga, vähendas tiotroopiumbromiid statistiliselt olulisel määral patsientide proportsiooni, kellel esines KOK-i ägenemisi (32,2%...27,8%) ning statistiliselt olulisel määral, 19% võrra, vähenes ägenemiste arv (1,05...0,85 juhtu patsiendiaasta kohta). Lisaks hospitaliseeriti KOK-i ägenemise tõttu 7,0% patsientidest tiotroopiumbromiidi rühmast ja 9,5% patsientidest platseeborühmast (p = 0,056). KOK-i tõttu hospitaliseerimiste arv vähenes 30% võrra (0,25...0,18 juhtu patsiendiaasta kohta).

Üheaastases randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud paralleelrühmadega uuringus võrreldi ravi toimeid mõõdukate ja raskete ägenemiste esinemissagedusele 7376 patsiendil, kellel esines KOK ja anamneesis oli ägenemisi eelneva aasta jooksul, kui neile manustati 18 mikrogrammi tiotroopiumi üks kord ööpäevas ja 50 mikrogrammi salmeterool HFA pMDI kaks korda ööpäevas.

Tabel 1: Ägenemise tulemusnäitajate kokkuvõte

Tulemusnäitaja	18 mikrogrammi tiotroopiumi inhalatsioonipulbrit⁴ N = 3707	50 mikrogrammi salmeterooli (HFA pMDI) N = 3669	Suhtarv (95% CI)	p-väärtus
Aeg [päevades] esimese ägenemiseni ¹	187	145	0,83 (0,77...0,90)	< 0,001
Aeg esimese raske (hospitaliseerimist vajanud) ägenemiseni ²	-	-	0,72 (0,61...0,85)	< 0,001
≥ 1 ägenemisega patsiendid, n (%) ³	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85...0,95)	< 0,001
≥ 1 raske (hospitaliseerimist vajanud) ägenemisega patsiendid, n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66...0,89)	< 0,001

¹ Aeg [päevades] viitab patsientide 1. kvartiilile. Juhtumini kulunud aja analüüsimisel kasutati Cox'i proportsionaalset riskide regressioonimudelit, kus (koondatud) keskuse andmeid ja ravi kasutati kovariaatidena (prognostiliste muutujatena); suhtarv viitab riskisuhtele.

² Juhtumini kulunud aja analüüsimisel kasutati Cox'i proportsionaalset riskide regressioonimudelit, kus (koondatud) keskuse andmeid ja ravi kasutati kovariaatidena (prognostiliste muutujatena); suhtarv viitab riskisuhtele. Aega [päevades] patsientide 1. kvartiili osas ei saa arvestada, kuna raske ägenemisega patsientide osakaal on liiga väike.

³ Tüsistusega patsientide arvu analüüsimisel kasutati Cochran-Manteli-Haenszel testi, mis oli stratifitseeritud kogumisandmete koondatud keskuse poolt; suhtarv viitab riskisuhtele.

⁴ Tiotroopiumi 18 mikrogrammi inhalatsioonipulbrist jõuab patsiendi organismi 10 mikrogrammi tiotroopiumi.

Salmeterooliga võrreldes pikendas tiotroopiumbromiid aega kuni esimese ägenemise saabumiseni (187 päeva vs. 145 päeva), kusjuures risk vähenes 17% (riskisuhe 0,83; 95% usaldusintervall [CI] 0,77...0,90; $P < 0,001$). Samuti pikendas tiotroopiumbromiid aega kuni esimese raskekujulise (hospitaliseerimist vajanud) ägenemiseni (riskisuhe 0,72; 95% CI 0,61...0,85; $P < 0,001$).

Pikaajalised kliinilised uuringud (üle 1 aasta, kuni 4 aastat)

5993 patsiendil läbiviidud 4-aastases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus (3006 patsienti said platseebot ja 2987 said tiotroopiumbromiidi) püsis tiotroopiumbromiidist tulenenud FEV₁ paremus võrreldes platseeboga konstantsena kogu 4-aastase perioodi jooksul. ≥ 45 -kuulise uuringu viis lõpule suurem proportsioon patsiente tiotroopiumbromiidi rühmast kui platseeborühmast (63,8% vs. 55,4%; $p < 0,001$). Erinevus iga-aastase FEV₁ määra languses võrreldes platseeboga oli tiotroopiumbromiidi ja platseebo vahel sarnane. Ravi ajal esines surma riski 16% vähenemine. Surma esinemissageduse määr oli platseeborühmas 4,79 100 patsiendiaasta kohta vs. tiotroopiumi rühmas 4,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (riskisuhe (tiotroopium/platseebo) = 0,84; 95% CI = 0,73; 0,97). Ravi tiotroopiumiga vähendas hingamispuudulikkuse riski (registreeritud kõrvaltoimetest teatamise kaudu) 19% võrra (2,09 vs. 1,68 juhtu 100 patsiendiaasta kohta, suhteline risk (tiotroopium/platseebo) = 0,81; 95% CI = 0,65; 0,999).

Tiotroopiumi aktiivse kontrolliga uuring

Tiotroopiumbromiidi inhalatsioonipulbri ja tiotroopiumbromiidi inhalatsiooniauru efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks on läbi viidud pikaajaline laiaulatuslik randomiseeritud topeltpime aktiivse kontrolliga uuring jälgimisperioodiga kuni 3 aastat (5694 patsienti said tiotroopiumbromiidi inhalatsioonipulbrit; 5711 patsienti said tiotroopiumbromiidi aurustusinhalatsioonist). Esmasteks tulemusnäitajateks olid aeg KOK-i esimese ägenemiseni, aeg üldsuresmuseni ning alamuuringus (906 patsienti) minimaalne FEV₁ (enne ravimi manustamist).

Aeg KOK-i esimese ägenemiseni oli tiotroopiumbromiidi inhalatsioonipulbri ja tiotroopiumbromiidi aurustusinhalatsiooni puhul arvuliselt sarnane (riskisuhe (tiotroopiumbromiidi inhalatsioonipulber/ tiotroopiumbromiidi aurustusinhalatsioon) 1,02; 95% CI 0,97...1,08). Päevade arvu mediaan KOK-i esimese ägenemiseni oli tiotroopiumbromiidi inhalatsioonipulbri puhul 719 päeva ja tiotroopiumbromiidi aurustusinhalatsiooni puhul 756 päeva.

Tiotroopiumbromiidi inhalatsioonipulbri bronhodilatoorne toime püsis 120 nädalat, mis oli sarnane tiotroopiumbromiidi aurustusinhalatsiooni puhul täheldatule. Minimaalse FEV₁ keskmine erinevus tiotroopiumbromiidi inhalatsioonipulbri ja tiotroopiumbromiidi aurustusinhalatsiooni vahel oli 0,010 l (95% CI -0,018...0,038 l).

Turuletulekujärgses uuringus, milles võrreldi tiotroopiumbromiidi aurustusinhalatsiooni ja tiotroopiumbromiidi inhalatsioonipulbrit, oli üldsuresmus, sh vitaalstaatus, uuringu jooksul sarnane (riskisuhe (tiotroopiumbromiidi inhalatsioonipulber/ tiotroopiumbromiidi aurustusinhalatsioon) 1,04; 95% CI 0,91...1,19).

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada tiotroopiumbromiidiga läbi viidud uuringute tulemused laste kõigi alarühma kohta KOK ja tsüstilise fibroosi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tiotroopiumbromiid on mittekiraalne kvaternaarne ammooniumühend, mis lahustub halvasti vees. Tiotroopiumbromiidi manustatakse kuivpulbri inhalatsioonina. Üldiselt deponeeritakse inhalatsiooni teel manustamisel enamus väljutatud annusest seedetraktis ja vähemal määral sihtorganis kopsus. Paljud allpool kirjeldatud farmakokineetilised andmed on saadud soovitatavast raviannusest suuremate annustega.

Imendumine

Pärast kuivpulbri inhaleerimist noorte tervete vabatahtlike poolt on absoluutne biosaadavus 19,5%, mis näitab, et kopsudesse jõudnud fraktsioon on kõrge biosaadavusega. Tiotroopiumi suukaudsete lahuste absoluutne biosaadavus on 2...3%. Tiotroopiumi maksimaalset kontsentratsiooni plasmas täheldati 5...7 minutit pärast inhalatsiooni.

Tasakaaluseisundis oli KOK patsientidel maksimaalne tiotroopiumi plasmataase 12,9 pg/ml, mis langes kiiresti mitmekambrilise mudeli järgi. Tasakaaluseisundi minimaalsed kontsentratsioonid plasmas olid 1,71 pg/ml. Süsteemselt tsirkuleeriva tiotroopiumi kogus pärast tiotroopiumbromiidi pulbri inhaleerimist sarnanes tiotroopiumi hulgalet pärast inhaleerimist aurustusinhalaatori kaudu.

Jaotumine

Tiotroopium seondub 72% ulatuses plasmavalkudega ja selle jaotusruumala on 32 l/kg. Lokaalne kontsentratsioon kopsudes ei ole teada, kuid manustamisviis viitab oluliselt kõrgemale kontsentratsioonile kopsudes. Rottidega läbiviidud uuringud on näidanud, et tiotroopiumbromiid ei läbi olulisel määral hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon

Biotransformatsioon on väikese ulatusega. Seda kinnitab leid, et pärast veenisest manustamist noortele tervetele vabatahtlikele eritub uriiniga 74% ainek esialgsel kujul. Ester tiotroopiumbromiid lõhustub mitteensümaatilisel teel alkoholiks (N-metüülkopiiniks) ja happeliseks ühendiks (ditienüülglükoolhappeks), mis ei ole muskariinireseptorite suhtes aktiivsed. *In vitro* katsed inimese maksa mikrosoomide ja inimese hepatotsüütidega on näidanud, et mõningane kogus ravimist (< 20% annusest pärast veenisest manustamist) metaboliseeritakse tsütokroom P450 (CYP) sõltuva oksüdatsiooni ning järgneva glutatioon-konjugatsiooni teel erinevateks II faasi metaboliitideks.

Maksa mikrosoomidega läbi viidud *in vitro* katsed näitavad, et CYP 2D6 (ja 3A4) inhibiitorid kinidiin, ketokonasool ja gestodeen võivad inhibeerida seda ensümaatilist metabolismirada. Seega CYP 2D6 ja 3A4 osalevad metabolismirajas, mis vastutab annuse väiksema osa elimineerimise eest.

Tiotroopiumbromiid ei inhibeeri isegi supratherapeutilistes kontsentratsioonides CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ega 3A inimese maksa mikrosoomides.

Eritumine

Tiotroopiumi efektiivne poolväärtusaeg KOK patsientidel on 27...45 tundi. Pärast veenisest manustamist oli noortel tervetel vabatahtlikel kogukliirens 880 ml/min. Veenisiseselt manustatud tiotroopium eritub peamiselt muutumatult uriiniga (74%). Pärast kuivpulbri inhaleerimist KOK patsientide poolt kuni tasakaalukontsentratsioonini eritub uriiniga 7% (1,3 mikrogrammi) annusest muutumatul kujul 24 tunni jooksul, kusjuures ülejäänul on peamiselt imendumata kujul soolestikus, mis elimineeritakse väljaheitel. Tiotroopiumi renaalne kliirens ületab kreatiniini kliirensi, mis näitab eritumist uriini. Pärast korduvat üks kord ööpäevas inhaleerimist KOK patsientide poolt saabus farmakokineetiline tasakaalukontsentratsioon 7 päeva pärast, mille järgsel kumuleerumist ei toimunud.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tiotroopiumi farmakokineetika on pärast veenisest manustamist lineaarne, olenemata ravimvormist.

Patsientide erirühmad

Eakad: nagu on oodata kõigi peamiselt renaalset erituvate ravimite puhul, kaasnes kõrge eaga tiotroopiumi renaalset kliirensi vähenemine (365 ml/min alla 65-aastastel KOK-patsientidel kuni

271 ml/min \geq 65-aastastel KOK-patsientidel). Sellest ei tulenenud vastavaid AUC_{0-6,ss} ega C_{max,ss} väärtuste tõuse.

Neerukahjustus: pärast tiotroopiumi üks kord ööpäevas inhaleerimisi KOK patsientide poolt kuni tasakaalukontsentratsioonini esinesid kerge neerukahjustuse (CL_{CR} 50...80 ml/min) korral veidi suuremad AUC_{0-6,ss} (vahemikus 1,8...30% suurem) ja sarnased C_{max,ss} väärtused nagu normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (CL_{CR} > 80 ml/min). Keskmise kuni raske neerukahjustusega (CL_{CR} < 50 ml/min) KOK patsientidel kaasnes tiotroopiumi veenisisesel manustamisega üldise ekspositsiooni kahekordistumine (82% suurem AUC_{0-4h} ja 52% kõrgem C_{max}), võrreldes normaalse neerufunktsiooniga KOK patsientidega, mida kinnitasid plasmakontsentratsioonid pärast kuivpulbri inhalatsiooni.

Maksakahjustus: maksapuudulikkus ei avalda arvatavasti mingit olulist mõju tiotroopiumi farmakokineetikale. Tiotroopium puhastub organismist eeskätt renaalse eliminatsiooni teel (74% noortel tervetel vabatahtlikel) ja estri lihtsa mitteensümaatilise lõhustumise kaudu farmakoloogilise toimeteta jääkideks.

Jaapani päritoluga KOK patsiendid: ristuva uuringu võrdluses olid tasakaaluseisundis, 10 minutit pärast tiotroopiumi manustamist inhalatsioonina, keskmised maksimaalsed tiotroopiumi plasmakontsentratsioonid jaapanlastest KOK patsientidel 20...70% kõrgemad võrreldes europiidsete patsientidega, kuid jaapani patsientidel ei esinenud kõrgemat suremust ega kardiaalset riski, võrreldes europiidsetega. Seoses teiste etniliste gruppide või rassidega on farmakokineetilisi andmeid ebapiisavalt.

Lapsed: vt lõik 4.2

Farmakokineetika ja farmakodünaamika suhe

Farmakokineetika ja farmakodünaamika vahel puudub otsene seos.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Paljusid toimeid, mida täheldati farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja reproduktiivtoksilisuse traditsioonilistes uuringutes, võib seletada tiotroopiumbromiidi antikoliinergiliste omadustega. Loomadel täheldati tüüpiliselt vähenenud söömist, kaaluübe pärssimist, suu- ja ninakuivust, pisaravedeliku- ja süljeerituse vähenemist, müdriaasi ja südame löögisageduse tõusu. Teisteks olulisteks toimeteks, mida täheldati korduvannuse toksilisuse uuringutes, olid hingamisteede kerge ärritus rottidel ja hiirtel, millele osutasid nohu ja ninaõõne ning kõri epiteeli muutused ja prostatiit koos valguliste ladestustega ja põiekivid rottidel.

Tiinuse, embrüofetaalse arengu, poegimise või postnataalse arenguga seonduvaid kahjulikke toimeid võis tõestada ainult emale toksiliste annuste tasemel. Rottidel ja küülikutel ei osutunud tiotroopiumbromiid teratogeenseks. Rottidega läbiviidud tavalisest reproduktiivsuse- ja fertiilsusuurinngust ei saadud viiteid fertiilsust või paaritumiskäitumist mõjutava mis tahes kõrvaltoime kohta kummalgi ravitud vanemal ega nende järglastel mis tahes annuste puhul.

Respiratoorseid (ärritus) ja urogenitaalseid (prostatiit) muutusi ning reproduktsioonitoksilisust täheldati lokaalsete ja süsteemsete ekspositsioonide korral, mis ületasid rohkem kui 5-kordselt terapeutilise annuse. Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringud ei näidanud spetsiifilist ohtu inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (sisaldab piimavalku).

Kapsel koosneb hüdroksüpropüülmetüülselluloosist (HPMC), üldtuntud nimetusega hüpromelloos.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud.

Pärast esmast avamist: 30 päeva (15 kapsliga purk) või 60 päeva (30 kapsliga purk)

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida purk tihedalt suletuna. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Mitte hoida külmkapis, mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) purgid, suletud polüpropüleenist (PP) keeratava korgiga, millel on polüetüleenist (PE) turvarõngas. Purgis on väikese tihedusega polüetüleenist (LDPE) kuivatusaine kapsel, mis sisaldab ränigeeli. Igas purgis on 15 või 30 kapslit. Purgid on karbis koos Zonda inhalaatoriga.

Zonda inhalaator on üheannuseline inhalatsiooniseade, millel on roheline korpus ja kaas ning valge vajutusnupp. Inhalaator on toodetud akrülonitriilbutadienüstüreen (ABS)-plastidest ja roostevabast terasest.

Kombineeritud pakend sisaldab kas 15 kapslit või 30 kapslit ja 1 Zonda inhalaatorit.

Mitmikpakend sisaldab kas 60 kapslit (2 pakendit, mõlemas 30 kapslit) ja 2 Zonda inhalaatorit või 90 kapslit (3 pakendit, igas 30 kapslit) ja 3 Zonda inhalaatorit.

Liitpakend sisaldab 30 kapslit (pudel) karbis, mis on kokku seotud 1 Zonda inhalaatoriga, mis on pakendatud eraldi karpi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

914616

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2019