

# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ONTIPRIA/ОНТИПРИА 18 mcg, прашок за инхалирање, капсула тврда

## 2. КВАНТИТАТИВЕН И КВАЛИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула содржи 21,7 mcg тиотропиум бромид еквивалентен на 18 mcg тиотропиум. Испорачаната доза (количината која излегува од инхалаторот) е 10 mcg тиотропиум.

### Екципиенси со познат ефект

Една капсула содржи 5,5 mg лактоза монохидрат.

*За целата листа на екципиенси видете дел 6.1.*

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за инхалирање, капсула тврда.

Безбојна, транспарентна тврда капсула со димензии 16 mm и со ознака 'T10' испринтана на капсулата.

## 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

### 4.1 Терапевтски индикации

Тиотропиум е индициран како бронходилататорна терапија за одржување и за олеснување на симптомите кај пациенти со хронична опструктивна пулмонарна болест (ХОББ).

### 4.2 Дозирање и начина на употреба

#### Дозирање

Лекот е наменет само за инхалациска употреба.

Препорачана доза од тиотропиум бромид е инхалација на содржината од една капсула, еднаш на ден со помош на посебен инхалатор MRX003-T10 DPI во исто време од денот, секој ден.

Препорачаната доза не треба да се надминува.

Капсулите со тиотропиум бромид се наменети само за инхалација, а не за перорална употреба. Капсулите со тиотропиум бромид не смеат да се проголтаат.

Тиотропиум бромидот треба да се инхалира само со употреба на MRX003-T10 DPI инхалаторот.

### **Посебни популации на пациенти**

#### *Постари пациенти*

Пациентите на возраст од 65 години и повеќе може да користат тиотропиум бромид во препорачаната доза.

#### *Ренално оштетување*

Пациентите со нарушена ренална функција може да користат тиотропиум бромид во препорачаната доза. За пациенти со умерено до тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин  $\leq 50$  ml / мин) видете дел 4.4 и дел 5.2.

Пациентите со нарушена хепатална функција може да користат тиотропиум бромид во препорачаната доза (види дел 5.2).

#### *Педијатриска популација*



## ХОББ

Не постои соодветна примена кај педијатриската популација (на возраст под 18 години) за индикацијата наведена во делот 4.1.

## Цистична фиброза

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од употреба на ONTIPRIA, 18 mcg кај деца и адолесценти не се утврдени. Нема достапни податоци.

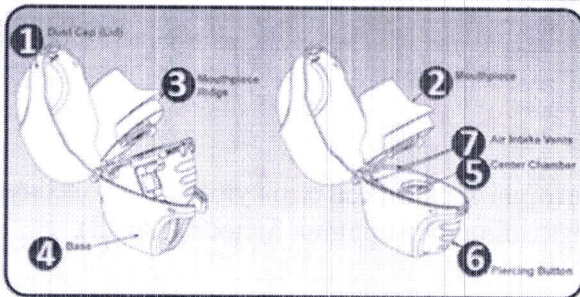
## **Начин на администрација**

За да се обезбеди правилна апликација на лекот, пациентот треба да биде обучен од страна на доктор или други здравствени работници како да го користи уредот за инхалација.

## **Инструкции за ракување и употреба**

Инхалаторот MRX003-T10 DPI е специјално дизајниран уред за употреба на лекот ONTIPRIA, тврди капсули; пациентите не смеат да го користат за апликација на други лекови.

Вашиот инхалатор MRX003-T10 DPI доаѓа во пакување кое содржи ONTIPRIA тврди капсули во блистер и MRX003-T10 DPI. Користете го новиот MRX003-T10 DPI инхалатор од пакувањето со вашиот лек.

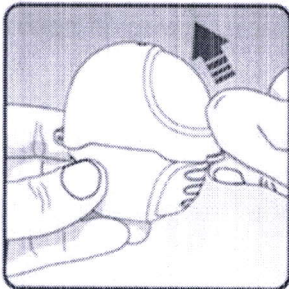


MRX003-T10 DPI вклучува:

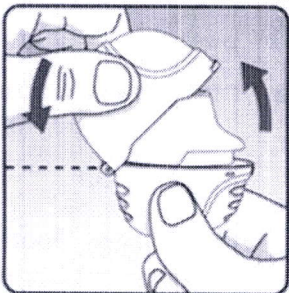
- 1 Капаче за заштита од прашина (заштитен капак)
- 2 Продолжеток за уста (усник)
- 3 Гребен на усникот
- 4 Основа (куќиште)
- 5 Комора за капсулата
- 6 Копче за пробивање на капсулата
- 7 Вентилациони отвори за влез на воздух

Апликацијата на вашата дневна доза содржи 4 главни чекори

**Чекор 1. Отварање на вашиот MRX003-T10 DPI:**

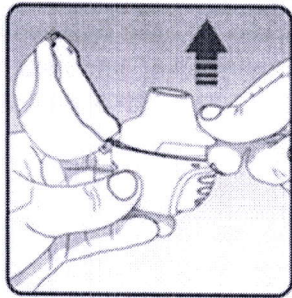


Отворете го капачето за заштита од прашина со подигање на предниот продолжеток



Повлечете го заштитниот капак нагоре од основата за да го изложите делот наменет за уста.

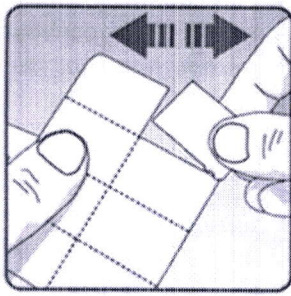




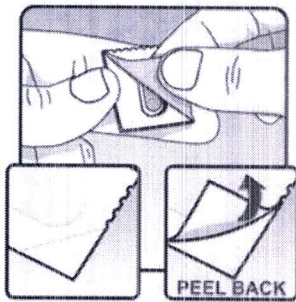
Отворете го усникот со подигнување на гребенот нагоре и подалеку од основата, така што ќе се покаже комората за капсула

**Чекор 2. Поставување на капсулата во вашиот MRX003-T10 DPI:**





Секој ден, одделете само по еден блистер од пакувањето со прекршување на блистер лентата по должина на перфорираната линија.

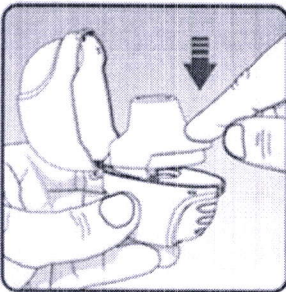
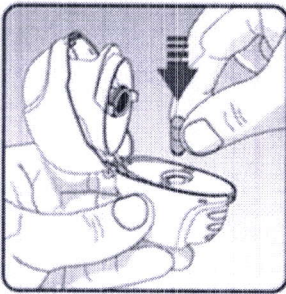


Извадете ја ONTIPRIA капсулата од блистерот:  
-Немојте ја сечете фолијата или да користете остри предмети за да ја извадите капсулата од блистерот.

-Превиткајте еден од аглите на блистерот кои се назначени со стрелка и развојте ги слоевите од алуминиумската фолија.

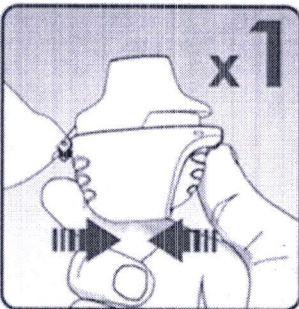
-Повлечете го јазичето на крајот од фолијата нагоре се додека не ја видите целата капсула. Ако случајно отворите повеќе од една капсула и изложите на воздух и друга капсула, таа не треба да се користи и треба да се фрли.

Сместете ја капсулата во комората за капсула на вашиот MRX003-T10 DPI.



Целосно затворете го усликот цврсто кон основата се додека не слушнете кликување. Оставете заштитниот капак отворен.

### Чекор 3. Продупчување на капсулата:



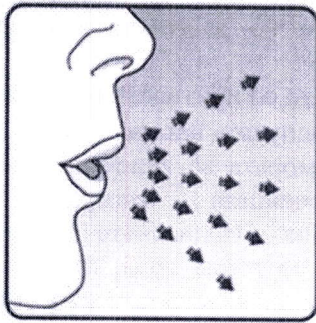
Држете го вашиот MRX003-T10 DPI со усликот на уредот свртен нагоре.

Во еден момент, целосно притиснете го копчето за пробивање на капсулата, а потоа отпуштете го. На овој начин капсулата се продупчува и овозможува ослободување на лекот додека вдишувате.

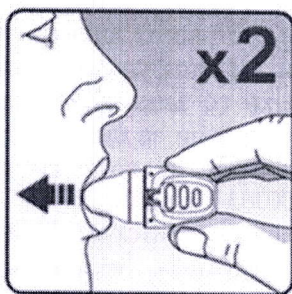
Не притискајте го копчето за пробивање на капсулата повеќе пати.

Не тресете го вашиот MRX003-T10 DPI. Со продупчување на капсулата може да создадат мали парчиња од капсулата од кои некои може да преминат низ екранот на вашиот MRX003-T10 DPI во вашата уста или грлото кога го вдишувате лекот. Ова е нормално. Малите парчиња капсула нема да ви наштетат.

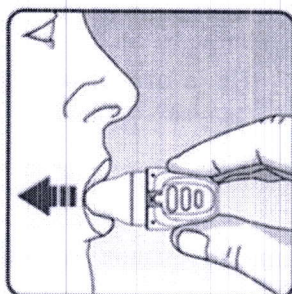
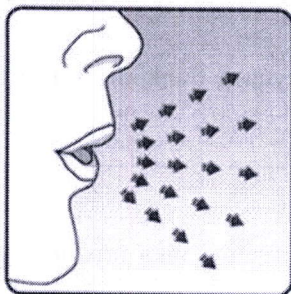
**Чекор 4. Апликација на вашата дневна доза (2 инхалации од истата капсула):**



Целосно издишете го воздухот од белите дробови колку што можете.  
Важно: Внимавајте да не издишете во вашиот MRX003- T10 DPI инхалатор



Со следниот здив, земете го вашиот лек:  
Држете ја главата во исправена положба додека гледате право напред. Подигнете го уредот MRX003-T10 DPI до устата во хоризонтална положба. Не блокирајте ги отворите за влез на воздух.  
Поставете го усникот од MRX003-T10 DPI во уста и цврсто опфатете го со усните.  
Вдишете лека и длабоко така што да слушате и/или чувствувате како капсулата вибрира.  
Задржете го здивот неколку секунди и, истовремено, извадете го вашиот MRX003-T10 DPI од устата.  
Продолжете нормално да дишете.



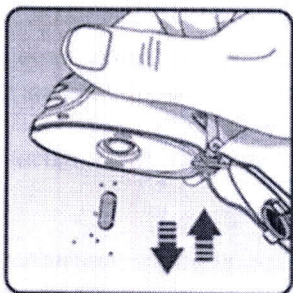
За да ја примите целосната дневна доза, мора да целосно да го издишете воздухот од белите дробови и по втор пат: Поставете го инхалаторот во устата пред да инхалирате од истата капсула.

**Важно:** Немојте повторно да го притискате копчето за пробивање на капсулата.

**Запомнете:** За да ја примите целосната доза од лекот, секој ден, мора да 2 пати да инхалирате од истата капсула.

Осигурете се целосно да издишете секој пат пред да вдишете од вашиот MRX003-T10 DPI.

**Чување и одржување на MRX003-T10 DPI:**

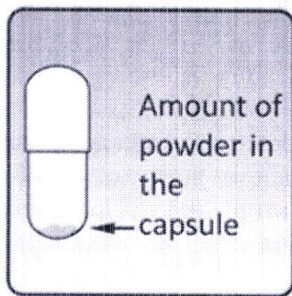


По апликација на дневната доза, отворете го усникот и истересете ја употребената капсула без да ја допирате во корпата за отпадоци.

Отстранете ги сите делчиња од капсулата или насобраниот прашок MRX003- T10 DPI, без да ги допирате, со вртење на уредот наопаку и нежно, но цврсто, потчукнување. Потоа затворете го усникот и заштитниот капак.

Не чувајте го вашиот инхалатор MRX003-T10 DPI и блистерот со ONTIPRIA капсули на влажно место. Секогаш чувајте ги капсулите ONTIPRIA во запечатениот блистер од пакувањето.





Уредот MRX003-T10 DPI се чисти еднаш месечно. Отворете го заштитниот капак и усникот.

Отворете ја основата со притискање на копчето за пробивање на капсулата нагоре.

Погледнете во комората за капсула за да ги отстраните парченцата капсула или насобраниот прашок. Исплакнете го вашиот MRX003-T10 DPI со топла вода, притискајќи го копчето неколку пати, така што комората за капсула и иглата за прободување на капсулата се најдат под млаз вода. Проверете дали се отстранети сите парчиња капсула и заостанатиот прашок.

Инхалаторот MRX003-T10 DPI треба темелно да го исушите и да го отстраните вишокот вода со употреба на хартија. Потоа уредот исушете го на воздух, оставајќи го заштитниот капак, усникот и основата отворени за целосно да се исуши. Не користете фен за коса за да го исушите вашиот MRX003-T10 DPI.

Не употребувајте го вашиот MRX003-T10 DPI кога е влажен. По потреба, надворешната површина на продолжетокот за уста можете да ја пребришете со чиста влажна крпа.

Секоја капсула ONTIPRIA содржи само мала количина прашок која соодветствува за една целосна доза земена со две последователни инхалации.

Не ја отворајте капсулата бидејќи може да не делува

ONTIPRIA капсулите содржат само мала количина на прашок за инхалирање така што капсулата е само делумно исполнета.

### 4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции на лекот (наведени во дел 6.1), на атропин или негови деривати (на пр. ипратропиум или окситропиум).

### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Тиотропиум бромид, како бронходилататор кој се аплицира еднаш дневно како терапија за одржување, не треба да се користи како иницијален третман на акутни епизоди на бронхоспазам, т.е. спасоносна терапија (итно симптоматско лекување).

По администрација на прашок за инхалација на тиотропиум бромид може да се јават нагли (брзи) реакции на преосетливост.

Поради антихолинергичната активност, тиотропиум бромид треба да се користи внимателно кај пациенти со глауком со тесен агол, хиперплазија на простата или опструкција на вратот на мочниот меур. (видете дел 4.8).

Лековите кои се инхалираат може да предизвикаат инхалациски бронхоспазам.

Тиотропиум внимателно треба да се користи кај пациенти кои неодамна имале миокарден инфаркт (пред најмалку 6 месеци); кај сите лица со нестабилна или опасна по живот срцева аритмија или со срцева аритмија за која била потребна интервенција или промена во медикаментозната терапија во изминатата година; кај пациенти кои во текот на изминатата година биле хоспитализирани заради срцева инсуфициенција (NYHA Класа III или IV). Овие пациенти биле исклучени од клиничките испитувања а на овие состојби може да влијае антихолинергичниот механизам на дејство.

Бидејќи плазматската концентрацијата се зголемува со намалување на реналната функција, кај пациенти со умерено до тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин  $\leq 50$  ml/мин) тиотропиум бромид треба да се користи само ако очекуваната терапевска корист го надминува потенцијалниот ризик. Нема долготрајно искуство кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на бубрезите (видете дел 5.2).

Пациентите треба да се претпазливи и да внимаваат прашокот да не дојде во контакт со очите. Треба да се советуваат дека ова може да резултира со појава или влошување на глауком со тесен агол, со појава на болка или непријатност во очите, привремено замаглување на видот, појава на петна или обоени слики асоцирани со црвенило во очите заради конгестија на коњуктивата и едем на корнеата. Доколку се развие било каква комбинација од овие очни симптоми, пациентот треба да престане да го зема лекот и веднаш да се консултира со доктор специјалист.

Сувата уста, како несакан ефект кој се јавува при терапија со анти-холинергични лекови во текот на подолг период може да доведе до појава на забен кариес.

Тиотропиум бромид не треба да се употребува почесто од еднаш на ден (видете дел 4.9).

Лекот ONTIPRIA/ОНТИПРИА 18 mcg содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, глукозно-галактозна малапсорбција или тотална инсуфициенција на лактаза не треба да го користат овој лек. Екципиентот лактоза може да содржи мала количина на млечни протеини кои може да предизвикаат појава на алергиски реакции.

#### **4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција**

Иако официјални студии за интеракција со лекови не се изведени, лекот тиотропиум бромид, прашок за инхалирање е користен истовремено со други лекови без никакви клинички докази за интеракција. Во лекови кои често конкомитантно се применуваат во третманот на ХОББ спаѓаат симпатомиметични бронходилататори, метилксантини, орални и инхалациски стероиди.

Нема податоци дека употребата на бета-агонисти со долготрајно дејство или инхалациски кортикостероиди влјае врз изложеноста на тиотропиум.

Не е испитувана ко-администрацијата на тиотропиум бромид со други антихолинергични лекови и заради тоа истата не се препорачува.

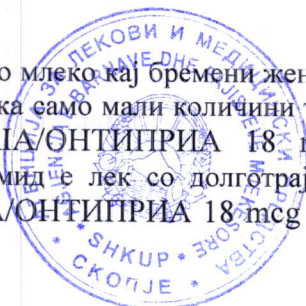
#### **4.6 Употреба за време на бременост и доење**

##### **Бременост**

Постојат многу малку податоци за употреба на тиотропиум кај бремени жени. Студиите изведени врз животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност при употреба во клинички релевантни дози (видете дел 5.3). Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува употреба на лекот ONTIPRIA/ОНТИПРИА 18 mcg за време на бременоста.

##### **Доење**

Не е познато дали тиотропиум бромидот се излучува во мајчиното млеко кај бремени жени. И покрај податоците од студиите спроведени кај глодари кои покажале дека само мали количини тиотропиум бромид се излучуваат во мајчиното млеко, лекот ONTIPRIA/ОНТИПРИА 18 mcg не се препорачува за употреба за време на доење. Тиотропиум бромид е лек со долготрајно дејство. Одлуката за прекин на доењето или на терапијата со ONTIPRIA/ОНТИПРИА 18 mcg треба да се



донесе по внимателна проценка на придобивките од доењето за детето наспроти користа од терапијата со лекот за мајката.

#### **Фертилитет**

Нема клинички податоци за влијанието на тиотропиум врз плодноста. Предклиничка студија спроведена со тиотропиум не покажала појава на било какви несакани дејства врз плодноста (видете дел 5.3).

#### **4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини.**

Не се изведени студии за влијанието врз способноста за возење и управување со машини. Појавата на вртоглавица, заматен вид или главоболка може да влијае врз способноста за возење и употреба на машини.

#### **4.8 Несакани ефекти**

##### ***Збирен приказ на безбедносниот профил***

Голем број од наведените несакани ефекти се должат на антихолинергичните особини на тиотропиум.

##### ***Табеларен приказ на несаканите дејства***

Фреквенциите на долунаведените несакани дејства е базирана врз основа на инциденцата на несакани реакции на лек (т.е настани кои може да се поврзат со употребата на тиотропиум) забележани во тиотропиум групата (9,647 пациенти) за време на 28 плацебо-контролирани студии во кои терапијата траела од 4 недели до 4 години

##### ***Табеларен приказ на несаканите дејства***

Според фреквенцијата на јавување несаканите дејства се претставени како: многу чести (1/10); чести ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ); повремени ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ); ретки (1/ 10,000 и  $< 1/1000$ ); несакани дејства со непозната фреквенција (фреквенцијата на јавување не може да се процени од достапните податоци).

MedDRA Класи на органи и системи	Фреквенција
<b>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</b>	
Дехидратација	Непозната фреквенција
<b>Нарушувања на нервниот систем</b>	
Вртоглавица	Повремено
Главоболка	Повремено
Нарушен вкус	Повремено
Инсомнија	Ретко
<b>Нарушувања на окото</b>	
Заматен вид	Повремено
Глауком	Ретко
Зголемен интраокуларен притисок	Ретко
<b>Нарушувања на срцето</b>	
Атријална фибрилација	Повремено
Суправентрикуларна тахикардија	Ретко
Тахикардија	Ретко
Палпитации	Ретко
<b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>	
Фарингитис	Повремено

Дисфонија	Повремено
Кашлица	Повремено
Бронхоспазам	Ретко
Епистакса	Ретко
Ларингитис	Ретко
Синузитис	Ретко
<b>Нарушувања на гастроинтестиналниот систем</b>	
Сува уста	Често
Гастроезофагеален рефлукс	Повремено
Констипација	Повремено
Орофарингеална кандидидјаза	Повремено
Интестинална опструкција, вклучително паралитичен илеус	Ретко
Гингивитис	Ретко
Глоситис	Ретко
Дисфагија	Ретко
Стоматитис	Ретко
Наузеа	Ретко
Дентален кариес	Непозната фреквенција
<b>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво, нарушувања на имуниот систем</b>	
Исип	Повремено
Уртикарија	Ретко
Пруритус	Ретко
Хиперсензитивност (вклучително брзи реакции)	Ретко
Енгиоедем	Ретко
Енафилактична реакција	Непозната фреквенција
Инфекција на кожата, улцери на кожата	Непозната фреквенција
Сува кожа	Непозната фреквенција
<b>Нарушувања на мускулите, коските и сврзното ткиво</b>	
Отоци на зглобовите	Непозната фреквенција
<b>Нарушување на бубрезите и уринарниот систем</b>	
Дизурија	Повремено
Уринарна ретенција	Повремено
Инфекција на уринарниот систем	Ретко

### **Опис на избрани несакани дејства**

За време на контролираните клинички студии, често забележани несакани ефекти биле антихолинергичните несакани дејства како што се сува уста, (се јавила кај околу 4% од пациентите). Во 28 клинички испитувања, сувата уста била причина за прекин на терапијата кај 18 од 9.647 пациенти третирани со тиотропиум (0,2%).

Во сериозни несакани ефекти кои одговараат на антихолинергичното дејство спаѓаат: глауком, опстипација и интестинална опструкција, вклучувајќи паралитичен илеус, како и ретенција на урина.

### Други посебни популации

Со зголемување на возраста може да се појави зголемување на антихолинергичните ефекти.

### Пријавување на суспектните несакани дејства



Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата, <https://malmed.gov.mk>.

#### 4.9 Предозирање

Внесот на високи дози тиотропиум бромид може да резултира со појава на антихолинергични знаци и симптоми.

Меѓутоа по внес на една инхалирана доза до 340 микрограми тиотропиум бромид кај здрави волонтери не дошло до појава на системски антихолинергични несакани ефекти. Дополнително, не биле забележани релевантни негативни ефекти, со исклучок на сува уста, по 7-дневна апликација на до 170 микрограми тиотропиум бромид кај здрави доброволци. Во студија со повеќекратно дозирање на тиотропиум бромид со максимална дневна доза од 43 микрограми во текот на четири недели кај пациенти со ХОББ не биле забележани значајни несакани ефекти.

Акутна интоксикација при случајна перорална ингестија на тиотропиум бромид капсули е малку веројатна заради на ниската орална биорасположивост на лекот.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

### 5.1 Фармакодинамски особини

**Фармакотерапевтска група:** Други лекови за опструктивни болести на респираторниот систем, антихолинергици  
АТС код: R03BB04

#### Механизам на дејство

Тиотропиум бромид е специфичен антагонист на мускаринските рецептор со долготрајно дејство, кој во клиничката медицина, е познат како антихолинергичен. Со врзување за мускаринските рецептори во бронхијалната мазна мускулатура, тиотропиум бромидот ги инхибира холинергичните (бронхоконстриктивни) ефекти на ацетилхолин, ослободен од парасимпатичките нервни завршетоци. Показува сличен афинитет со субтиповите на мускарински рецептори, од M1 до M5. Во респираторниот тракт, тиотропиум бромид компетитивно и реверзибилно ги антагонизира M3 рецепторите, што доведува до релаксација. Дејството е дозно-зависно и трае повеќе од 24 часа. Долгото времетраење на фармаколошкиот ефект веројатно се должи на многу бавната дисоцијација од M3 рецепторите, што резултира со значајно подолго полувреме на дисоцијација од ипратропиум. Како Н-кватернарен антихолинергичен, тиотропиум бромидот е локално (bronхо-) селективен при администрација со инхалација, и во терапевтски дози манифестира соодветен фармаколошки одговор, пред да се појават системски антихолинергични ефекти.

#### Фармакодинамски ефекти

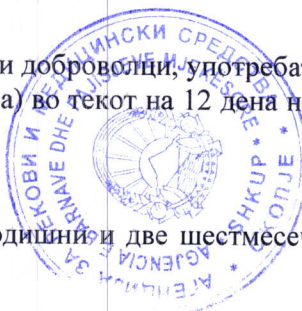
Бронходилатацијата е првенствено локален ефект (на дишните патишта), а не системски. Во функционалните, ин витро студии дисоцијацијата од M2-рецепторите е побрза отколку од M3, што, предизвикува (кинетички контролирана) селективност кон рецепторниот субтип M3 во однос на M2. Високата потентност и бавната дисоцијација од рецепторите е клинички асоцирана со значајна и пролонгирана бронходилатација кај пациенти со ХОББ.

#### Срцева електрофизиологија

Електрофизиологија: Во QT студија со вклучени 53 здрави доброволци, употребата на тиотропиум 18 mcg и 54 mcg (т.е. трипати повеќе од терапевтската доза) во текот на 12 дена не довела до значајна пролонгација на QT интервалите на ЕКГ.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Програмата за клинички развој вклучува четири едногодишни и две шестмесечни рандомизирани,



двојно слепи студии со вклучени 2663 пациенти (1308 кои примале тиотропиум бромид). Едногодишните студии се состоеле од две плацебо контролирани и две испитувања со активна контрола (ипратропиум). Двете шестмесечни испитувања биле контролирани со салметерол и плацебо. Овие студии вклучуваат мерење на респираторната функција, мерење на диспнеа, егзацербации и проценка на квалитетот на живот на пациентите од здравствен аспект.

#### Белодробна функција

Тиотропиум бромид, администриран еднаш дневно, обезбедил значително подобрување на респираторната функција (форсиран експираторен волумен во една секунда, FEV1 и форсиран витален капацитет, FVC) во рок од 30 минути по внес на првата доза и со траење од 24 часа. Стабилни концентрации во плазмата (“steady state”) биле постигнати за една недела а главниот бронходилататорен ефект се јавува до третиот ден. Според секојдневното следење на пациентот, тиотропиум бромид сигнификантно ја подобрил утринската и вечерната PEFr (максимална брзина на експираторен проток). Бронходилататорниот ефект на тиотропиум бромид се одржува во текот на едногодишниот период на употреба, без појава на толеранција.

Во рандомизирана, плацебо-контролирана клиничка студија спроведена кај 105 пациенти со ХОББ било утврдено дека бронходилатацијата се одржува со 24-часовен интервал на дозирање во споредба со плацебо, без разлика дали лекот се аплицира наутро или навечер.

#### **Клинички испитувања (до 12 месеци)**

##### Диспнеа, издржливост при физички напор

Тиотропиум бромид значајно ја подобрува диспнеата (проценето со примена на Индексот на повлекување на диспнеа TDI-Transition Dyspnoea Index) Овој ефект се одржал во текот на целиот терапевтски период Влијанието врз подобрување на симптомите на диспнеа на издржливост при физички напор било испитано во две рандомизирани, двојно слепи, плацебо контролирани испитувања кај 433 пациенти со умерена до тешка ХОББ. Во овие испитувања, по шест неделен третман со тиотропиум значително биле подобрени симптомите на ограничена толеранција на физичка активност за време на вежби на велоспед-ергометар при 75% максималниот работен капацитет. Подобрувањето изнесувало 19,7% (Студија А) и 28,3% (Студија Б) во споредба со плацебо.

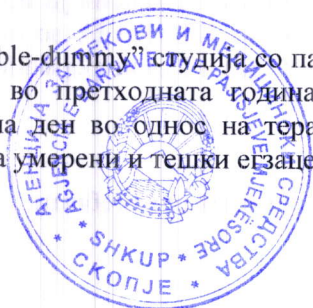
##### Квалитет на живот на пациентите од здравствен аспект

Во една 9-месечна, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија со 492 пациенти, третманот со тиотропиум го подобрил квалитетот на живот од здравствен аспект, утврдено според вкупниот резултат на St. George-овиот респираторен прашалник (SGRQ). Процентот на пациенти третиран со тиотропиум, кои достигнала значајно подобрување во вкупниот резултат на SGRQ (т.е. > 4 единици) бил за 10,9% повисок споредено со плацебо (59,1% во групата која примала тиотропиум наспроти 48,2% во плацебо групата ( $p = 0,029$ ) Просечната разлика помеѓу групите била 4,19 единици ( $p = 0,001$ ; интервал на доверливост: 1,69 - 6,68). Подобрувањата на субдомените на SGRQ биле 8,19 единици за „симптоми“, 3,91 единици за „активност“ и 3,61 единици за „влијание врз секојдневниот живот“. Подобрувањата на сите овие аспекти имале статистичка сигнификантност.

##### Егзацербации на ХОББ

Во рандомизирано, двојно слепо, плацебо контролирано испитување со вклучени 1.829 пациенти со умерена до многу тешка ХОББ, тиотропиум бромид статистички сигнификантно го намалил процентот на пациенти кај кои се јавиле егзацербации на ХОББ (32,2% на 27,8%) и статистички значајно го намалил бројот на егзацербации за 19% (од 1,05 на 0,85 настани по пациент-години на изложеност). Покрај тоа, 7,0% од пациентите во тиотропиум бромид групата и 9,5% од пациентите во плацебо групата биле хоспитализирани поради егзацербација на ХОББ ( $p = 0,056$ ). Бројот на хоспитализации поради ХОББ бил намален за 30% (од 0,25 на 0,18 настани по пациент-години на изложеност).

Во една едногодишна, рандомизирана, двојно слепа, “double-dummy” студија со паралелни групи кај 7.376 пациенти со ХОББ и анамнеза на егзацербации во претходната година, биле споредени ефектите од третманот со 18 mcg тиотропиум, еднаш на ден во однос на терапијата со 50 mcg салметерол HFA pMDI, два пати на ден врз инциденцата на умерени и тешки егзацербации.



**Табела 1: Приказ на целите на студијата во врска со егзацербациите**

Крајна точка (цел на студијата)	Тиотропиум 18 mcg N = 3,707	Салметерол 50 mcg (HFApMDI) N = 3,669	Однос (95% CI)	p-вредност
Време [денови] до првата егзацербација <sup>†</sup>	187	145	0.83 (0.77 - 0.90)	<0.001
Време до првата тешка егзацербација (со хоспитализација) <sup>§</sup>	-	-	0.72 (0.61 - 0.85)	<0.001
Пациенти со $\geq 1$ егзацербација, n (%)*	1,277 (34.4)	1,414 (38.5)	0.90 (0.85 - 0.95)	<0.001
Пациенти со $\geq 1$ тешка егзацербација (со хоспитализација), n (%)*	262 (7.1)	336 (9.2)	0.77 (0.66 - 0.89)	<0.001

<sup>†</sup> Време [денови] кое се однесува на првиот квинтил пациенти. Анализата на времето е направена со употреба на Сох-совиот модел на пропорционална регресија на ризикот со (обединет) центар и третман како коваријанси; односот се однесува на односот на ризик.

<sup>§</sup> Работена е анализа на времето до настанот со употреба на Сох-совиот модел на пропорционална регресија на ризикот со (обединет) центар и третман како коваријанси; односот се однесува на односот на ризик. Време [денови] кое се однесува на првиот квинтил пациенти не може да се пресмета, бидејќи процентот на пациенти со тешка егзацербација е пренизок.

\* Бројот на пациенти со влошување бил анализиран со употреба на тест Cochran-Mantel-Haenszel тестот, стратификуван со обединет центар; односот се однесува на односот на ризик.

Во споредба со салметерол, тиотропиум го продолжил времето до првата егзацербација (187 дена наспроти 145 дена), со редукција на ризикот од 17% (однос на ризик, 0,83; 95% интервал на доверливост [CI], 0,77 до 0,90; P <0,001). ONTIPRIA/ОНТИПРИА исто така го продолжил времето до првата тешка (која води до хоспитализација) егзацербација (однос на ризик, 0,72; 95% CI, 0,61 до 0,85; P <0,001).

#### Долготрајни клинички испитувања (над 1 година, до 4 години)

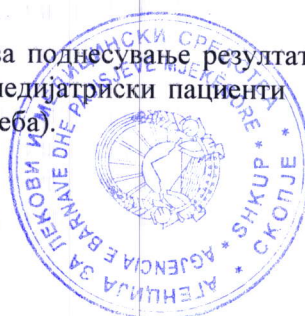
Во 4-годишно, рандомизирано, двојно слепо, плацебо контролирано клиничко испитување со вклучени 5.993 пациенти рандомизирани во две групи (3.006 примале плацебо и 2.987 примале тиотропиум), подобрувањето на FEV1 како резултат на употребата на тиотропиум, споредено со плацебо, останало константно во текот на 4 години. Поголем дел од пациентите завршиле  $\geq 45$  месеци терапија во групата која примала тиотропиум споредено со плацебо групата (63,8% наспроти 55,4%, p <0,001). Годишната стапка на намалување на вредноста на FEV1 била слична за тиотропиум и плацебо. Во текот на терапијата било забележано намалување на ризикот од смрт за 16%. Стапката на морталитет била 4,79 на 100 пациент-години во плацебо групата наспроти 4,10 на 100 пациент-години во групата која примала тиотропиум (сооднос на ризик (тиотропиум / плацебо) = 0,84, 95% CI = 0,73, 0,97).

Третманот со тиотропиум го намалил ризикот од респираторна инсуфициенција (забележано според пријави за несакани дејства) за 19% (2,09 наспроти 1,68 случаи на 100 пациент-години, релативен ризик (тиотропиум / плацебо) = 0,81 95% CI = 0,65, 0,999).

#### Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја повлече обврската за поднесување резултати од испитувањата за лекот ONTIPRIA/ОНТИПРИА во сите подгрупи на педијатриски пациенти со ХОББ и цистична фиброза (видете дел 4.2 за информации за детска употреба).

## 5.2 Фармакокинетски особини



Тиотропиум бромид е нехирално кватернерно соединение на амониум делумно растворливо во вода. Тиотропиум бромид се администрира со инхалирање во форма на сув прашок. Генерално, по инхалациона администрација, поголемиот дел од внесената доза се депонира во гастроинтестиналниот тракт, и во помала мера во белите дробови. Многу од фармакокинетските податоци наведени подолу се добиени со примена на дози повисоки од препорачаните терапевтски дози на лекот.

#### Апсорпција

По инхалација на сув прашок кај млади и здрави доброволци, апсолутната биорасположивост од 19,5% укажува дека фракцијата што стигнува до белите дробови е со висока биорасположост. Пероралните раствори на тиотропиум имаат апсолутна биорасположивост од 2-3%. Максимална концентрација на тиотропиум во плазмата се постигнува за 5-7 минути по инхалацијата.

При состојба на динамичка рамнотежа, максималната плазматска концентрација кај пациенти со ХОББ била 12,9 pg / ml и брзо и рамномерно се намалила. Најниската плазматска концентрација при состојба на рамнотежа била 1,71 pg / ml. Системската изложеност по инхалација на тиотропиум преку инхалаторот MRX003-T10] DPI била слична како кога тиотропиумот се инхалира преку Respimat инхалаторот.

#### Дистрибуција

Тиотропиумот се врзува со плазматските протеините во 72% а волумен на дистрибуција изнесува 32 L / kg. Не е позната концентрацијата на лекот во белите дробови, но начинот на администрација укажува на значајно повисоки концентрации во респираторниот систем. Студиите изведени кај стаорци покажале дека тиотропиум бромид не ја минува крвно-мозочната бариера во значајна количина.

#### Биотрансформација

Степенот на биотрансформација е мал. Ова е забележително од уринарна екскреција при што по интравенска апликација кај млади здрави доброволци 74% од активната супстанција се излучува непроменета преку урината. Тиотропиум бромидот како естер не-ензимски се разложува до алкохол (N-метилскопин) и кисела компонента (дитиенилгликолна киселина) кои немаат активност врз мускаринските рецептори.

Податоците од ин-витро експериментите со хумани хепатални микросоми и хумани хепатоцити покажуваат дел од активната супстанција (<20% од дозата по интравенска апликација) се метаболизира преку цитохром P450 (CYP) зависна оксидација и последователна конјугација со глутатион до различни метаболити од фаза II.

Ин витро студиите на хепаталните микросоми покажале дека ензимскиот пат може да биде инхибиран од CYP 2D6 (и 3A4) инхибиторите, кинидин, кетоконазол и гестоден. CYP 2D6 и 3A4 се вклучени во метаболичкиот пат кој е одговорен за елиминација на помал дел од дозата. Тиотропиум бромид дури и во над-терапевтски концентрации не ги инхибира цитохромите CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A во хуманите хепатални микросоми.

#### Елиминација

Ефективниот полуживот на елиминација тиотропиум кај пациенти со ХОББ е од 27 до 45 часа. По интравенска апликација кај млади и здрави доброволци вкупниот клиренс изнесувал 880 ml / min. при интравенска администрација тиотропиум се елиминира главно во непроменета форма прелу урината (74%). По инхалација на сув прашок кај пациенти со ХОББ до постигнување на динамичка рамнотежа (steady-state), уринарната екскреција изнесува 7% (1,3 µg) од непроменетиот лек во тек на 24 часа, а останатиот дел е главно нересорбиран од гастроинтестиналниот систем и се елиминира преку фецесот. Реналниот клиренс на тиотропиум го надминува клиренсот на креатинин, што укажува на секреција преку урината. По хронична инхалација, еднаш на ден кај пациенти со ХОББ, фармакокинетска состојба на динамичка рамнотежа се постигнува за до 7-миот ден, без понатамошна акумулација.

#### Линеарност / нелинеарност

Тиотропиум демонстрира линеарна фармакокинетика во терапевтски опсег, независно од формулацијата.



### **Посебни популации**

Постари лица: Како што се очекува за сите лекови кои првенствено се излучуваат преку бубрезите, стареењето е поврзано со редукција на реналниот клиренс на тиотропиум (365 mL/мин кај пациенти со ХОББ <65 години до 271 mL/мин кај пациенти со ХОББ ≥ 65 години). Ова не резултирало со соодветно зголемување на вредностите на AUC<sub>0-6, ss</sub> или C<sub>max, ss</sub>.

Пациенти со ренално оштетување: По инхалациона примена на тиотропиум, еднаш на ден до постигнување на динамичка рамнотежа кај пациенти со ХОББ, слабото ренално оштетување (CLCR 50-80 ml / мин) резултирало со незначајно повисока вредност за AUC<sub>0-6, ss</sub> (помеѓу 1,8-30% повисок) и слични C<sub>max, ss</sub> вредности споредено со пациенти со нормална функција на бубрезите (CLCR > 80 ml / min).

Кај пациенти со ХОББ со умерено до тешко ренално оштетување (CLCR <50 ml / мин), интравенската администрација на тиотропиум резултирала со двојно зголемување на вкупната изложеност (82% повисок AUC<sub>0-4h</sub>) и 52% повисок C<sub>max</sub> споредено со пациенти со ХОББ со нормална ренална функција, што беше потврдено со плазматските концентрации по инхалација на сув прашок.

Пациенти со хепатално оштетување: Не се очекува хепаталната инсуфициенција да има какво било релевантно влијание врз фармакокинетиката на тиотропиум. Тиотропиумот воглавно се елиминира преку ренална екскреција (74% кај млади здрави волонтери) и едноставно не-ензимско разложување на естерите до фармаколошки неактивни метаболити.

Пол / раса: При вкрстено испитување, просечните горни плазматски концентрации на тиотропиум 10 минути по дозирањето, при состојба на динамичка рамнотежа биле за 20% до 70% повисоки кај јапонски пациенти со ХОББ во споредба со пациенти од белата раса пациенти по инхалација на тиотропиум, но без присутни знаци кои би биле асоцирани со поголем морталитет или кардиолошки ризик кај јапонските пациенти во однос на пациентите од белата раса. За други етникуми или раси нема доволно достапни податоци.

Педијатриски пациенти: Погледнете дел 4.2

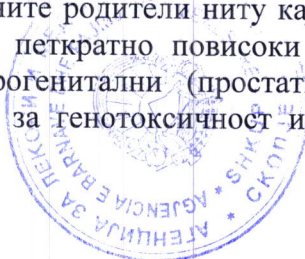
#### Фармакокинетски/Фармакодинамиски сооднос(и)

Нема директна поврзаност помеѓу фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекот.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедност**

Голем дел од ефектите забележани во конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, студии за токсичност при повеќекратно дозирање и репродуктивна токсичност се должат на антихолинергичните својства на тиотропиум бромид. Типично, кај животните е забележано намалување на апетитот, намалување на телесната тежина, сувост на устата и носот, намалена лакримација и саливација, мидријаза и забрзана срцева работа. Други значајни ефекти забележани во студиите за токсичност при повеќекратно дозирање биле: лесна иритација на респираторниот тракт кај стаорци и глувци (ринитис и епителни промени на носната празнина и ларинксот), простатитис со депонирање на протеини наслаги и литиази во мочниот меур кај машки стаорци.

Во студиите за репродуктивна токсичност кај зајаци и стаорци, несакани ефекти врз бременоста, ембрио-феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој може да се јават при изложување на мајката на токсични дози. Тиотропиум бромидот не покажал тератогеност кај стаорци или зајаци. Во испитувањата за општата репродуктивност и плодноста кај стаорци, при употреба на било која доза од лекот, не биле регистрирани несакани ефекти врз фертилитетот или парењето ниту кај третираните родители ниту кај нивните потомци. При локална или системска изложеност на дози петкратно повисоки од терапевтските биле забележани респираторни (иритација) и урогенитални (простатитис) промени како и репродуктивна токсичност. Според студиите за генотоксичност и канцероген потенцијал лекот не предизвикува оштетување кај луѓето.



## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

*Содржина на капсулата*

Лактоза монохидрат (може да содржи мала количина на млечни протеини)

*Обвивка на капсулата*

Хипромелоза

*Мастило за печатење*

Концентриран раствор на амониум (E527)

Бутил алкохол

Дехидриран етанол (E1510)

Црн железо оксид (E172)

Изопропил алкохол

Калиум хидроксид (E525)

Пропилен гликол (E1520)

Shellac (E904)

Дестилирана вода

### 6.2 Инкопатибилности

Не е применливо.

### 6.3 Рок на употреба

24 месеци

Капсулата да се употреби веднаш по отварање на блистерот.

### 6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C. Да не се замрзнува.

### 6.5 Содржина и изглед на пакувањето

OPA/Al/PVC/PET/Al блистер ленти со 10 капсули. Блистерите се спакувани во картонска кутија заедно со MRX003-T10 DPI инхалатор.

The MRX003-T10 DPI (инхалатор за инхалација на сув прашок) е помагало за апликација на една доза (единечна инхалација) изработен од пластичен материјал (акрилонитрил бутадиен стирен) и нерѓосувачки челик. Инхалаторот има бело тело со црвено копче.

Пакување:

Картонска кутија со 30 тврди капсули (3 блистери (3x10) спакувани со MRX003-T10 DPI инхалатор.

### 6.6 Инструкции за ракување со отпадот

Неискористениот лек или отпаден материјал треба да се одстрани во согласност со локалните прописи.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



Зентива Пхарма Македонија дооел Скопје  
Ул.Јордан Мијалков бр.48-1/1-2  
1000 Скопје

8. **БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

9. **ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО**

Датум на првото одобрение:

10. **ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

