

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Spiriva® 18mcg, прашок за инхалирање, капсула тврда
INN: tiotropium

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула, тврда содржи: 22,5 mcg тиотропиум бромид монохидрат еквивалентен на 18 mcg тиотропиум.

Ослободената доза (ослободена доза од продолжетокот за уста од уредот за инхалација HandiHaler) е 10mcg тиотропиум.

Помошна супстанција со потврдено дејство:

Spiriva капсулите содржат 5,5 mg лактоза монохидрат.

За листата на сите помошни супстанции: видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за инхалирање, капсула тврда.

Тврда желатинска капсула со светло-зелена боја исполнета со бел прашок, со втиснат заштитен знак на производителот и со ознака „П1 01”.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Spiriva (тиотропиум) е индициран како бронходилататорна терапија на одржување за олеснување на симптомите кај пациенти со хронично опструктивно белодробно заболување (ХОББ).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Лекот е наменет само за инхалациона употреба.

Препорачана доза од лекот тиотропиум бромид е инхалација на содржината од една капсула, еднаш на ден со помош HandiHaler, уред за инхалација, во исто време, секој ден.

Препорачаната доза не смее да се надминува.

Тиотропиум бромид капсулите се наменети само за инхалациона употреба и не се за перорална употреба.

Тиотропиум бромид, капсулите не смее да се голтаат.

Тиотропиум бромид треба да се инхалира само со употреба на HandiHaler, уредот за инхалација.

Посебни популации

Постарите пациенти можат да користат тиотропиум бромид во препорачани дози.

Пациенти со оштетена функција на бубрезите можат да користат тиотропиум бромид во препорачани дози. За пациенти со умерена до тешка инсуфициенција (клиренс на креатинин $\leq 50\text{mL}/\text{min}$) видете делови 4.4 и 5.2.



Пациенти со оштетена функција на хепарот можат да користат тиотропиум бромид во препорачани дози (видете дел 5.2.)

Педијатриска популација

ХОББ

Не постои релевантна употреба во педијатриската популација (помлади од 18 години) за индикациите наведени во дел 4.1.

Цистична фиброза

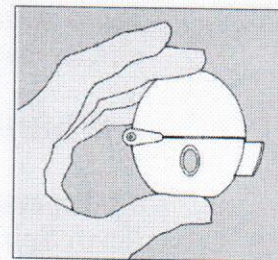
Безбедноста и ефикасноста на лекот Spiriva, 18 микрограма, кај деца и адолесценти не е утврдена. Нема доволно достапни податоци.

Начин на употреба

За да се обезбеди правилна употреба на лекот пациентот треба да биде обучен од страна на лекар или друг здравствен работник како да го користи уредот за инхалација.

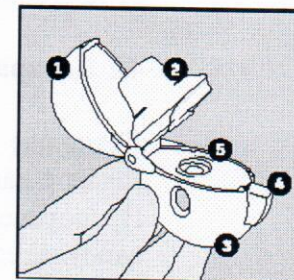
УПАТСТВО ЗА РАКУВАЊЕ И УПОТРЕБА

Внимателно следете ги упатствата од Вашиот лекар кога го користите лекот Spiriva. HandiHaler уредот за инхалација е специјално дизајниран за употреба на лекот Spiriva. Не смее да се користи за примена на некој друг лек. HandiHaler уредот за инхалација може да се користи за употреба на овој лек, максимум една година.

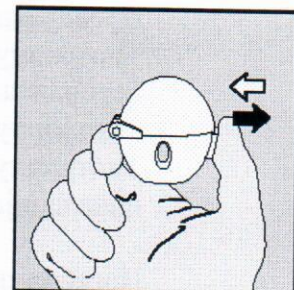


HandiHaler уред за инхалација

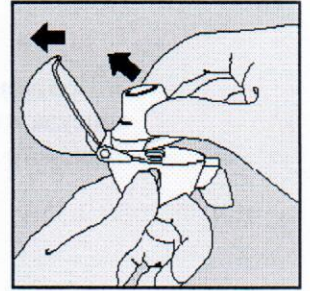
1. Капаче за заштита од прав
2. Продолжеток за уста
3. Основа
4. Копче за дупчење на капсулата
5. Централна комора



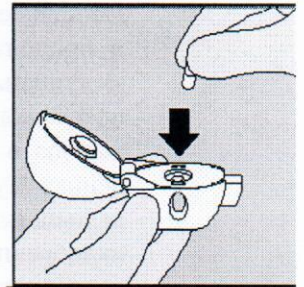
1. За да го отворите заштитното капаче, докрај притиснете го копчето за дупчење на капсулата и пуштете го.



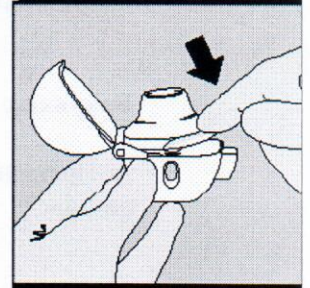
2. Отворете го капачето со подигнување нагоре.
Потоа отворете го продолжетокот за уста со подигнување нагоре.



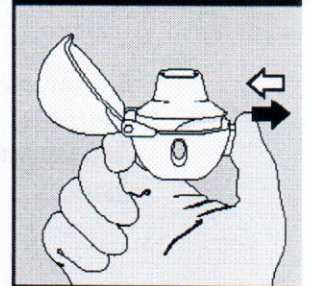
3. Извадете ја капсулата Spiriva од блистерот (исклучително непосредно пред употреба) и се ставете ја во централната комора, како што е прикажано на пртежот. Не е важно која страна од капсулата ќе биде во комората.



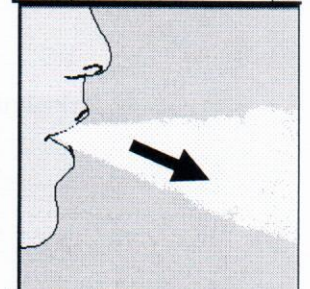
4. Цврсто затворете го продолжетокот за уста додека не се слушне „клик“ при што капачето останува отворено.



5. Држете го HandiNaler уредот со продолжетокот за уста свртен нагоре. Во еден момент притиснете го копчето и пуштете го. На овој начин капсулата се продупчува и се овозможува ослободување на лекот додека се вдишува.

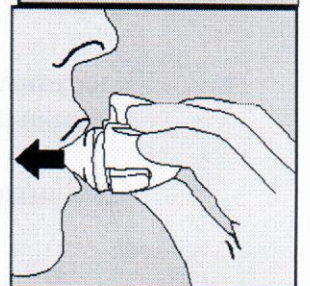


6. Издишете го воздухот од белите дробови најмногу што можете.
Важно: Внимавајте да не издишете директно во продолжетокот за уста.

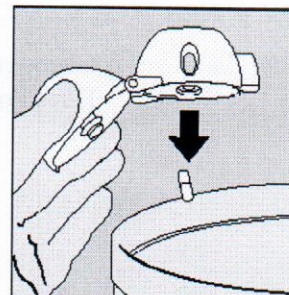


7. Продолетокот за уста од уредот HandiNaler ставете го во уста и цврсто опфатете го со усните. Главата држете ја исправено и вдишете бавно и длабоко со брзина што дозволува да се слушне или да се почувствува како вибрира капсулата.

Вдишете додека не се наполнат белите дробови, задржете го здивот толку долго колку што можете да издржите и истовремено извадете го од уста продолетокот за уста на HandiNaler уредот за инхалација. Продолжете нормално да дишете. Повторете ги постапките 6 и 7, со што во целосно ќе се испразни капсулата.

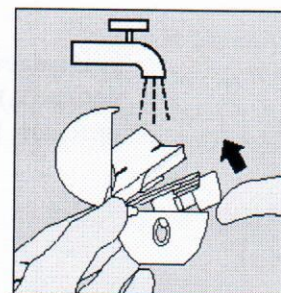


8. Повторно отворете го продолетокоот за уста. Истресете ја искористената капсула и фрлете ја. Затворете ги продолетокоот за уста и капачето и оставате го HandiHaler уредот.



Чистење на HandiHaler уредот за инхалација

HandiHaler уредот за инхалација се чисти еднаш месечно. Отворете ги капачето и продолжетокот за уста. Потоа отворете ја основата подигнувајќи го копчето за дупчење. Исчистете го целиот инхалатор со топла вода, за да се отстрани преостанатиот прашок. HandiHaler се суши детално, вишокот вода се впира со хартија, а потоа се суши на воздух со отворено капаче, продолжеток за уста и основа. Сушењето трае околу 24 часа, па е потребно уредот да се исчисти веднаш по употреба за да биде подготвен за следната доза. По потреба надворешната површина на продолжетокот за уста може да се избрише со навлажнето (но не сосема мокро) марамче.

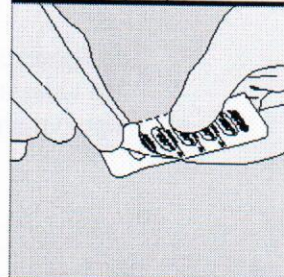


Ракување со блистер - фолијата со капсули

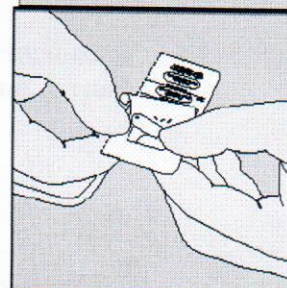
А. Прекршете ја блистер лентата кинејќи по должината на перфорираната линија.



Б. Јазичето на крајот од фолијата повлечето го нагоре (само непосредно пред употреба) додека целосно не се види само една капсула. Ако ненамерно се изложи на воздух и друга капсула, таа треба веднаш да се фрли.



В. Извадете ја капсулата.



Капсулите Spiriva содржат само мала количина прашок, така што капсулата е само делумно наполнета.

4.3 Контраиндикации



Пречувствителност на активната супстанција или на било која од помошните супстанции наведени во дел 6.1 или на атропин или негови деривати, на пр. ипратропиум или окситропиум.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Тиотропиум бромид, како бронходилатор во терапија на одржување администриран еднаш на ден, не треба да се користи како иницијална терапија на акутни епизоди на бронхоспазам т.е. како лек за брзо олеснување на симптомите.

После примена на прашок за инхалирање тиотропиум бромид, може да се развие моментална хиперсензитивна реакција.

Поради својата антихолинергична активност тиотропиум бромид треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со глауком со затворен агол, хиперплазија на простатата или со опструкција на вратот на мочниот меур (видете дел 4.8).

Лекови кои се инхалираат, можат да предизвикаат инхалациски бронхоспазам.

Тиотропиум треба внимателно да се користи кај пациенти кои неодамна имале инфаркт на миокардот (пред најмалку 6 месеци); кај сите пациенти со нестабилна или животна загрозувачка срцева аритмија или срцеви аритмии кои барале интервенција или промена на медикаментозната терапија во тек на изминатите години; кои во тек на изминатите години биле хоспитализирани поради срцева инсуфициенција (NYHA класа 3 или 4). Овие пациенти биле исклучени од клиничките студии, а на овие состојби може да влијае антихолинергичкиот механизам на дејство.

Бидејќи плазматската концентрацијата се зголемува со намалување на бубрежната функција, кај пациентите со умерено до тешко оштетување на бубрежната функција (креатинин клиренс ≤ 50 mL/min), тиотропиум бромид треба да се употребува само ако очекуваната корист го надминува потенцијалниот ризик. Не постои долготрајно искуство кај пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција (видете дел 5.2).

Пациентите треба да внимаваат прашокот да не дојде во очите. Треба да знаат дека ова може да доведе до појава или влошување на глауком со затворен агол, со појава на болка или непријатност во окото, привремено замаглување на видот, со појава на кругови или обоени слики поврзани со црвенило на очите после конгестија на конјуктивата и едем на корнеата. Ако настане било која комбинација од овие очни симптоми, пациентот треба да престане со земање на тиотропиум бромид и веднаш да се консултира со лекар.

Сува уста е несакан ефект кој се јавува при употреба на антихолинергици во текот на подолг период и може да доведе до појава на забен кариес.

Тиотропиум бромид не смее да се употребува повеќе од еднаш дневно (видете дел 4.9).

Spiriva капсулите содржат 5,5mg лактоза монохидрат. Оваа количина обично не предизвикува проблеми кај лактоза интолерантни пациенти. Пациентите со ретки наследни заболувања, интолеранција на галактоза, дефициенција на лактаза или глукозно-галактозна малапсорпција не смеат да го земаат овој лек. Помошната



супстанција лактоза монохидрат може да содржи мала количина млечни протеини кои можат да предизвикаат алергиска реакција.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Иако формални студии на интеракција помеѓу лековите не се спроведени, прашокот за инхалирање тиотропиум бромид е применуван истовремено со други лекови без никакви клинички докази за постоење на интеракција. Во лекови кои често се користат заедно во терапија на ХОББ спаѓаат симпатомиметични бронходилататори, метилксантини, орални и инхалациски стероиди.

Не е утврдено дали употребата на долготрајни бета-агонисти или инхалациски кортикостероиди влијаат на изложеноста на тиотропиум.

Истовремено давање на тиотропиум бромид со други антихолинергични лекови, не е испитувано па затоа не се препорачува.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Многу малку податоци се достапни за употреба на тиотропиум кај бремени жени. Испитувањата на животни не покажуваат на директно или индиректно штетно дејство во однос на репродуктивната токсичност при примена на клинички релевантни дози (видете дел 5.3). Како мерка на претпазливост, сепак се препорачува да се избегнува употребата на лекот Spiriva во текот на бременоста.

Доење

Не е познато дали тиотропиум бромид се излачува во мајчиното млеко. И покрај тоа што студиите на глодарите, покажале дека само мала количина тиотропиум бромид се излачува во мајчиното млеко, примената на лекот Spiriva за време на доење не се препорачува. Тиотропиум бромид е лек со долго дејство. Одлуката дали да се продолжи/прекине доењето или да се продолжи/прекине терапијата со лекот Spiriva, треба да се донесе после процена на користа од доењето за детето во однос на користа од терапијата за мајката.

Фертилитет

Нема клинички податоци за влијанието на тиотропиум на фертилитетот. Предклиничките испитувања со тиотропиум не покажале постоење на какви било негативни ефекти на фертилитетот (видете дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

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

4.8 Несакани дејства

Краток опис на безбедносниот профил

Голем број од несаканите дејства, наведени во продолжението, може да се препишаат на антихолинергичните ефекти на лекот Spiriva.



Табеларен приказ на несакани дејства

Фреквенцијата на долунаведените несакани дејства е базирана врз основа на инциденцата на несакани дејства на лек (т.е. настани кои може да се препишаат на тиотропиум) забележани во “групата тиотропиум” (9647 пациенти) од 28 заеднички плацебо - контролирани клинички испитувања во кои лечењето траело од 4 недели до 4 години.

За честотата на појава на несаканите дејства се користи следнава класификација:

Многу често:	$\geq 1/10$;
Често:	$\geq 1/100$ до $< 1/10$;
Помалку често:	$\geq 1/1000$ до $< 1/100$;
Ретко:	$\geq 1/10000$ до $< 1/1000$;
Многу ретко:	$< 1/10000$;

Непозната честота (не може да се процени врз основа на расположливите податоци)

Пореметување на метаболизмот и исхраната

Непозната честота: дехидратација

Пореметување на нервниот систем

Помалку често: вртоглавица, главоболка, пореметување на вкусот
Ретко: инсомнија

Пореметување на окото

Помалку често: заматен вид
Ретко: глауком, зголемен интраокуларен притисок

Кардиолошки пореметувања

Помалку често: атријална фибрилација
Ретко: суправентрикуларна тахикардија, тахикардија, палпитации

Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања

Помалку често: фарингитис, дисфонија, кашлица
Ретко: бронхоспазам, епистакса, ларингитис, синуситис

Гастроинтестинални пореметувања

Често: сува уста
Помалку често: гастроезофагеален рефлукс, констипација, орофарингеална кандидијаза
Ретко: интестинална обструкција вклучувајќи паралитички илеус (*ileus paralytic*), гингивитис, глоситис, дисфагија, стоматитис, наузеа
Непозната честота: забен кариес

Пореметување на кожа и поткожно ткиво / Пореметување на имуниот систем

Помалку често: исип
Ретко: уртикарија, пруритис, пречувствителност (вклучувајќи и моментални реакции), ангиоедем
Непозната честота: анафилактичка реакција, инфекција на кожа, кожни улкуси, сува кожа



Пореметување на мускулно- коскениот систем и сврзното ткиво
Непозната честота: оток на зглобовите

Пореметување на бубрезите и уринарниот систем
Помалку често: дисурија, ретенција на урина
Ретко: инфекција на уринарниот тракт

Опис на поедини несакани дејства

Во контролирани клинички студии, утврдена е честа појава на антихолинергичните несакани дејства како што се сува уста, која се јавува кај околу 4% од пациентите. Во 28 клинички испитувања, сувата уста довела до исклучување од клиничките испитувања на 18 пациенти од вкупно 9647 пациенти третирани со тиотропиум бромид (0,2%).

Во тешки несакани дејства кои одговараат на антихолинергичното дејство спаѓаат: глауком, констипација и интестинална обструкција, вклучувајќи паралитички илеус како и ретенција на урина.

Други посебни популации

Со зголемување на возраста може да се зголемат и антихолинергичните ефекти.

Пријавување на сомневање за несакани дејства

Пријавување на секое сомневање за несакано дејство после добивање на одобрение за ставање на готов лек во промет, е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во 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 <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Високи дози од тиотропиум бромид може да доведат до појава на антихолинергични знаци и симптоми.

Меѓутоа не дошло до појава на системски антихолинергични несакани дејства, после една инхалирана доза од максимално 340mcg тиотропиум бромид кај здрави доброволци. Дополнително, не се утврдени релевантни несакани дејства освен сува уста, која е забележана после 7 дневно дозирање на тиотропиум бромид во доза до 170 mcg кај здрави волонтери. Во студија, изведена со давање на повеќекратни дози на тиотропиум бромид во максимални количини до 43 mcg, кај пациенти со ХОББ во тек на 4 недели не се забележани значајни несакани ефекти.

Акутна интоксикација при перорална ингестија на тиотропиум бромид капсулите не е веројатна поради ниската орална биорасположливост.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства



Фармакотерапевтска група: Останати лекови кои се применуваат кај опструктивни заболувања на на дишните патишта, инхалациони лекови, антихолинергици

АТЦ код: R03BB04

Механизам на дејство

Тиотропиум бромид е специфичен антагонист на мускаринските рецептори со долготраен ефект, кој во клиничката медицина е познат како антихолинергик. Со врзување за мускаринските рецептори во бронхијалната мазна мускулатура, тиотропиум бромид го инхибира холинергичното (бронхоконстрикторно) дејство на ацетилхолинот, ослободен од парасимпатичните нарвни завршетоци. Покажува сличен афинитет кон субтиповите на мускаринските рецептори од M_1 до M_5 . Во респираторниот тракт, тиотропиум бромид компетитивно и реверзибилно ги антагонизира M_3 -рецепторите што резултира со релаксација. Дејството е дозно зависно и трае повеќе од 24 часа, што се должи на многу бавната дисоцијација од M_3 -рецепторите, што води до значајно подолго полувреме на дисоцијација од ипратропиум. Бидејќи Н-кватернерниот антихолинергик, тиотропиум бромид е површински (бронхо-) селективен, кога се администрира преку инхалирање, во терапевтски дози го дава соодветниот фармаколошки одговор пред да настанат системски антихолинергични ефекти.

Фармакодинамски ефекти

Бронходилатацијата има пред се локален ефект (на дишните патишта), а не системски.

Во *in vitro* студиите, дисоцијацијата од M_2 рецепторите е побрза од M_3 што укажува на селективност кон рецепторниот субтип M_3 во однос на M_2 . Високата потентност и бавната рецептор-дисоцијација е клинички поврзана со значителната и продолжена бронходилатација кај пациенти со ХОББ.

Електрофизиологија на срце

Електрофизиологија: во QT студии со 53 здрави волонтери, администрирани се 18mcg и 54mcg (т.е. три пати повеќе од терапевтската доза) Spiriva и по 12 дена не дошло до пролонгирање на QT интервалите на ЕКГ.

Клиничка ефикасност и безбедност

Клиничката развојна програма вклучува 4 едногодишни и 2 шестмесечни рандомизирани, двојно-слепи студии со 2663 пациенти (1308 примале тиотропиум бромид). Едногодишните студии се состоеле од две плацебо-контролирани и две ипратропиум-контролирани групи. Шестмесечните студии биле салметерол и плацебо-контролирани.

Овие студии вклучуваат мерење на респираторната функција, мерење на диспнеа, егзацербација и проценка на квалитетот на живот на пациентите од здравствен аспект.

Белодробна функција

Тиотропиум бромид кој се применувал еднаш дневно, обезбедил значајно подобрување во респираторната функција (форсиран експираторен волумен во првата секунда, ФЕВ₁ и форсиран витален капацитет, ФВК) по 30 минути од првата доза и со траење од 24 часа. Фармакодинамската состојба на рамнотежа "steady state" се достигнува за една недела, а главниот бронходилататорен ефект се јавува до



третиот ден. Тиотропиум бромид значително го подобрува утринскиот и вечерниот PEFR (peak expiratory flow rate). Бронходилататорниот ефект на тиотропиум бромид е одржуван со едногодишен третман, без појава на толеранција.

Во рандомизирана, плацебо-контролирана клиничка студија со 105 пациенти со ХОББ, демонстрирано е дека бронходилатацијата се одржува со 24 часовен дозен интервал во споредба со плацебо, без разлика дали лекот се администрира наутро или навечер.

Клинички студии (во траење до 12 месеци):

Диспнеа, издржливост при физички напор

Тиотропиум бромид значително ја подобрува диспнеата (проценето со Индекс на повлекување на диспнеа TDI=*Transition Dyspnea Index*). Подобрувањето се одржува во тек на целиот терапевтски период.

Влијанието на подобрувањето на симптомите на диспнеа на издржливост при физички напор е испитуван во две рандомизирани, двојно слепи, плацебо контролирани клинички студии со 433 пациенти со умерена до тешка ХОББ. Кај овие испитувања, по шест неделен третман со лекот Spiriva, значајно биле подобрени симптомите на ограничена толеранција при физичка активност, вежби на велосипед-ергометар при 75% максимален работен капацитет. Подобрувањето изнесувало 19,7% (Студија А) и 28.3% (Студија В) споредено со плацебо.

Квалитет на живот поврзан со здравјето

Во една 9 месечна, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија со 492 пациенти лекот Spiriva довел до подобрување на квалитетот на живот поврзан со здравјето, одреден според вкупниот резултат на *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Бројот на пациенти лечени со лекот Spiriva кои достигнале значајно подобар резултат во SGRQ (>4 единици) бил за 10,9% повисок, споредено со плацебо (59,1% во групата третирана со Spiriva наспроти 48,2% од плацебо групата (p=0,029).

Средната разлика меѓу групите била 4,19 единици (p=0,001; интервал на доверливост: 1,69 – 6,68).

Подобрувањето во деловите на SGRQ резултатот изнесувала 8,19 единици за „симптоми“, 3,91 единици за „ниво на активност“, а 3,61 единица за „влијание за секојдневниот живот“. Подобрувањета на сите овие делови на SGRQ резултатот биле статистички значајни.

ХОББ егзацербации

Во една рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија на 1829 пациенти со умерена до многу тешка ХОББ - тиотропиум бромид статистички сигнификантно го намалил процентот на пациенти кај кои се појавувале егзацербации на ХОББ (од 32,2% на 27,8%) и статистички значајно се 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 групата која примала тиотропиум бромид и 9,5% од пациентите во групата која примала плацебо биле хоспитализирани поради егзацербација на ХОББ (p=0,056). Бројот на хоспитализации поради егзацербации на 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 споредени се ефектите од лечењето со 18 mcg со лекот Spiriva

дадена еднаш на ден, во однос на терапија со 50mcg салметерол HFA pMDI, два пати на ден на инциденца од умерени до тешки егзацербации на 7376 пациенти со ХОББ и присуство на егзацербации во анамнезата во тек на изминатата година.

Табела 1: Приказ на целите на испитувањата во врска со егзацербациите

Цел на испитувањето	Spiriva 18 mcg (HandiHaler) N = 3.707	Salmeterol 50 mcg (HFA pMDI) N = 3.669	Odnos (95% CI)	p-вредност
Време [денови] до првата егзацербација†	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Времето до првата тешка егзацербација(која води до хоспитализација)§	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Пациенти со ≥1 егзацербации, n (%)*	1,277 (34,4)	1,414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Пациенти со ≥1 тешка егзацербација(која води до хоспитализација, n (%)*	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

† Време [денови] кои се однесуваат на првиот квантил пациенти. Работена е анализа на времето со користење на Сох-овиот модел на пропорционален ризик регресија со (обединет) центар и лечење како коваријанси; односот се однесува на односот на ризик.

§ Работена е анализа на времето со користење на Сох-овиот модел на пропорционален ризик регресија со (обединет) центар и лечење како коваријанси; односот се однесува на односот на ризик. Време [денови] кое се однесува на првиот квантил пациенти не може да се пресмета затоа што бројот на пациенти со сериозни егзацербации е премногу мал.

* Бројот на пациенти со влошување е анализиран со користење на Cochran-Mantel-Haenszel тестот стратификуван со обединет центар. Односот се однесува на односот на ризик

Споредено со салметерол, лекот Spiriva го продолжила времето до првата егзацербација (187 денови наспроти 145 дена), со 17% редуција на ризикот (ризик однос, 0,83; 95% интервал на доверливост [CI], 0,77 до 0,90; P<0,001). Лекот Spiriva исто го продолжува времето до првата тешка егзацербација (која води до хоспитализација) (ризик однос, 0,72; 95% CI, 0,61 до 0,85; P<0,001).

Долготрајни клинички испитувања (подолго од една, најдолго до 4 години)

Во една рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија која траела 4 години и вклучувала 5993 рандомизирани пациенти (3006 примале плацебо, а 2987 го примале лекот Spiriva), подобрувањето FEV1 добиено во тек на употребата на лекот Spiriva, споредено со плацебо, останало константно во тек на сите четири години. Погolem процент на пациенти завршил ≥ 45 месеци терапија во група која го примала лекот Spiriva отколку во групата која примала плацебо (63,8% во однос на 55,4%, p<0,001). Стапката на намалување на вредноста FEV1 изразена по години била слична за лекот Spiriva и плацебо. Во тек на терапијата забележано е намалување на

ризикот од смрт за 16%. Инциденцата на смртни случаи изнесувала 4,79 на 100 пациенти-години во групата која примала плацебо, во однос на 4,10 на 100 пациенти-години во групата која примала тиотропиум (*hazard ratio*) (тиотропиум/плацебо) = 0,84; 95% CI=0,73;0,97). Терапијата со тиотропиум го намалила ризикот од респираторна инсуфициенција (забележано преку пријава на несакани дејства) за 19% (2,09 во однос на 1,68 случаи на 100 пациенти-години, релативен ризик (тиотропиум/плацебо)=0,81; 95% CI=0,65;0,999).

Испитувања на тиотропиум со активна контрола

Спороведена е една долготрајна, обемна, рандомизирана, двојно слепа, активно контролирана студија со период на опсервација во траење до три години за споредување на ефикасноста и безбедноста на лековите Spiriva HandiHaler и Spiriva Respimat (5694 пациенти го примале лекот Spiriva HandiHaler; 5711 пациенти го примале лекот Spiriva Respimat). Примарните параметри на следење биле време до првата егзацербација на ХОББ, времето до смртта независно од причината и во една подстудија (906 пациенти) минимални вредност FEV1 (пред следната доза).

Времето до првата егзацербација на ХОББ нумерички било слично во тек на испитувањето на користа од лековите Spiriva HandiHaler и Spiriva Respimat (*hazard ratio* (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat)=1,02 со 95% CI: 0,97 до 1,08). Средниот број на денови до првата егзацербација на ХОББ изнесувала 719 дена за лекот Spiriva HandiHaler, а 756 дена за лекот Spiriva Respimat.

Бронходилататорното дејство за лекот Spiriva HandiHaler е одржано во тек на 120 недели и било слично како и со лекот Spiriva Respimat. Средната разлика во минималните вредности FEV1 кога се споредени лековите Spiriva HandiHaler и Spiriva Respimat изнесувала 0,010 L (95% CI – 0,018 до 0,038L).

Во постмаркетиншка студија TioSpiг во која се споредувани Spiriva Respimat и Spiriva HandiHaler, вкупниот морталитет од сите причини, вклучувајќи и следење на виталниот статус, бил сличен во тек на испитувањата на лековите Spiriva HandiHaler и Spiriva Respimat (коэффициент на токсичност *hazard ratio*) (Spiriva Respimat /Spiriva HandiHaler) = 1,04 со 95%CI: од 0,91 до 1,19).

Педијатриска популација

Европската Агенција за лекови ја повлече обврската за поднесување резултати од испитувањата за лекот Spiriva во сите подгрупи на педијатриска популација кај ХОББ и цистична фиброза (видете дел 4.2. - педијатриска популација).

5.2. Фармакокинетски својства

а) Општ вовед

Тиотропиум бромид е нехирално кватерерно амониумско соединение, делумно растворливо во вода. Тиотропиум бромид се применува по пат на инхалација на сув прашок. Генерално, по инхалациона администрација, најголем дел од количината се таложи во гастроинтестиналниот тракт, а во помала мера во белите дробови, кои се целен орган. Многу фармакокинетски особини опишани во продолжето на текстот, се добиени по администрација на повисоки дози од препорачаните за терапија.

б) Општи карактеристики на активната супстанција по давање на лекот



Ресорпција: по инхалирање на сув прашок кај млади и здрави доброволци, абсолютната биорасположивост од 19,5% укажува дека фракцијата што достигнува до белите дробови е со висока биорасположивост. Пероралните раствори на тиотропиум имаат апсолутна биорасположивост од 2-3%.

Максимална концентрација на тиотропиум во плазмата се постигнува за 5-7 минути од инхалацијата.

Во состојба на рамнотежа максималната концентрација на тиотропиум во плазмата кај пациенти со ХОББ изнесува 12,9 пикограма/mL и брзо и рамномерно се намалува. Најниската концентрација во плазмата во состојба на рамнотежа биле 1,71 пикограма/mL. Системската изложеност по инхалација на тиотропиум преку HandiHaler била слична како кога тиотропиум се инхалира преку Respirimat инхалатор.

Дистрибуција: застапеноста на тиотропиум кој се врзува за протеините на плазмата изнесува 72% - додека волуменот на дистрибуција изнесувал 32 L/kg.

Не е позната концентрацијата на лекот во белите дробови, но начинот на администрација сугерира на значително повисоки концентрации во белите дробови. Студиите спроведени кај стаорци покажале дека тиотропиум бромид не ја поминува крвно-мозочната бариера во значителна мера.

Биотрансформација: степенот на биотрансформација е мал, бидејќи 74% од активната супстанција се излачува непроменета преку урина, по интравенски дадена доза кај здрави и млади доброволци. Тиотропиум, бромид естер без присуство на ензими се разложува до N-метилскопин алкохол и дитиенил гликолна киселина, кои се неактивни за мускаринските рецептори.

In vitro експерименти со хумани хепарни микрозоми и хумани хепатоцити, укажуваат дека дел од активната супстанција (< 20% од дозата по интравенска апликација) се метаболизира преку цитохром P450 зависна оксидација, а потоа глутатион конјугација до различни метаболити од фаза II.

In vitro испитувањата на микрозомите на хепарот покажале дека овој ензимскиот пат може да биде инхибиран од CYP2D6 (i 3A4) инхибитори: хинидин, кетоконазол и гестоден. CYP2D6 и 3A4 се инволвирани во метаболитичкиот пат кој е одговорен за елиминација на помали количини од дозата. Тиотропиум бромид, дури и во супратерапевтски концентрации, не ги инхибира цитохромите CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A во хуманите хепатални микрозоми.

Елиминација: ефективното полувреме на елиминација на тиотропиум е помеѓу 27 и 45 часа кај пациенти со ХОББ. Вкупниот клиренс бил 880mL/min по интравенска доза кај млади и здрави волонтери. Интравенски администриран тиотропиум главно се елиминира непроменет со урината (74%). По инхалирање на сув прашок, кај пациенти со ХОББ до постигнување на состојба на рамнотежа уринарната екскреција изнесува 7 % (1,3 микрограма) непроменет лек во тек 24 часа, а останатиот дел е главно нересорбиран од ГИТ и се елиминира преку фецесот. Реналниот клиренс на тиотропиум го надминува креатинин клиренсот, индицирајќи секреција преку урина. По хронична еднодневна инхалација од страна на пациенти со ХОББ, фармакокинетската состојба на состојба на рамнотежа се постигнува до 7 дена без понатамошна акумулација.

Линеарност/нелинеарност: тиотропиум демонстрира линеарна фармакокинетика во терапевтски дози независно од формулацијата.



в) Посебни популации

Геријатриски пациенти: како што се очекува од сите лекови кои првенствено се излачуваат преку бубрезите, кај повозрасни пациенти реналниот клиренс на тиотропиум бил намален (365 mL/min кај пациенти со ХОББ < 65 години до 271 mL/min кај ХОББ пациенти ≥65 години). Ова не резултирало со соодветно зголемување на вредностите на $PK_{0-6,ss}$ или $C_{max,ss}$.

Пациенти со оштетена функција на бубрезите: после инхалациона примена на тиотропиум еднаш на ден до постигнување на состојба на рамнотежа кај пациенти со ХОББ, со благо оштетување на функцијата на бубрезите (CL_{CR} 50-80mL/min) резултирала со незначајно зголемување на вредностите на $PK_{0-6,ss}$ (помеѓу 1,8-30% повеќе) и слични вредности на $C_{max,ss}$ споредено со пациенти со нормална функција на бубрезите (CL_{CR} >80mL/min).

Кај ХОББ пациенти со умерена до тешка бубрежна инсуфициенција (CL_{CR} < 50mL/min), интравенската администрација на тиотропиум резултира со дуплирање на вкупната изложеност (82% повисока вредност на $PK_{0-6,ss}$) и 52% повисока вредност на C_{max} споредено со ХОББ пациенти со нормална функција на бубрезите, што се потврдува со плазматската концентрација по инхалација на сув прашок.

Пациенти со оштетена функција на хепар: не се очекува хепаталната инсуфициенција да има релевантно влијание врз фармакокинетиката на тиотропиум. Тиотропиум главно се елиминира преку ренална екскреција (74% кај млади и здрави волонтери) и преку едноставно неензимско „естер разложување“ до фармаколошки неактивни продукти.

Јапонски пациенти со ХОББ: при вкрстено споредување, средните максимални концентрации на тиотропиум во плазмата 10 минути по земање на дозата во состојба на рамнотежа биле 20% до 70% поголеми кај јапонските пациенти со ХОББ отколку кај пациенти од белата раса по инхалација на тиотропиум, но не постоеле знаци кои би укажале на поголем морталитет или кардиолошки ризик кај јапонските пациенти споредено со пациентите од белата раса. За други етнички групи или раси нема доволно фармакокинетски податоци.

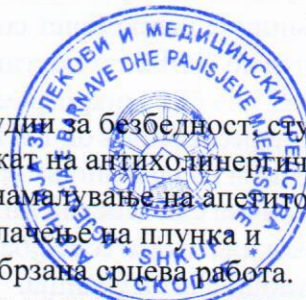
Педијатриски пациенти: видете дел 4.2

г) Однос на фармакокинетска и фармакодинамика

Не е утврдено директно влијание меѓу фармакодинамиката и фармакокинетиката на лекот.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Голем дел од ефектите утврдени во конвенционалните студии за безбедност, студии со повторувани дози и репродуктивна токсичност, се должат на антихолинергичните особини на тиотропиум бромид. Кај животни утврдено е намалување на апетитот, намалување на телесната маса, сува уста и нос, намалено лачење на плунка и намалено лачење на лакрималните жлезди, мидријаза и забрзана срцева работа. Други забележани значајни промени се: умерена иритација на горните респираторни патишта кај стаорци и глупци, на која укажува појавата на ринитис и епителиални промени во носната празнина и ларинксот и простатитис со протеински наслаги и литијаза во во бешиката на стаорците.



Во студиите за репродукција кај зајци и стаорци, несакани ефекти врз бременоста, ембриофеталниот развој, породувањето и постнаталниот развој, може да се докажат само при примена на доза која е токсична по мајката. Тиотропиум бромид не покажал тератогени својства кај стаорци и зајаци. Во општите испитувања на репродуктивност и фертилитет кај стаорци немало никакво негативно влијание на фертилитетот или парењето ниту кај лечените родители ниту кај нивните потомци, во било која доза од лекот.

Респираторни (иритација) и урогенитални (простатитис) промени и репродуктивна токсичност се утврдени при локална или системска изложеност која била повеќе од пет пати поголема од терапевтската доза. Според студиите за генотоксичност и карциноген потенцијал, тиотропиум бромид не предизвикува оштетување кај луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на екципиенси

Лактоза, монохидрат (може да содржи протеин од млеко).

6.2 Инкомпатибилност

Непознато

6.3. Рок на траење

2 години.

Рок на траење по првото отворање на блистерот: 9 дена.

HandiHaler, уредот за инхалација може да се користи 12 месеци по првата употреба.

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Да не се замрзнува.

Да се чува на места достапни за деца!

6.5. Пакување

Внатрешното пакување е блистер Al/PVC/Al.

HandiHaler е еднодозен уред за инхалација изработен од пластичен материјал акрилонитрил бутадиен стирен (ABS) и не'рѓосувачки челик. Комората за капсула е изработена од пластичен материјал метил-метакрилат-акрилонитрил-бутадиен-стирен (MABS) или поликарбонат (PC).

Надворешното пакување е сложива картонска кутија во која се наоѓаат 3 блистери со по 10 капсули, тврди, уред за инхалација HandiHaler и упатство за употреба.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребениот производ односно отпадниот материјал

Целата неискористена количина од лекот или отпадниот материјал после неговата употреба треба да се отстрани, во согласност со важечките прописи.

Види упатство за пациентот: „Упатство за ракување и употреба“.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ



ЗЕГИН ДОО Скопје ул.„Народен фронт” бр.5-3/1, 1000 Скопје, Р. Северна
Македонија

ПРОИЗВОДИТЕЛ

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Германија.

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ПРОМЕТ

15-4113/14 од 13.11.2014

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

