

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СПИРИВА 18 микрограма, прах за инхалация, твърда капсула  
SPIRIVA 18 micrograms, inhalation powder, hard capsule

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 22,5 микрограма тиотропиум бромид монохидрат (*tiotropium bromide monohydrate*), еквивалентен на 18 микрограма тиотропиум (*tiotropium*).

Дозата, която се освобождава (дозата, освободена от мундщука на устройството HandiHaler) е равна на 10 микрограма тиотропиум.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 5,5 милиграма лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, твърда капсула.

Светлозелени твърди капсули съдържащи прах за инхалация, с отпечатан код на продукта TI 01 и фирмено лого върху капсулата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Тиотропиум представлява бронходилататор за поддържащо лечение за облекчаване на симптомите при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Лекарственият продукт е само за инхалаторно приложение.

Препоръчителната доза тиотропиум бромид е инхалиране на съдържанието на една капсула дневно, по едно и също време на деня, използвайки устройството HandiHaler.

Препоръчаната доза не трябва да се превишава.

Тиотропиум бромид капсули са предназначени само за инхалация, а не за перорален прием.

Тиотропиум бромид капсули не трябва да се гълтат.

Тиотропиум бромид трябва да се инхалира само с устройството HandiHaler.

#### Специални популации

Пациенти в напреднала възраст могат да използват тиотропиум бромид, следвайки препоръчаната дозировка.

Пациенти с бъбречни увреждания могат да използват тиотропиум бромид, следвайки препоръчаната дозировка. Пациенти със средна до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $\leq 50$  ml/min) вж. точка 4.4 и точка 5.2 .

Пациенти, страдащи от чернодробна недостатъчност могат да използват тиотропиум бромид, следвайки препоръчаната дозировка (вж. точка 5.2 ).

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20020374
Разрешение № 11-37652/11-05-2017
Одобрение № .....



## Педиатрична популация

### **ХОББ**

Няма съответно приложение при педиатричната популация (под 18 години) в показанието посочено в точка 4.1.

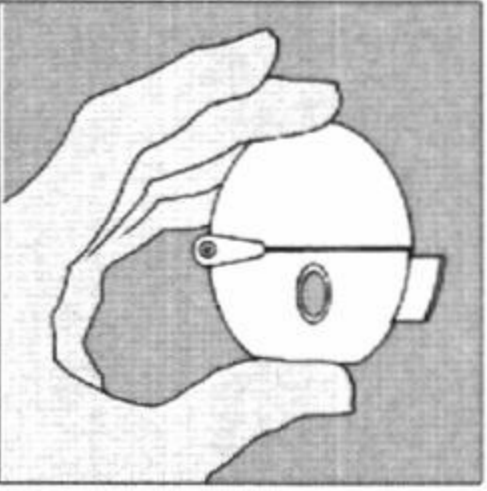
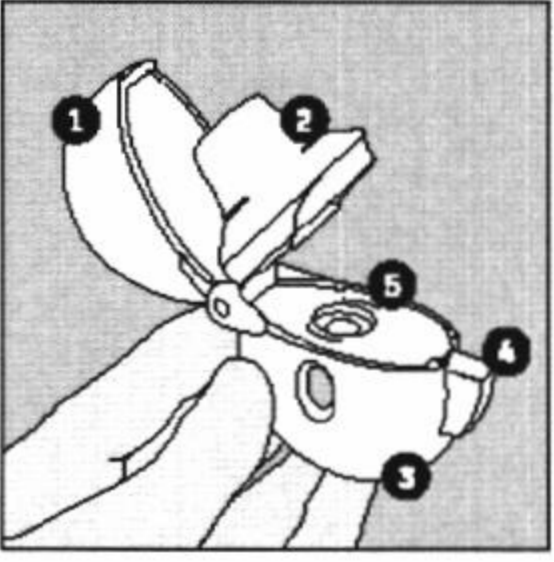
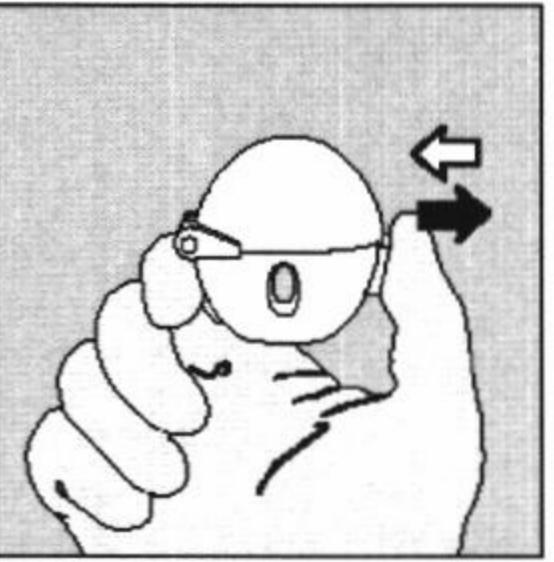
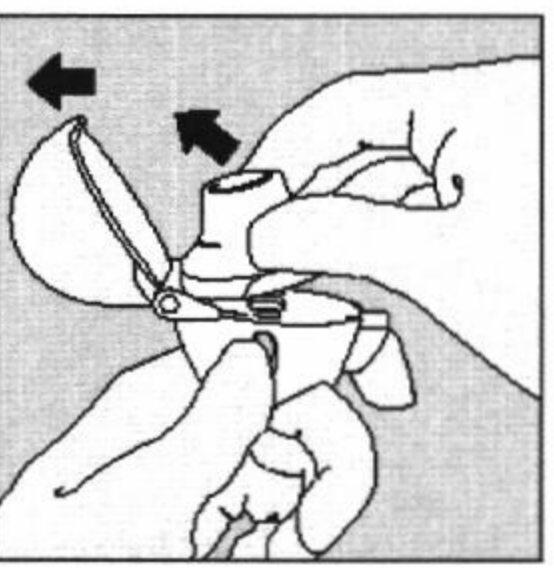
### **Кистозна фиброза**

Безопасността и ефикасността на СПИРИВА 18 микрограма не са установени при деца и юноши. Няма налични данни.

### Начин на приложение

За да се осигури правилно приложение на лекарствения продукт, пациентът трябва да бъде обучен как да използва инхалатора от лекаря или от други медицински специалисти .

### Указания за употреба

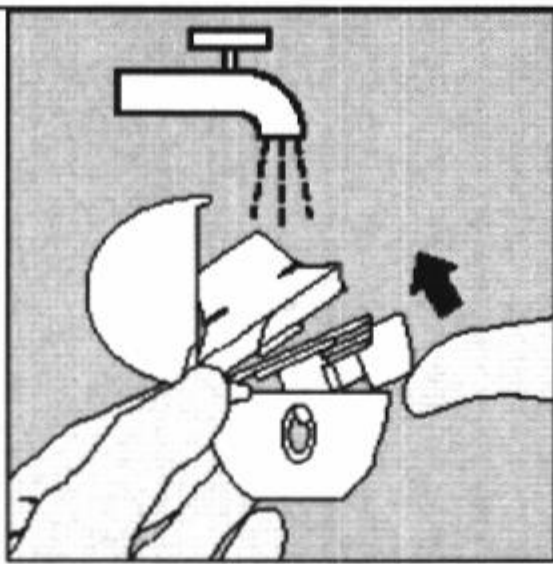
	<p>Не забравяйте да следвате стриктно инструкциите на Вашия лекар за употребата на СПИРИВА. Устройството HandiHaler е специално разработено за СПИРИВА. Не трябва да се използва за приложение на друг лекарствен продукт. Устройството HandiHaler е подходящо за употреба до една година, за приложение на Вашето лекарство.</p>
	<p>HandiHaler</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. покривен капак</li><li>2. мундщук</li><li>3. основа</li><li>4. бутон за пробиване</li><li>5. основна камера</li></ol>
	<p>1. За да отворите покривния капак, натиснете бутона за пробиване докрай и освободете.</p>
	<p>2. Отворете покривния капак докрай, като го издърпате нагоре. След това отворете мундщука, като го издърпате нагоре.</p>



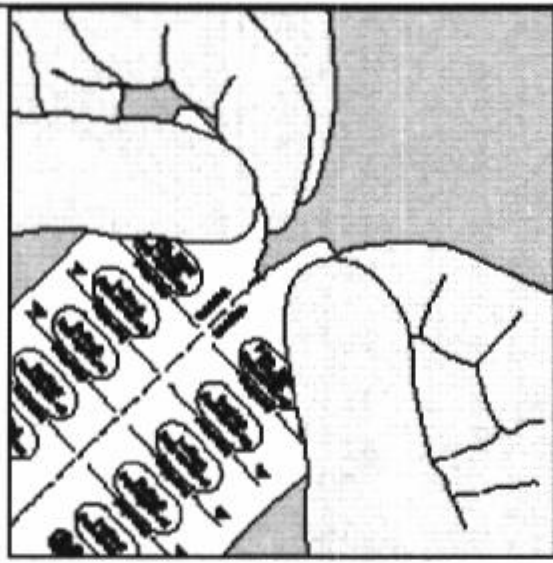
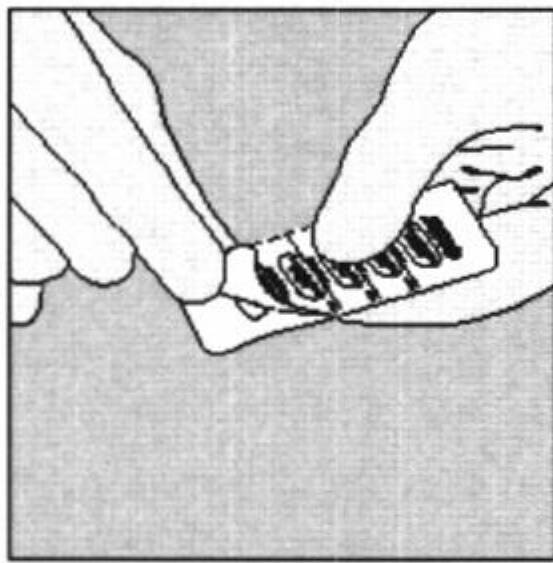
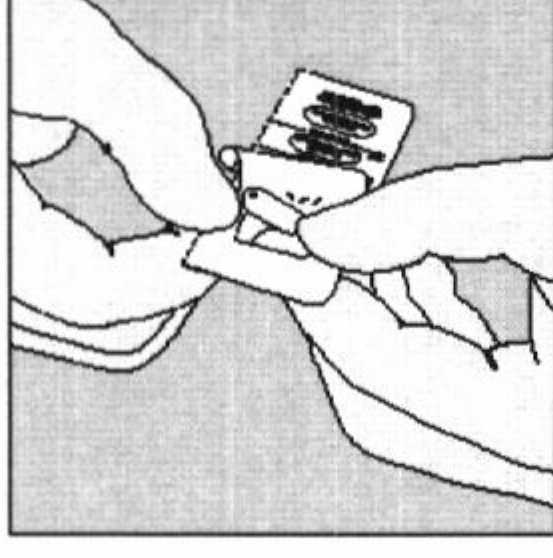
	<p>3. Извадете една капсула СПИРИВА от блистера (непосредствено преди употреба, вж. Употреба на блистера) и я поставете в основната камера, както е илюстрирано. Няма значение с коя страна поставяте капсулата в камерата.</p>
	<p>4. Затворете здраво мундщука, докато не чуete щракване. Оставете покривният капак отворен.</p>
	<p>5. Задръжете устройството HandiHaler обърнато с мундщука нагоре и натиснете зеления бутон за пробиване само веднъж, докрай, след което го освободете. По този начин се образуват дупки в капсулата, което позволява лекарството да се освободи, докато вдишвате.</p>
	<p>6. Издишайте дълбоко. Важно: Винаги избягвайте да дишате в мундщука.</p>
	<p>7. Повдигнете устройството HandiHaler до устата си и стиснете устните си здраво около мундщука. Задръжете главата си в изправено положение и вдишайте бавно и дълбоко, но така, че да чувате или усетите вибрирането на капсулата. Вдишвайте, докато почувствате дробовите си пълни. След това задръжете дишането си колкото можете, като в същото време извадете устройството HandiHaler от устата си. Възстановете нормалното си дишане. Повторете стъпки 6 и 7 още веднъж. По този начин ще изпразните напълно капсулата.</p>
	<p>8. Отново отворете мундщука. Извадете капсулата и я изхвърлете. Затворете мундщука и покривния капак, за да съхраните устройството HandiHaler.</p>



## Почистване на устройството HandiHaler

	<p>Почиствайте устройството HandiHaler веднъж месечно. Отворете покривния капак и мундщука. После отворете основата чрез повдигане на бутона за пробиване. Изплакнете цялото устройство за инхалация с топла вода, за да отстраните остатъците от праха. Подсушете изцяло устройството HandiHaler, като попиете водата с хартиена кърпа и след това изсушете на въздух, като оставите покривния капак, мундщука и основата отворени. Тъй като изсъхването отнема 24 часа, най-добре е да почистите устройството веднага след употреба, за да можете да го използвате за следващия ви дневен прием. Ако е необходимо, мундшукът може да се почисти от външната страна с влажна, но не мокра тъкан.</p>
---	---

## Употреба на блистера

	<p>А. Разделете двете блистерни ленти, като следвате перфорираната линия.</p>
	<p>Б. Обелете фолиото на блистера от задната страна, използвайки указаното място, докато не видите капсулата. В случай, че неволно обелите фолиото и върху съседната капсула, то тя трябва да бъде изхвърлена.</p>
	<p>В. Извадете капсулата.</p>

СПИРИВА капсули съдържат само малко количество прах за инхалация, така че капсулата е частично пълна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към атропин, или неговите производни, например ипратропиум или окситропиум.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Тиотропиум бромид, представлява бронходилататор за поддържащо лечение, за приложение веднъж дневно, поради тази причина не трябва да се използва за начално лечение на остър пристъп на бронхоспазм, т.е. спешна терапия.



Възможна е появата на реакции на свръхчувствителност от бърз тип след приложение на тиотропиум бромид.

Поради неговата антихолинергична активност, тиотропиум бромид трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с тесноъгълна глаукома, хиперплазия на простатната жлеза или обструкция на шийката на пикочния мехур (вж. точка 4.8).

Лекарствените продукти за инхалационно приложение могат да предизвикат инхалаторно-индуциран бронхоспазъм.

Тиотропиум трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с прекаран наскоро миокарден инфаркт преди по-малко от 6 месеца, нестабилна или животозастрашаваща сърдечна аритмия или сърдечна аритмия, налагаща интервенция, или промяна на лечението с лекарства през последната година; хоспитализация за сърдечна недостатъчност (клас III или IV по NYHA) през последната година. Такива пациенти са били изключени от клиничните проучвания, а тези състояния могат да бъдат повлияни от антихолинергичния механизъм на действие.

Тъй като плазмените концентрации се увеличават при намалена бъбречна функция при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (кретининов клирънс  $\leq 50$  ml/min), тиотропиум бромид може да се прилага, само ако очакваната полза надвишава потенциалния риск. Няма дългосрочни данни за приложението на продукта при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Пациентите трябва да бъдат предупредени да внимават прахът да не попадне в очите. Трябва да бъдат предупредени също така, че това може да доведе до влошаване или обостряне на тесноъгълна глаукома, болка или дискомфорт от страна на очите, временно замъгляване на зрението, цветни кръгове или петна, свързани със зачервяване на очите поради конюнктивална конгестия и корнеален оток. Пациентите трябва незабавно да прекратят употребата на тиотропиум бромид и да потърсят съвет от специалист, ако се прояви каквато и да е комбинация от тези очни симптоми.

По време на антихолинергичната терапия се наблюдава сухота в устата, която при продължителен период може да е асоциирана със зъбни кариеси.

Тиотропиум бромид не трябва да се прилага повече от веднъж дневно.(вж. точка 4.9).

СПИРИВА капсули съдържат 5,5 mg лактоза монохидрат. Това количество обикновени не предизвиква проблеми при пациенти с лактозна непоносимост. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Помощното вещество лактоза монохидрат може да съдържа малки количества млечени протеини, които може да предизвикат алергични реакции.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Въпреки, че не са провеждани клинични проучвания относно взаимодействията, тиотропиум бромид, прах за инхалиране, е прилаган едновременно с други лекарствени продукти, без да има клинични доказателства за лекарствени взаимодействия. В тази група влизат симпатикомиметични бронходилататори, метилксантини, стероиди за перорално и инхалационно приложение, често прилагани при лечението на ХОББ.

Не е установена промяна на експозицията на тиотропиум при употреба на дългодействащи бета2-агонисти (ДДБА) или инхалаторни кортикостероиди (ИКС).

Не се препоръчва едновременното приложение на тиотропиум бромид с други антихолинергични лекарствени средства, тъй като до този момент лекарственото взаимодействие не е проучено.



#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Има много ограничени данни за употребата на тиотропиум при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или косвени негативни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност при дози от клинично значение (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка се препоръчва употребата на СПИРИВА да се избягва по време на бременност.

##### Кърмене

Не е известно дали тиотропиум бромид се екскретира в майчиното мляко при хора. Въпреки проведените клинични проучвания при гризачи, които показват, че малко количество тиотропиум бромид се екскретира в кърмата, употребата на СПИРИВА не се препоръчва в периода на кърмене. Тиотропиум бромид е вещество с продължително действие. Когато се взема решение за продължаване/прекратяване на кърменето или продължаване/прекратяване на лечението със СПИРИВА, трябва да се вземе под внимание очакваната за детето полза от кърменето и очакваната за майката полза от лечението със СПИРИВА.

##### Фертилитет

Клинични данни върху фертилитета не са налични за тиотропиум. Неклинично изпитване проведено с тиотропиум не е показало никакви нежелани лекарствени реакции върху фертилитета (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Появата на замаяност, замъглено виждане или главоболие може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Кратко представяне на профила на безопасност

Много от изброените нежелани лекарствени реакции могат да се свържат с антихолинергичните свойства на СПИРИВА.

##### Таблично кратко представяне на нежеланите лекарствени реакции

Честотата, определена за нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, се базира на необработени степени на проявление на нежелани лекарствени реакции (т.е. реакции, които се приписват на тиотропиум бромид), наблюдавани в групата, лекувана с тиотропиум (9 647 пациенти) в 28 обединени плацебо-контролирани клинични проучвания с период на лечение, вариращ от четири седмици до четири години.

Честотните категории са определени по следната конвенция:

много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни)

Системо органен клас/ MedDRA предпочитан термин	Честота
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Дехидратация	С неизвестна честота
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести



Вкусови нарушения	Нечести
Безсъние	Редки
<b><u>Нарушения на очите</u></b>	
Замъглено виждане	Нечести
Глаукома	Редки
Повишено вътреочно налягане	Редки
<b><u>Сърдечни нарушения</u></b>	
Предсърдно мъждене	Нечести
Надкамерна тахикардия	Редки
Тахикардия	Редки
Палпитации	Редки
<b><u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u></b>	
Фарингит	Нечести
Дисфония	Нечести
Кашлица	Нечести
Бронхоспазъм	Редки
Епистаксис	Редки
Ларингит	Редки
Синузит	Редки
<b><u>Стомашно-чревни нарушения</u></b>	
Сухота в устата	Чести
Гастроезофагеален рефлукс	Нечести
Констипация	Нечести
Орофарингеална кандидоза	Нечести
Интестинална обструкция, включително паралитичен илеус	Редки
Възпаление на венците	Редки
Глосит	Редки
Дисфагия	Редки
Стоматит	Редки
Гадене	Редки
Зъбен кариес	С неизвестна честота
<b><u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан, нарушения на имунната система</u></b>	
Обрив	Нечести
Уртикария	Редки
Пруритус	Редки
Свръхчувствителност (включително реакции от бърз тип)	Редки
Ангиоедем	Редки
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Кожна инфекция, кожна язва	С неизвестна честота
Суха кожа	С неизвестна честота
<b><u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u></b>	
Подуване на ставите	С неизвестна честота



<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Дизурия	Нечести
Задръжка на урина	Нечести
Инфекция на уринарния тракт	Редки

#### Описание на някои нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания често наблюдаваните нежелани реакции са антихолинергични нежелани лекарствени реакции, такива като сухота в устата, които възникват при приблизително 4% от пациентите. В 28 клинични проучвания сухотата в устата води до прекъсване на лечението при 18 от 9 647 пациенти, лекувани с тиотропиум (0,2%).

Сериозни нежелани реакции, свързани с антихолинергични ефекти включват както глаукома, констипация и интестинална обструкция, включително паралитичен илеус, така също и задръжка на урина.

#### Друга специална популация

Възможна е повишена поява на антихолинергични нежелани реакции при пациенти в напреднала възраст.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

Високи дози тиотропиум бромид могат да предизвикат антихолинергични признаци и симптоми.

Въпреки това, не са наблюдавани системни антихолинергични нежелани ефекти при здрави доброволци, след приложение на еднократна доза от 340 микрограма тиотропиум бромид. В допълнение, не са наблюдавани значими нежелани лекарствени реакции, освен пресъхване на устата, след 7 дневно приложение на 170 микрограма тиотропиум бромид, веднъж дневно, при здрави доброволци. В мултидозово проучване, при пациенти, страдащи от ХОББ, след приложение на максимална дневна доза 43 микрограма тиотропиум бромид за четири седмици, не са наблюдавани нежелани ефекти.

Поради слабата системна абсорбция на тиотропиум бромид, вероятността от остра интоксикация след перорално поглъщане на капсулите е малко вероятна.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, за инхалаторно приложение, антихолинергични средства, АТС код: R03B B04

#### Механизъм на действие

Тиотропиум бромид представлява продължително-действащ, специфичен антимускаринов агент, наричан в клиничната медицина „антихолинергичен агент”. Посредством свързване с мускариновите рецептори на бронхиалната гладка мускулатура, тиотропиум бромид инхибира холинергичните (бронхоконстриктивните) ефекти на ацетилхолина, освободен от парасимпатиковите нервни окончания. Притежава сходен афинитет към подтиповете мускаринови рецептори M<sub>1</sub> до M<sub>5</sub>.



В дихателните пътища, тиотропиум бромид конкурентно и обратимо антагонизира  $M_3$ - рецепторите, което води до релаксация. Ефектът беше дозозависим и продължителността му е повече от 24 часа. Продължителността на ефекта вероятно се дължи на бавната дисоциация от  $M_3$ -рецепторите, показвайки значително по-дълъг полуживот на дисоциация от наблюдавания при ипратропиум. Като  $N$ -четвъртичен антихолинергичен агент, тиотропиум бромид е локално (бронхо-) селективен след инхалационно приложение, като демонстрира приемливи терапевтични граници, преди проявата на системни антихолинергични ефекти.

#### Фармакодинамични ефекти

Бронходилатацията след инхалационно приложение на тиотропиум бромид е главно с локално-специфичен ефект, а не със системен.

Дисоциацията от  $M_2$ -рецепторите е по-бърза, а отколкото от  $M_3$ , което при функционални *in vitro* проучвания, разкри (кинетично контролирана) рецепторна субтипна селективност на  $M_3$  спрямо  $M_2$ . Високата ефективност и бавната дисоциация са в основата на клиничното съотношение между значителна и дълготрайна бронходилатация при пациенти с ХОББ .

#### Електрофизиология на сърцето

Електрофизиология: В едно QT проучване, включващо 53 здрави доброволци, приемът на СПИРИВА 18 микрограма и 54 микрограма (т.е. три пъти терапевтичната доза) в продължение на 12 дни не удължава значимо QT интервалите на електрокардиограмата.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Програмата за клинично разработване включваше четири едногодишни и две шестмесечни рандомизирани, двойно-слепи проучвания с 2663 пациента (1308 от тях, третирани със тиотропиум бромид). Едногодишната програма се състои от две плацебо-контролирани и две ипратропиум-контролирани проучвания. Всяко от двете шестмесечни проучвания са салметерол- и плацебо-контролирани. Проучванията включват белодробна функция и оценка на състоянието на диспнея, епизоди на обостряне и качеството на живот.

#### Белодробна функция

Приложението на тиотропиум бромид веднъж дневно, води до значително подобрене на белодробната функция (форсиран експираторен обем за 1 секунда,  $FEV_1$  /  $FEV_1$  и форсиран витален капацитет, ФВК /FVC) 30 минути след приложението на първата доза и действието продължава 24 часа. Фармакодинамично равновесно състояние е постигнато за една седмица, като бронходилатация в повечето случаи, е наблюдавана до третия ден. Тиотропиум бромид значително подобрява ВЕД /PEFR/ (върхов експираторен дебит /peak expiratory flow rate/) на сутринта и вечерта, измерен според дневните показатели на пациента.

Бронходилатиращият ефект на тиотропиум бромид е поддържан през целия едногодишен период на приложение, без признаци на толерантност.

Рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 105 пациенти с ХОББ, показва, че бронходилатацията се поддържа през 24-часовия интервал на дозиране, сравнено с плацебо, независимо дали тиотропиум бромид е приложен сутринта или вечерта.

#### Клинични изпитвания (до 12 месеца)

##### Диспнея, праг на натоварване

Тиотропиум бромид значително подобри състоянието на диспнея (оценено по Transitional Dyspnoea Index). Подобреното се поддържа през целия период на лечение.

В две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания на 433 пациенти със средно тежка до тежка ХОББ е изследвано влиянието на подобреното състояние на диспнея върху прага на натоварване. В тези проучвания лечението в продължение на шест седмици със СПИРИВА значително подобрява ограниченото от симптомите на заболяването време на издръжливост на натоварване с 19,7 % при велоергометрия със 75 % от максималния работен капацитет (проучване А) и 28,3 % (проучване В) в сравнение с плацебо.



### Качество на живот, свързано със здравето

В 9-месечно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на 492 пациенти СПИРИВА подобрява здравословно-обусловеното качество на живот, което се определя чрез общия резултат по St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Съотношението на пациентите, лекувани със СПИРИВА, които постигат значително подобрене в общия резултат по SGRQ (т.е. > 4 единици) е с 10,9% по-високо в сравнение с плацебо (59,1% в групата на СПИРИВА спрямо 48,2% в групата на плацебо,  $p=0,029$ ). Средната разлика между групите е 4,19 единици ( $p=0,001$ ; доверителен интервал: 1,69-6,68). Подобриенето на субскалите на резултата по SGRQ е 8,19 единици за „симптоми“, 3,19 единици за „активност“ и 3,61 единици за „влияние върху ежедневиия живот“. Подобриенето на всички тези отделни субскали е статистически значимо.

### Обостряне на ХОББ

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване на 1 829 пациенти с умерена до тежка ХОББ, тиотропиум бромид статистически значимо намалява процента пациенти с обостряне на ХОББ (32,2% до 27,8%) и статистически значимо намалява броя на обострянията с 19% (1,05 до 0,85 събития на една пациенто-година на експозиция). Допълнително, 7,0% от пациентите от групата, приемаща тиотропиум бромид, и 9,5% от групата, приемаща плацебо са хоспитализирани поради обостряне на ХОББ ( $p=0,056$ ). Броят на хоспитализации, дължащи се на ХОББ е понижен с 30% (0,25 до 0,18 събития на една пациенто-година на експозиция).

Едногодишно, рандомизирано, двойно-сляпо, двойно-заслепено, паралелни групи изпитване сравнява ефекта от лечението с 18 микрограма СПИРИВА веднъж дневно с този от 50 микрограма салметерол HFA pMDI два пъти дневно върху честотата на възникване на средно тежки и тежки обостряния при 7 376 пациенти с ХОББ и анамнеза за обостряния през предходната година.

Таблица 1: Кратко представяне на крайните точки при обостряне

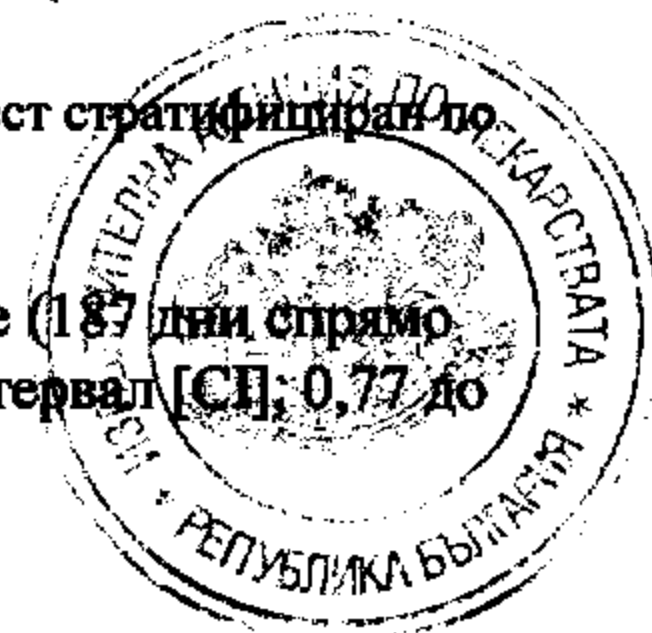
Крайна точка	СПИРИВА 18 микрограма (HandiHaler) N = 3 707	Салметерол 50 микрограма (HFA pMDI) N = 3 669	Отношение (95% CI)	Р- стойност
Време [дни] до първо обостряне <sup>†</sup>	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Време до първо тежко (хоспитализирани) обостряне <sup>§</sup>	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Пациенти с $\geq 1$ обостряне, n (%) <sup>*</sup>	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Пациенти с $\geq 1$ тежко (хоспитализирани) обостряне, n (%) <sup>*</sup>	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

<sup>†</sup> Време [дни] се отнася до първия квантил от пациенти. Време до събитие анализът е извършен чрез пропорционален рисков регресионен модел на Cox с (обединен) център и лечение като коварианта; отношението се отнася до съотношение на риска.

<sup>§</sup> Време до събитие анализът е извършен чрез пропорционален рисков регресионен модел на Cox с (обединен) център и лечение като коварианта; отношението се отнася до съотношение на риска. Време [дни] за първия квантил от пациенти не може да бъде изчислено, тъй като дялът на пациенти с тежки обостряния е твърде нисък.

<sup>\*</sup> Броят на пациенти те със събитие бяха анализирани чрез Cochran-Mantel-Haenszel тест стратифициран по обединен център; отношението се отнася до съотношение на риска.

В сравнение със салметерол, СПИРИВА увеличава времето до първото обостряне (187 дни спрямо 145 дни), със 17% намаление на риска (степен на риск, 0,83; 95% доверителен интервал [CI]; 0,77 до



0,90;  $P < 0,001$ ). СПИРИВА също е увеличила времето до първото тежко (хоспитализирани) обостряне (степен на риск, 0,72; 95% CI, 0,61 до 0,85;  $P < 0,001$ ).

#### Дългосрочни клинични проучвания (над 1 година, не повече от 4 години)

В четиригодишно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване на 5 993 рандомизирани пациента (3 006 пациента, приемащи плацебо и 2 987 пациенти, приемащи СПИРИВА), подобрението на ФЕО<sub>1</sub> в резултат на прилагане на СПИРИВА в сравнение с плацебо остава постоянно през 4-те години. По-голям процент пациенти от групата, приемала СПИРИВА, са завършили лечението  $\geq 45$  месеца в сравнение с групата, приемала плацебо (63,8% спрямо 55,4%,  $p < 0,001$ ). Годишният процент на понижаване на ФЕО<sub>1</sub> в сравнение с плацебо е бил сходен с този при СПИРИВА и плацебо. По време на лечението е наблюдавано 16% намаление на риска от смърт. Процентът на смъртност е 4,79 на 100 пациенто-години в групата, приемала плацебо, спрямо 4,10 на 100 пациенто-години в групата, приемала тиотропиум (коефициент на риска (тиотропиум/плацебо) = 0,84, 95% ДИ = 0,73, 0,97). Лечението с тиотропиум намалява риска от дихателна недостатъчност (както е отбелязано според съобщенията за нежелани реакции) с 19% (2,09 спрямо 1,68 случая на 100 пациенто-години, относителен риск (тиотропиум/плацебо) = 0,81, 95% ДИ = 0,65, 0,999).

#### Активно-контролирано клинично проучване на тиотропиум

Проведено е дългосрочно, обширно, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано клинично проучване с период на проследяване до 3 години за сравнение на ефикасността и безопасността на СПИРИВА HandiHaler и СПИРИВА Респимат (5 694 пациенти са приемали СПИРИВА HandiHaler, 5 711 пациенти са приемали СПИРИВА Респимат). Първичните крайни цели са били времето до първото обостряне на ХОББ, времето до смърт поради всички причини и в подизпитване (906 пациента) най-нисък ФЕО<sub>1</sub> (преди прилагане на доза).

Времето до първото обостряне на ХОББ е числено подобно при проучването със СПИРИВА HandiHaler и СПИРИВА Респимат (коефициент на риск (СПИРИВА HandiHaler/СПИРИВА Респимат) 1,02 с 95% ДИ от 0,97 до 1,08). Средният брой дни до първото обостряне на ХОББ е 719 дни за СПИРИВА HandiHaler и 756 дни за СПИРИВА Респимат.

Бронходилататорният ефект на СПИРИВА HandiHaler продължава над 120 седмици и е сходен с този на СПИРИВА Респимат. Средната разлика при сравнение на ФЕО<sub>1</sub> на СПИРИВА HandiHaler спрямо СПИРИВА Респимат е била -0,010 l (95% ДИ -0,018 до 0,038 l).

В проучването TioSpiг в периода след пускане на пазара, сравняващо СПИРИВА Респимат и СПИРИВА HandiHaler, смъртността поради всяка причина, включително проследяване на жизнения статус, е била сходна при СПИРИВА HandiHaler и СПИРИВА Респимат (коефициент на риск (СПИРИВА HandiHaler/СПИРИВА Респимат) 1,04 с 95% ДИ от 0,91 до 1,19).

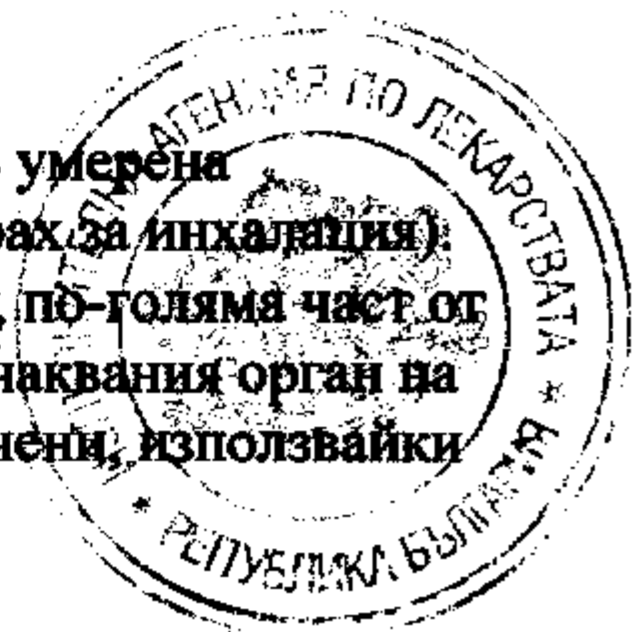
#### Педиатрична популация:

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със СПИРИВА във всички подгрупи на педиатричната популация при ХОББ и кистозна фиброза (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### а) Обща информация:

Тиотропиум бромид представлява ахирално четвъртично амониево съединение, с умерена разтворимост във вода. Приложението на тиотропиум бромид е респираторно (прах за инхалация). Обикновено, посредством респираторния (инхалационния) начин на приложение, по-голяма част от приложената доза се депозира в стомашно-чревния тракт и в по-малка степен в очаквания орган на белия дроб. Повечето от описаните по-долу фармакокинетични данни, бяха получени, използвайки дози, по-високи от препоръчителните за терапия.



## б) Обща характеристика на активното вещество след приложение на лекарствения продукт

**Абсорбция:** След инхалационно приложение на тиотропиум бромид прах при млади, здрави доброволци, абсолютната бионаличност е 19,5%, което предполага че, фракцията, достигаща белите дробове, е с висока бионаличност. Пероралните разтвори на тиотропиум имат абсолютна бионаличност 2-3 %.

Максималните плазмени концентрации на тиотропиум са наблюдавани 5-7 минути след инхалационното приложение.

При пациенти с ХОББ, при равновесно състояние, пиковите плазмените нива на тиотропиум бяха 12,9 pg/ml, и впоследствие намаляха бързо, следвайки много-компартиментен модел. При равновесно състояние, осреднените плазмени концентрации бяха 1,71 pg/ml.

Системната експозиция след инхалация на тиотропиум, приложен чрез устройство HandiHaler, е била сходна с тази на тиотропиум, приложен чрез инхалатор Респимат.

**Разпределение:** Тиотропиум се свързва 72 % с плазмените протеини и показва обем на разпределение 32 l/kg. Не са известни локалните белодробни концентрации, но имайки предвид начина на приложение, могат да се очакват значителни концентрации в белия дроб. Проучвания при плъхове показаха че, тиотропиум бромид не преминава кръвно-мозъчната бариера в някаква съществена степен.

**Биотрансформация:** Степента на биотрансформация е ниска. Доказателство за това е уринната екскреция на 74 % непроменено вещество, след интравенозно дозиране при млади здрави доброволци. Тиотропиум бромид, представлява естер, не-ензимно разграден до алкохол (N-methylscopine) и киселинно съединение (дитиенилгликолова киселина), които не се свързват с мускариновите рецептори. In-vitro експерименти с човешки чернодробни микросоми и хепатоцити предполагат, че малка част от лекарствения продукт (<20 % от дозата след интравенозно приложение) се метаболизира от цитохром P450 зависимо окисление и последваща глутатйон конюгация до множество Phase II-метаболити.

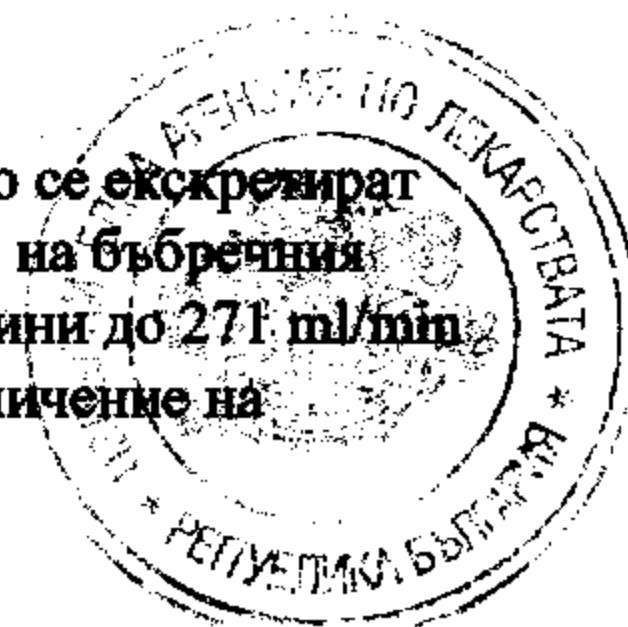
In-vitro проучвания с човешки чернодробни микросоми показват, че този ензимен път може да се инхибира от CYP450 2D6 (и 3A4) инхибитори, кунинидин, кетоконазол и гестоден. Така CYP450 2D6 и 3A4 са включени в метаболитния път, отговорен за елиминирането на малка част от дозата. Тиотропиум бромид, дори и в концентрации над терапевтичните, не инхибира цитохром P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A в човешки чернодробни микросоми.

**Елиминиране:** Действителният полуживот на тиотропиум е между 27 и 45 часа при пациенти с ХОББ. Тоталният клирънс беше 880 ml/min след интравенозно дозиране при млади здрави доброволци. Приложен интравенозно тиотропиум се екскретира главно непроменен с урината (74 %). След респираторно приложение на прах за инхалация при пациенти с ХОББ в стабилно състояние, уринната екскреция е 7% (1,3µg) от непромененото лекарство след повече от 24 часа, а остатъкът, който не се абсорбира от червата, се елиминира с фекалиите. Бъбречният клирънс на тиотропиум надвишава креатининовия клирънс, което говори за отделяне в урината. След хронично инхалационно приложение, веднъж дневно, от пациенти с ХОББ, фармакокинетично равновесно състояние беше достигнато до 7-ия ден, без последващо кумулиране.

**Линейност/нелинейност:** Тиотропиум демонстрира линейна фармакокинетика в терапевтичната област независимо от лекарствения форма.

## в) Характеризиране на пациентите

**Пациенти в напреднала възраст:** Както при всички лекарствени продукти, които се екскретират предимно през бъбреците, напредналата възраст се явява причина за намаляване на бъбречния клирънс на тиотропиум (365 ml/min при пациенти с ХОББ на възраст под 65 години до 271 ml/min при пациенти с ХОББ на възраст над 65 години). Това не води до съответно увеличение на стойностите на AUC<sub>0-6,ss</sub> или C<sub>max,ss</sub>.



*Пациенти с нарушения в бъбречната функция:* След инхалаторно приложение веднъж дневно на тиотропиум при пациенти с ХОББ в стабилно състояние, леко бъбречно увреждане ( $CL_{CR}$  50-80 ml/min), води до малко по-висока  $AUC_{0-6,ss}$  (повишение между 1,8-30%) и подобни стойности на  $C_{max,ss}$  в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция ( $CL_{CR}>80$  ml/min).

При пациенти с ХОББ, страдащи от умерено до тежко бъбречно нарушение ( $CL_{CR}<50$  ml/min), след интравенозно приложение на тиотропиум се наблюдава удвояване на общата експозиция (82 % повишение в  $AUC_{0-4h}$  и 52% повишение на  $C_{max}$ ) в сравнение с пациенти с ХОББ с нормална бъбречна функция, което е било потвърдено от плазмените концентрации след инхалаторно приложение на прах за инхалация.

*Пациенти с нарушения в чернодробната функция:* Не се очаква, наличието на чернодробна недостатъчност, да окаже съществено влияние върху фармакокинетиката на тиотропиум. Освобождаването на тиотропиум е предимно посредством бъбречно елиминиране (74% при млади здрави доброволци) и просто не-ензимно естерно разцепване до фармакологично неактивни продукти.

*Пациенти от японски произход с ХОББ:* В кръстосано сравнително проучване, средните пикови плазмени концентрации в стационарно състояние на тиотропиум, 10 минути след прилагане на дозата са били 20% до 70% по-високи при пациенти от японски произход в сравнение с пациенти от европейската раса с ХОББ след инхалаторно приложение на тиотропиум, но няма данни за по-висока смъртност или сърдечен риск при японски пациенти в сравнение с пациенти от европейската раса. Няма достатъчно данни за фармакокинетиката при други етноси или раси.

*Педиатрични пациенти:* вж. точка 4.2

#### г) Фармакокинетични/фармакодинамични взаимодействия

Не съществува директна зависимост между фармакокинетиката и фармакодинамиката.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Много от ефектите, наблюдавани при конвенционални проучвания за безопасност, проучвания с многократно дозиране и репродуктивна токсичност, могат да се обяснят с антихолинергичните свойства на тиотропиум бромид. При животни са наблюдавани следните ефекти: намалена консумация на храна, намалено покачване на тегло, сухота в устата и носа, намалена слъзна и слюнна секреция, мидриаза и повишена сърдечна честота. Други наблюдавани важни промени бяха: слабо дразнене на горните дихателни пътища при плъхове и мишки, проявено чрез ринит и промени в епитела на носната кухина и ларинкса, простатит, придружен с белтъчни натрупвания и литиаза в пикочния мехур на плъхове.

Вредните ефекти, по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, биха могли да се демонстрират само при дозови нива, токсични за майчиния организъм. Тиотропиум бромид не показва токсичност при плъхове и зайци. В основното изпитване за репродуктивност и фертилитет при плъхове, не са открити признаци за някакви нежелани ефекти върху фертилитета или способността за възпроизвеждане на третираните родители или тяхното потомство, независимо от прилаганите дози.

Респираторните (дразнене) и урогениталните (простатит) промени, както и репродуктивната токсичност, са наблюдавани при локално и системно натоварване пет пъти над терапевтичното.

Проучвания върху генотоксичността и карциногенния потенциал, не показват опасност за човешкия организъм.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат (която може да съдържа малки количества млечени протеини)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

След първото отваряне на блистера, да се използва в рамките на следващите 9 дни.

Устройството HandiHaler трябва да се изхвърли 12 месеца след първоначална употреба.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C

Да не се замразява.

### **6.5 Данни за опаковката**

Алуминий/PVC/Алуминий отлепващ се блистер, съдържащ 10 капсули

HandiHaler е инхалаторно устройство за прилагане на единична доза, направено от пластмасов материал и неръждаема стомана.

Видове опаковки:

- Картонена кутия, съдържаща 30 капсули (3 блистера)
- Картонена кутия, съдържаща 60 капсули (6 блистера)
- Картонена кутия, съдържаща 90 капсули (9 блистера)
- Картонена кутия, съдържаща устройство HandiHaler и 10 капсули (1 блистер)
- Картонена кутия, съдържаща устройство HandiHaler и 30 капсули (3 блистера)
- Болнична опаковка: Опаковка съдържаща 5 картонени кутии, съдържащи устройство HandiHaler и 30 капсули
- Болнична опаковка: Опаковка съдържаща 5 картонени кутии, съдържащи 60 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Устройството HandiHaler е опаковано/предлага се в картонена кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20020374



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба по национална процедура: 16 Май 2002 г.

Дата на подновяване: 27 Септември 2007

Дата на разрешението за употреба по процедура по взаимно признаване: 01 Юни 2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември, 2016

