

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Spiriva® Respimat® 2,5 микрограми/ инхалација, раствор за инхалација.
INN: tiotropium bromide

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ослободената доза содржи 2,5 микрограми тиотропиум во една инхалација (2 инхалации претставуваат една доза од лекот) што одговара на 3,124 микрограми тиотропиум бромид монохидрат.

Ослободена доза е дозата која е достапна за пациентот по преминот низ додатокот за уста.

Помошни супстанции со потврдено дејство: Лекот содржи 0,0011 mg бензалкониум хлорид во секоја инхалација.

За комплетната листа на ексципиенси види дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инхалација.

Бистар, безбоен раствор за инхалација.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

ХОББ

Лекот Spiriva Respimat е индициран за бронходилататорна терапија на одржување со цел ублажување на симптомите кај пациенти кои боледуваат од хронична опструктивна болест на белите дробови (ХОББ).

Астма

Лекот Spiriva Respimat е индициран како дополнителна терапија на бронходилататорната терапија на одржување, кај пациенти на возраст од 6 години и постари, со тешка астма, кои имале една или повеќе тешки егзацербации на астма во изминатата година (види дел 4.2 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Овој лек е наменет само за инхалациона употреба. Патронот може да се вметнува и користи само со Respimat инхалаторот (види дел 4.2).

Две вдишувања од Respimat инхалаторот претставуваат една доза од лекот.

Препорачаната доза за возрасни изнесува 5 микрограми тиотропиум дадени во форма на две инхалации (вдишувања) преку Respimat инхалаторот, еднаш на ден, секогаш во исто време од денот.

Препорачаната доза не смее да се пречекори.

За терапија на астма резултатите се видливи после неколку дози од овој лек.



Кај возрасни пациенти со тешка астма, тиотропиум треба да се применува како дополнителна терапија на инхалациски кортикостероиди (≥ 800 микрограми будесонид/ден или негов еквивалент) и најмалку еден лек за контрола на астма (контролер).

Посебни популации

Геријатриските пациенти можат да користат тиотропим бромид во препорачаната доза.

Пациентите со ослабена функција на бубрезите може да го користат тиотропиум бромид во препорачаната доза. За пациентите со умерена до тешка инсуфициенција (клиренс на креатинин ≤ 50 mL/min) видете во делот 4.4 и 5.2.

Пациентите со ослабена функција на црниот дроб можат да го користат тиотропим бромид во препорачаната доза (види дел 5.2).

Педијатриска популација

Астма

Препорачана доза за пациенти од 6 до 17 години е 5 микрограми тиотропиум даден како две инхалации преку Respimat инхалаторот еднаш на ден, секогаш во исто време од денот.

Кај адолесценти (12 - 17 години) со тешка астма, тиотропиум треба да се применува со инхалациските кортикостероиди ($> 800 - 1600$ микрограми будесонид/ден или негов еквивалент) и еден контролер или дополна на инхалациските кортикостероиди ($400 - 800$ μ g будесонид/ден или негов еквивалент) со два контролери.

За деца (6 - 11 години) со тешка астма, тиотропиум треба да се применува со инхалациските кортикостероиди (> 400 микрограми будесонид/ден или негов еквивалент) и еден контролер или како дополна на инхалациските кортикостероиди ($200 - 400$ микрограми/ден или негов еквивалент) со два контролери.

Безбедноста и ефикасноста на лекот Spiriva Respimat кај деца на возраст од 6 - 17 години со умерена астма, не биле утврдени. Безбедноста и ефикасноста на лекот Spiriva Respimat кај деца на возраст под 6 години, не биле утврдени. Моментално достапните податоци се опишани во деловите 5.1 и 5.2, но не може да се дадат препораки за дозирање.

ХОББ

Нема релевантна употреба на лекот Spiriva Respimat кај деца и адолесценти на возраст под 18 години.

Цистична фиброза

Ефикасноста и безбедноста на лекот Spiriva Respimat не е потврдена (види дел 4.4 и 5.1).

Начин на употреба

Овој лек е наменет само за инхалациска употреба. Respimat е инхалатор кој создава сперј за инхалација. Наменет е за употреба од страна еден пациент и еден патрон е наменет да сипорача повеќе дози.

Пациентите треба да го прочитаат упатството како да го користат Respimat инхалаторот, пред да почнат со користење на лекот Spiriva Respimat.



За да се обезбеди правилна употреба на лекот, лекарот или другите здравствени работници треба да му покажат на пациентот како да го користи инхалаторот.

Упатства за ракување и употреба на Respimat инхалаторот

Децата треба да користат лекот Spiriva Respimat со помош на возрасно лице.
Овој инхалатор се користи само ЕДНАШ НА ДЕН.
Во тек на секоја употреба, се земаат ДВЕ ИНХАЛАЦИИ.

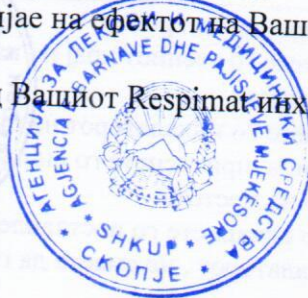


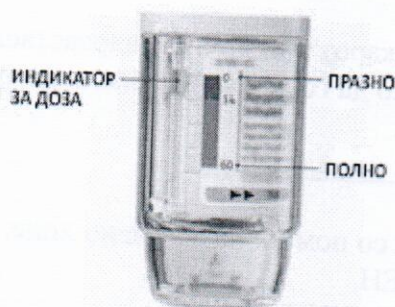
- Ако лекот Spiriva Respimat не е користен подолго од 7 дена, ослободете една доза кон земјата.
- Ако лекот Spiriva Respimat не е користен подолго од 21 ден, повторете ги чекорите од 4 до 6 наведени во дел „Подготовка за прва употреба“, се додека не се појави облак. Потоа повторете ги чекорите од 4 до 6 уште три пати.
- Немојте да го допирате елементот за пробивање во внатрешноста на провидната основа.

Начин на одржување на Вашиот Respimat инхалатор

Чистете го додатокот за уста вклучувајќи го и металниот дел во внатрешноста на додатокот за уста, со влажна крпа или марамче, најмалку еднаш неделно. Помала промена на бојата на додатокот за уста не влијае на ефектот на Вашиот Respimat инхалатор. Ако е потребно, избришајте го и надворешниот дел од Вашиот Respimat инхалатор со влажна крпа.

Кога да земете нов Spiriva Respimat инхалатор





- Вашиот Spiriva Respimat инхалатор содржи 60 инхалации (30 терапевтски дози) ако се употребува во согласност со упатството (две инхалации/еднаш дневно).
- Индикаторот за доза покажува колку лек приближно останало.
- Кога индикаторот за доза дојде до крај на црвениот дел на скалата, тогаш е потребно да земете нов рецепт, бидејќи од лекот Ви останало уште за околу 7 дена (14 инхалации).
- Кога индикаторот за доза дојде до крај на црвено означениот дел на скалата, Spiriva Respimat инхалаторот автоматски се заклучува – ни една доза не може повеќе да се ослободи. Во тој момент провидната основа не може повеќе да се свртува.
- Spiriva Respimat мора да се отстрани после три месеци од кога е подготвен за прва употреба, дури и ако не е потполно искористен или не е воопшто користен.

Подготовка за прва употреба

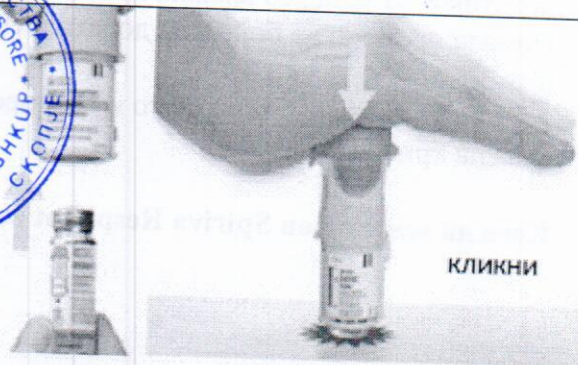
1. Извлекете ја провидната основа

- Држете го капачето затворено
- Притиснете го сигурносниот прекинувач, додека ја извлекувате провидната основа со другата рака.



2. Поставување на патронот

- Вметенете го тесниот крај на патронот во инхалаторот.
- Поставете го инхалаторот на цврста површина, притиснете го силно додека не кликне на местото.
- Откако еднаш сте го поставиле патронот во инхалаторот, не смеете да го вадите.



3. Вратете ја провидната основа на место

- Вратете ја провидната основа на место, додека не кликне
- Немојте повеќе да ја извлекувате провидната основа



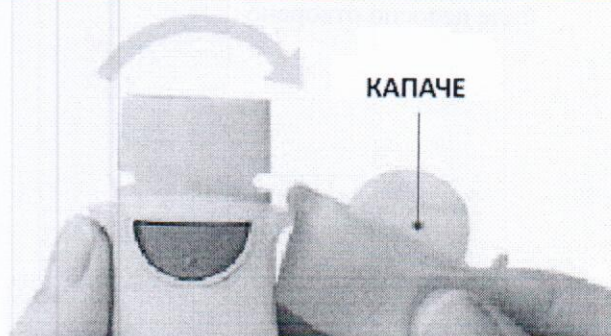
4. Свртете

- Капачето мора да биде затворено.
- Свртете ја провидната основа во правец на стрелката на етикетата додека не кликне (половина круг)



5. Отворете

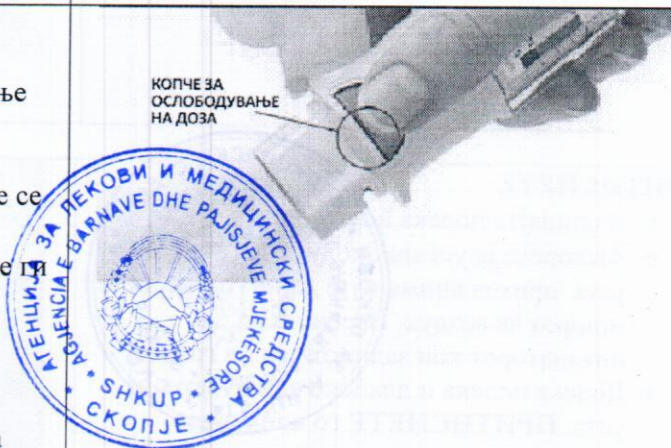
- Отворете го капачето така што ќе биде целосно отворено



6. Притиснете

- Насочете го инхалаторот кон земјата
- Притиснете го копчето за ослободување на доза
- Затворете го капачето
- Повторете ги чекорите 4 – 6, додека не се појави облак
- **Откако ќе се појави облак**, повторете ги чекорите 4 - 6 уште три пати

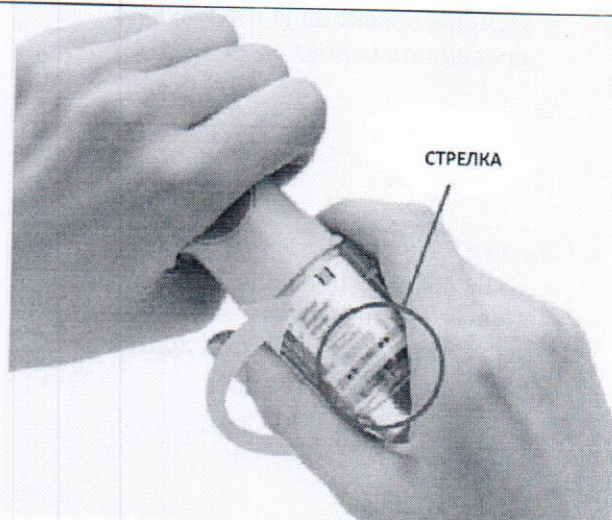
Сега Вашиот инхалатор е подготвен за употреба. Овие чекори нема да влијаат на бројот на расположливи дози. После подготовката, Вашиот инхалатор ќе може да обезбеди 60 инхалации (30 терапевтски дози).



Секојдневна употреба

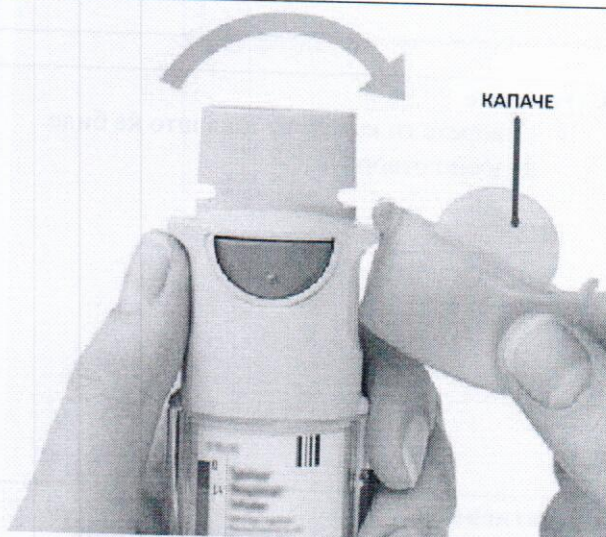
СВРТЕТЕ

- Капачето мора да биде затворено
- **СВРТЕТЕ** ја провидната основа во правец на стрелката на етикетата додека не кликне (половина круг)



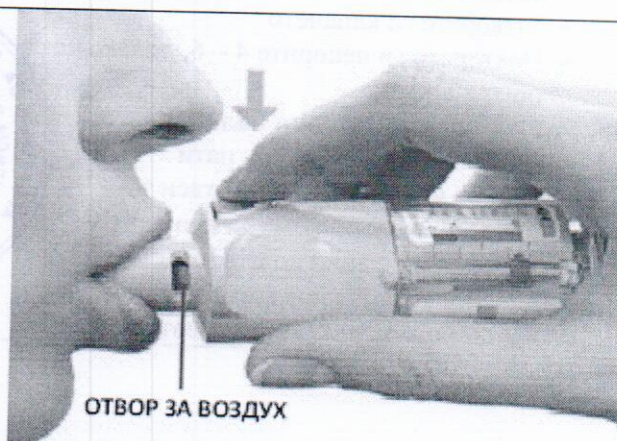
ОТВОРЕТЕ

- **ОТВОРЕТЕ** го капачето така што ќе биде целосно отворено



ПРИТИСНЕТЕ

- Издишајте полека и потполно
- Затворете ја устата околу додатокот за уста притоа внимавајте да не го покриете отворот за воздух. Насочете го инхалаторот кон задниот дел на грлото
- Додека полека и длабоко вдишувате на уста, **ПРИТИСНЕТЕ** го копчето за ослободување на доза и продолжете да вдишувате полека додека Ви е удобно
- Задржете го воздухот 10 секунди или колку Ви е удобно
- Повторете ги фазите **СВРТЕТЕ**, **ОТВОРЕТЕ**, **ПРИТИСНЕТЕ** за вкупно две инхалации
- Затворете го капачето до следна употреба на инхалаторот



4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на тиотропим бромид или на било која од помошните супстанции наведени во дел 6.1 или на атропин или нивните деривати, на пр. ипратропиум или окситропиум.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Помошни супстанции

Бензалкониум хлорид може да предизвика визинг и проблеми со дишањето. Пациентите со астма имаат зголемен ризик за овие несакани дејства.

Тиотропиум бромид, како бронходилататор во терапија на одржување кој се применува еднаш на ден, не треба да се користи како иницијална терапија за акутни епизоди на бронхоспазам или за олеснување на акутни симптоми. Во случај на акутен напад треба да се применуваат бета-2-агонисти со брзо дејство.

Лекот Spiriva Respimat не треба да се користи како монотерапија кај астма. Пациентите со астма мора да се советуваат да продолжат со земање на истата антиинфламаторна терапија т.е. инхалациски кортикостероиди и после воведување на лекот Spiriva Respimat, дури и кога симптомите се ублажат.

После примената на тиотропиум бромид растворот за инхалација, може да се јават моментални реакции на пречувствителност.

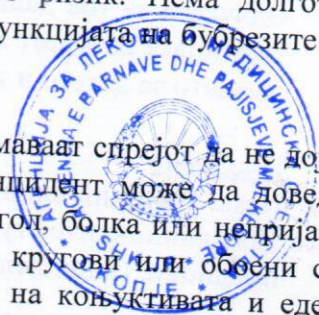
Како и другите антихолинергични лекови, тиотропиум бромид треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои имаат глауком на затворен агол, хиперплазија на простата или опструкција на вратот на мочниот меур.

Инхалираниот лек може да предизвика бронхоспазам индуциран со инхалацијата.

Тиотропиум треба внимателно да се користи кај пациенти кои неодамна имале инфаркт на миокардот (пред помалку од 6 месеци); кај сите нестабилни или животнo загрозувачки срцеви аритмии или срцева аритмија која барала интервенција или промена на медикаментозната терапија во тек на изминатата година; кои во тек на изминатата година биле хоспитализирани поради срцева инсуфициенција (NYHA класа III или IV). Овие пациенти биле исклучени од клиничките студии, а на овие состојби може да влијае антихолинергичкиот механизам на дејство.

Бидејќи концентрациите во плазмата се зголемуваат со намалувањето на бубрежната функција, кај пациентите чија што бубрежна функција е умерено или тешко оштетена (клиренс на креатинин ≤ 50 mL/min), тиотропиум бромид треба да се користи само ако очекуваната корист го надминува потенцијалниот ризик. Нема долготрајни искуства со пациенти кои имаат тешко оштетување на функцијата на бубрежите (види дел 5.2).

Пациентите треба да се предупредат дека мораат да внимаваат спрејот да не дојде во контакт со очите. Треба да им се каже дека таков инцидент може да доведе до провокација или влошување на глаукомот на затворен агол, болка или непријатност во окото, привремено замаглување на видот, појава на кругови или обесни слики проследени со црвенилото во окото поради конгестија на конјуктивата и едем на



корнеата. Во колку се појави било која комбинација на овие симптоми, пациентот мора веднаш да престане да користи тиотропиум бромид и итно да побара совет од лекар.

Сува уста, појава која е регистрирана со антихолинергична терапија, може долготрајно да биде поврзана со појава на забен кариес.

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

Лекот Spiriva Respimat не се препорачува кај пациенти со цистична фиброза (ЦФ). Ако се користи кај пациенти со ЦФ, лекот Spiriva Respimat може да ги зголеми знаците и симптомите на ЦФ (на пр. сериозни несакани дејства, пулмонална егзацербација, инфекции на респираторниот тракт).

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Иако не се спроведени формални студии за утврдување на интеракциите помеѓу лековите, тиотропиум бромид е користен истовремено со други лекови кои често се употребуваат во терапија на ХОББ и астма вклучувајќи симпатомиметички бронходилататори, метилксантини, перорални и инхалациски кортикостероиди, антихистаминици, муколитици, леукотриен модификатори, кромони, анти-IgE терапија, без било какви клинички докази за постоење на интеракции со тие лекови.

Не е утврдено дали употребата на бета-агонистите со долго дејство или инхалациските кортикостероиди влијае на изложеноста на тиотропиум.

Истовременото давање на тиотропиум бромид со други антихолинергични лекови не е испитано, па затоа и не се препорачува.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Податоците за употреба на тиотропиум кај бремени жени се многу ограничени. Испитувањата кај животните не укажуваат на директни или индиректни штетни дејства во врска со репродуктивната токсичност при земање на клинички релевантни дози (види дел 5.3). Како мерка на претпазливост сепак се советува да се избегнува употребата на лекот Spiriva Respimat во тек на бременост.

Доење

Не е познато дали тиотропиум бромид се излачува во мајчиното млеко. Иако испитувањата кај глодари покажале дека тиотропиум бромид само во мала количина се излачува во мајчиното млеко, употребата на лекот Spiriva Respimat не се препорачува во периодот на доење. Тиотропиум бромид е лек со долго дејство. Одлуката за тоа дали доењето да се продолжи/прекине или да се продолжи/прекине терапијата со лекот Spiriva Respimat треба да се донесе имајќи ги предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата со Spiriva Respimat за мајката.

Плодност

Нема достапни клинички податоци за влијанието на тиотропиум на плодната. Предклиничките студии не покажале било какво несакано дејство од тиотропиум на плодната (види дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се спроведени студии за утврдување на ефектите на лекот врз психофизичките способности. Меѓутоа, појавата на вртоглавица и замаглувањето на видот можат да влијаат на способноста за возење или ракувањето со машини.

4.8 Несакани дејства

Збирен безбедносен профил

Многу од наведените несакани дејства можат да се припишат на антихолинергичното дејство на тиотропиум бромид.

Табеларен приказ на несаканите дејства

Фреквенцијата на несаканите дејства кои се наведени подолу се базира на грубите стапки на инциденцата на несаканите реакции на лекот (т.е. настани кои се препишани на тиотропиум) кои се регистрирани во групата која примала тиотропиум обединети од 7 плацебо контролирани клинички студии со 3282 пациенти болни од ХОББ и 12 плацебо контролирани клинички студии со 1930 возрасни и педијатриски пациенти со астма, кои траеле од 4 недели до една година.

Фреквенцијата е дефинирана со користење на следната конвенција:

многу чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

ретки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)

многу ретки ($< 1/10000$)

непознати (не можат да се проценат на основа на достапните податоци).

Класа на системи органи/ MedDRA терминологија	Фреквенција ХОББ	Фреквенција Астма
<u>Пореметувања на метаболизам и исхрана</u>		
Дехидратација	Непознати	Непознати
<u>Пореметувања на нервниот систем</u>		
Вртоглавица	Помалку чести	Помалку чести
Главоболка	Помалку чести	Помалку чести
Инсомнија	Ретки	Помалку чести
<u>Офталмолошки пореметувања</u>		
Глауком	Ретки	Непознати
Зголемен интраокуларен притисок	Ретки	Непознати
Замаглен вид	Ретки	Непознати
<u>Кардиолошки пореметувања</u>		
Атријална фибрилација	Ретки	Непознати
Палпитации	Ретки	Помалку чести
Суправентрикуларна тахикардија	Ретки	Непознати
Тахикардија	Ретки	Непознати
<u>Респираторни, торакални и медијастинални</u>		

<u>пореметувања</u>		
Кашлица	Помалку чести	Помалку чести
Фарингитис	Помалку чести	Помалку чести
Дисфонија	Помалку чести	Помалку чести
Епистакса	Ретки	Ретки
Бронхоспазам	Ретки	Помалку чести
Ларингитис	Ретки	Напознати
Синузитис	Непознати	Напознати
<u>Гастроинтестинални пореметувања</u>		
Сува уста	Чести	Помалку чести
Констипација	Помалку чести	Ретки
Орофарингеална кандидијаза	Помалку чести	Помалку чести
Дисфагија	Ретки	Непознати
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Ретки	Непознати
Забен кариес	Ретки	Непознати
Гингивитис	Ретки	Ретки
Глоситис	Ретки	Непознати
Стоматитис	Непознати	Ретки
Интестинална опструкција вклучувајќи и паралитичен илеус	Непознати	Непознати
Мачнина	Непознати	Непознати
<u>Пореметувања на кожата и поткожното ткиво, пореметувања во имуниот систем</u>		
Исип	Помалку чести	Помалку чести
Пруритус	Помалку чести	Ретки
Ангioneвротски едем	Ретки	Ретки
Уртикарија	Ретки	Ретки
Инфекција на кожа/улцерации	Ретки	Непознати
Сува кожа	Ретки	Непознати
Хиперсензитивност (вклучувајќи и моментални реакции)	Непознати	Ретки
Анафилактичка реакција	Непознати	Непознати
<u>Пореметувања на мускулно-скелетниот систем и сврзните ткива</u>		
Оток на зглобови	Непознати	Непознати
<u>Бубрежни и уринарни пореметувања</u>		
Ретенција на урина	Помалку чести	Непознати
Дисурија	Помалку чести	Непознати
Инфекции на уринарниот тракт	Ретки	Ретки

Опис на одредени несакани дејства

Во контролирани клинички студии со ХОББ, често забележани несакани дејства биле антихолинергични несакани дејства, како што се сува уста, што е забележано кај приближно 2,9% од пациентите. Кај астма, инциденцата на сува уста била 0,83%.

Во 7 клинички испитувања со ХОББ, појавата на сува уста како несакана реакција била причина за прекинување на терапијата кај 3 од 3282 пациенти лечени со тиотропиум (0,1%). Од 12 клинички испитувања со астма, не е забележан ниту еден случај на прекин на терапијата поради сува уста (1930 пациенти).

Во тешки несакани дејства кои одговараат на антихолинергичните дејства спаѓаат глауком, констипација, опструкција на цревата вклучувајќи паралитичен илеус и ретенција на урина.

Педијатриска популација

Базата за безбедносни податоци вклучува 560 педијатриски пациенти (296 пациенти на возраст од 1 до 11 години и 264 пациенти на возраст од 12 до 17 години) од 5 плацебо-контролирани клинички студии кои траеле од 12 недели до една година. Фреквенцијата, типот и тежината на несаканите дејства кај педијатриската популација се слични како кај возрасни лица.

Дополнителни информации за посебни популации

Со зголемување на возраста може да се зголемат антихолинергичните ефекти.

Пријавување на 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 на тиотропиум бромид можат да доведат до антихолинергични знаци и симптоми.

Меѓутоа, не се регистрирани системски антихолинергични несакани дејства после еднократна инхалирана доза од максимум 340 микрограми тиотропиум бромид кај здрави доброволци. Освен тоа, не се забележани значајни несакани дејства освен сува уста/грло и сува носна слuzница после 14 дневно дозирање со до 40 микрограми раствор на тиотропиум за инхалација кај здрави доброволци со исклучок на изразеното намалување на саливарното излучување од седмиот ден па понатаму.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група:

АТС код:

Други лекови за опструктивни болести на дишните патишта, за инхалирање Антихолинергици
R03BB04

Механизам на дејство

Тиотропиум бромид е специфичен антагонист со долго дејство на мускаринските рецептори. Има сличен афинитет за подтиповите M_1 до M_5 . Во дишните патишта



тиотропиум бромид компетитивно и реверзибилно се врзува за M_3 рецепторите во бронхијалната мазна мускулатура, антагонизирајќи го холинергичното - бронхоконстрикторно дејство на ацетилхолин што доведува до релаксација на мазните мускули на бронхиите. Ова дејство било дозно зависно и траело подолго од 24 часа. Како N-кватернарен антихолинергик, тиотропиум бромид е површински (бронхо) селективен кога се дава со инхалација, со што покажува прифатлива терапевска ширина пред него што може да дојде до манифестација на системското антихолинергично дејство.

Фармакодинамски ефекти

Дисоцијацијата на тиотропиум посебно од M_3 -рецепторите е мошне спора и покажува значително подолго полувреме на дисоцијација од ипратропиумот. Дисоцијацијата од M_2 -рецепторите е побрза отколку од M_3 рецепторите, што во функционалните *in vitro* студии доведувало до појава на (кинетички контролирана) селективност на рецепторниот подтип M_3 над M_2 . Големата јачина, мошне спората рецепторна дисоцијација и локалната инхалирана селективност нашле своја клиничка корелација во значајната и долготрајна бронходилатација кај пациенти со ХОББ и астма.

Клиничка ефикасност и безбедност кај ХОББ

Развојната програма од фаза III на клинички испитувања вклучува две едногодишни, две дванаесетто неделни и две 4-неделни рандомизирани, двојно слепи студии на 2901 пациент заболени од ХОББ (1038 примале една доза од 5 микрограми тиотропиум). Едногодишната програма се состоела од две плацебо контролирани испитувања. Двете дванаесетто неделни студии биле контролирани и со плацебо и со активен компаратор (ипратропиум). Во сите шест студии биле спроведени мерења на белодробната функција. Освен тоа, две едногодишните студии вклучиле и мерки на здравствениот исход на диспнеата, квалитетот на живот поврзан со здравјето и манифестациите на егзацербации.

Плацебо-контролирани студии

Белодробна функција

Тиотропиум раствор за инхалација, даден еднаш на ден, довел до значително подобрување на белодробната функција (форсиран експираторен волумен во една секунда и форсиран витален капацитет) во рок од 30 минути по давањето на првата доза, во споредба со плацебо (средно подобрување на FEV_1 после 30 минути: 0,113 литри; 95% интервал на доверба (CI): 0,102 до 0,125 литри, $p < 0,0001$). Подобрувањето на белодробната функција било одржувано 24 часа во состојба на рамнотежа, во споредба со плацебо (средно подобрување FEV_1 : 0,122 литри; 95% CI: 0,106 до 0,138 литри, $p < 0,0001$).

Фармакодинамска состојба на рамнотежа е постигнута во рок од недела дена.

Лекот Spiriva Respimat значително го подобрува PEFR (максимална брзина на протокот при експирација) наутро и навечер, одредено врз основа на дневните забелешки на пациентите, во споредба со плацебо (средно подобрување на PEFR: средно подобрување наутро 22 L/min; 95% CI: 18 до 55 L/min, $p < 0,0001$; навечер 26 L/min; 95% CI: 23 до 30 L/min, $p < 0,0001$). Употребата на лекот Spiriva Respimat довела до намалување на употребата на бронходилататори за неодложни ситуации во споредба со плацебо (средно намалување на неодложната употреба 0,66 ситуации на ден, 95% CI: 0,51 до 0,81 ситуации на ден, $p < 0,0001$).

Бронходилататорното дејство на лекот Spiriva Respimat било одржано во тек на едногодишниот период на примена, без никакви знаци за појава на толеранција.

Диспнеа, квалитет на живот поврзан со здравјето, ХОББ егзацербации во долгорочни едногодишни студии

Диспнеа

Spiriva Respimat значително ја ублажува диспнеата (проценето со индекс на повлекување на диспнеата) во споредба со плацебо (средно подобрување 1,05 единици; 95% CI: 0,73 до 1,38 единици, $p < 0,0001$). Ова подобрување е одржано во текот на целиот терапевтски период.

Квалитет на живот поврзан со здравјето

Подобрувањето на вкупниот тотален скор при процената на квалитетот на живот од страна на самиот пациент (одредено со користење на респираторниот прашалник *St. George's Respiratory Questionnaire*) помеѓу лекот Spiriva Respimat и плацебо на крајот на две едногодишни студии изнесувало 3,5 единици (95% CI: 2,1 до 4,9, $p < 0,0001$). Намалувањето од 4 единици се смета за клинички релевантно.

ХОББ егзацербации

Во три едногодишни, рандомизирани, двојно слепи, плацебо контролирани клинички студии, терапијата со лекот Spiriva Respimat довела со значително намален ризик за појава на егзацербации на ХОББ во споредба со плацебо. Егзацербациите на ХОББ биле дефинирани како „збир на најмалку две респираторни настани / симптоми кои траат најмалку 3 дена и кои бараат промена во терапијата (воведување на антибиотици и/или системски кортикостероиди и/или значителна промена во препишаната респираторна терапија)“. Терапијата со лекот Spiriva Respimat довела до намалување на ризикот за хоспитализации поради егзацербација на ХОББ (сигнификантно во соодветно дизајнирани големи истражувања на егзацербации).

Збирните анализи од две клинички испитувања во фаза III и поединечни анализи на дополнително испитување на егзацербации се дадени во Табела 1. Сите лекови заболувања на респираторниот систем, освен антихолинергици и дбета-агонисти со долго дејство, биле дозволени како истовремена терапија, т.е. бета-агонисти со брзо дејство, инхалациски кортикостероиди и ксантини. Бета агоностите со долго дејство биле дозволени како додаток во испитувањата на егзацербациите.

Табела1: Статистичка анализа на ХОББ егзацербации и хоспитализации по ХОББ егзацербации кај пациенти со умерена до многу тешка ХОББ

Студија $N_{\text{Spiriva}} - N_{\text{Плацебо}}$	Параметар на следење	Spiriva Respimat	Плацебо	Намалување на ризик (95%CI) ^a	p- вредност
Збирна анализа од 3 едногодишни студии фаза III ^d (670, 653)	Денови до првата ХОББ егзацербација	160 ^a	86 ^a	29 (16 до 40) ^b	<0.0001 ^b
	Средна стапка на инциденца за егзацербации по пациент - години	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8 до 33) ^c	0,002 ^c
	Време до прва			25 (-16 до 51) ^b	0,20 ^b

	хоспитализација по ХОББ егзацербација				
	Средна стапка на инциденца за хоспитализација по егзацербација по пациент - години	0,09 ^u	0,11 ^u	20 (-4 до 38) ^u	0,096 ^u
Едногодишна студија егзацербации, фаза IIIb (1939, 1953)	Денови до прва ХОББ егзацербација	169 ^u	119 ^a	31 (23 до 37) ^b	<0,0001 ^b
	Средна стапка на инциденца за егзацербација по пациент - години	0,69 ^u	0,87 ^u	21 (13 до 28) ^u	<0,0001 ^u
	Време до прва хоспитализација по ХОББ егзацербација			27 (10 до 41) ^b	0,003 ^b
	Средна стапка на инциденца за хоспитализација по егзацербација по пациент - години	0,12 ^u	0,15 ^u	19 (7 до 30) ^u	0,004 ^u

^aВреме до првото случување: денови од третманот кога 25% од пациентите имале најмалку една ХОББ егзацербација / хоспитализација по ХОББ егзацербација. Во студијата А, 25% од плацебо пациентите имале егзацербација до 112ти ден, додека во групата која го примала лекот Spiriva Respimat 25% од пациентите имале егзацербација до 173ти ден ($p=0,09$); во студијата В 25% од плацебо пациентите имале егзацербација до 74от ден, додека во групата која го примала лекот Spiriva Respimat 25% од пациентите имале егзацербација до 149ти ден ($p<0,0001$).

^bКоефициентите на ризик биле проценети со Коксовиот модел на пропорционален ризик. Процентот на намалување на ризикот е 100 (1-коефициент на ризик).

^uПоасонова регресија. Намалувањето на ризикот е 100 (1-степен на пропорција).

^aСобирањето на податоците е специфицирано при дизајнирање на студиите. Параметрите на следење на егзацербациите биле значително подобри во индивидуалните анализи од двете едногодишни студии.

Долготрајни испитувања на тиотропиум со активна контрола

Спороведена е една долготрајна, обемна, рандомизорана, двојно слепа, активно контролирана студија со период на опсервација во траење до три години за споредување на ефикасноста и безбедноста на лековите Spiriva Respimat и Spiriva HandiHaler (5711 пациенти го примале лекот Spiriva Respimat; 5694 пациенти го примале лекот Spiriva HandiHaler). Примарните параметри на следење биле времето 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 кај оние кои во тек на испитувањето ги користеле лековите Spiriva Respimat и Spiriva HandiHaler (коефициент на ризик (Spiriva Respimat / Spiriva HandiHaler) 0,98 со 95% CI : 0,93 до 1,03). Средниот број на денови до првата егзацербација на ХОББ изнесувала 756 дена за лекот Spiriva Respimat и 719 дена за лекот Spiriva HandiHaler.

Бронходилататорното дејство за лекот Spiriva Respimat е одржано во тек на 120 недели и било слично како и со лекот Spiriva HandiHaler. Средната разлика во минималните вредности FEV₁ кога се споредени лековите Spiriva Respimat и Spiriva



HandiHaler изнесувала -0,010 L (95% CI – 0,038 до 0,018 L).

Во постмаркетиншка студија TIOSPIR во која се споредувани лековите 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 Respimat и Spiriva HandiHaler (коефициент на ризик (Spiriva Respimat /Spiriva HandiHaler) = 0,96 со 95% CI: од 0,84 до 1,09). Изложеноста при лечење била 13135 и 13050 пациент годишно.

Во тек на плацебо контролираните студии со следење на виталниот статус до крај на предвидениот период на лечење, лекот Spiriva Respimat покажал бројно зголемување на смртноста од кои било причини споредено со плацебо (однос на стапката (интервал на доверливост 95%) од 1,33 (0,93;1,92) со изложеност на лекот Spiriva Respimat од 2574 пациент-година; прекумерна смртност е забележана кај пациенти со познато нарушување на срцевиот ритам. Лекот Spiriva HandiHaler покажал намалување на ризикот од смрт за 13% (коефициент на ризик вклучувајќи следење на виталниот статус (тиотропиум / плацебо)= 0,87; 95% CI, 0,76 до 0,99). Изложеноста на лекот Spiriva HandiHaler при лечење изнесувала 10927 пациент-година. Не е забележан прекумерен ризик од смртност во посебните групи на пациенти со познати нарушувања на срцевиот ритам во плацебо-контролираните студии за лекот Spiriva HandiHaler ниту пак во TIOSPIR студијата која ги споредувала лековите Spiriva Respimat и Spiriva HandiHaler.

Клиничка безбедност и ефикасност кај астма

Програмата од клиничките испитувања во фаза III за перзистентна астма кај возрасни вклучувала две едногодишни рандомизирани, двојно-слепи, плацебо контролирани студии на вкупно 907 пациенти со астма (од кои 453 го примале лекот Spiriva Respimat) со комбинирана терапија која вклучувала инхалациски кортикостероиди (ICS) (≥ 800 микрограми будесонид/ден или негов еквивалент) со бета-2-агонст со долго дејство (LABA). Испитувањата вклучуваат мерење на функцијата на белите дробови и проценување на тешки егзацербации како примарен исход.

Испитувања кај астма PrimoTinA

Во две едногодишни клинички испитувања кај пациенти кои имале симптоми на терапија на одржување која се состоела од најмалку ICS (≥ 800 микрограми будесонид/ден или негов еквивалент) плус LABA, лекот Spiriva Respimat довел до клинички значително подобрување на белодробната функција во споредба со плацебо, кога е користен како дополна на основната терапија.

После 24 седмици средината од подобрувањата на највисоките и најниските (пред следната доза) вредности на FEV₁ изнесувале 0,110 литри (95% CI: 0,063 до 0,158 литри, $p < 0,0001$) односно 0,093 литри (95% CI: 0,050 до 0,137 литри, $p < 0,0001$). Ова подобрување на белодробната функција во однос на плацебо се одржувало во тек на 24 часа.

Во PrimoTinA-астма клиничкото испитување, терапијата на пациентите кои имале симптоми (N=453) со ICS плус LABA плус тиотропиум го намалила ризикот од тешки егзацербации на астма за 21% во споредба со терапијата кај пациенти кои имале симптоми (N=454) од ICS плус LABA плус плацебо. Намалувањето на ризикот на средниот број на тешки егзацербации на астма по пациент - години изнесувало 20%.

На ова во прилог му оди намалувањето на ризикот за влошување на астма за 31% и намалување на ризикот на средниот број на влошувања на астма по пациент - години за 24% (види Табела 2).

Табела 2: Егзацербација кај пациенти кои имале симптоми, на терапија ICS (≥ 800 микрограми будесонид/ден или негов еквивалент) плус LABA (PrimoTina Испитување на астма)

Клиничко испитување	Параметар на следење на ефикасноста	Лекот Spiriva Respimat, додаден на терапија која вклучува најмалку ICS ^a /LABA (N=453)	Плацебо, додаден на терапија која вклучува најмалку ICS ^a /LABA (N=454)	% намалување на ризик (95% CI)	p-вредност
Две едногодишни испитувања трета фаза, збирна анализа	Број на денови до првата тешка егзацербација на астма	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0.0343
	Среден број на тешки егзацербации на астма по пациент-години	0.530	0.663	20 ^d (0, 36)	0.0458
	Број на денови до првото влошување на астма	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	<0.0001
	Среден број на влошувања на астма по пациент-години	2.145	2.835	24 ^d (9, 37)	0.0031

^a ≥ 800 микрограми будесонид/ден или негов еквивалент

^b Коефициентот на ризик, интервалот на доверливост и p-вредноста добиени на основа на Коксовиот модел на пропорционален ризик каде како дејство се смета само терапијата. Процент на намалување на ризикот $100(1 - \text{коефициент на ризик})$.

^c Време до првиот настан: денови на терапија до кога 25%/50% пациенти имале барем една тешка егзацербација на астма/влошување на симптоми на астма.

^d Односот на стапката е добиен со методата на Поасонова регресија со логаритамска експозиција (во години) после израмнување на резултатите. Процентот на намалување на ризикот е 100 (1 – однос на стапките).

Педијатриска популација

ХОББ

Европската Агенција за лекови ја повлече обврската за поднесување на резултати од испитувањата за лекот Spiriva Respimat во сите подгрупи од педијатриската популација со ХОББ (види дел 4.2 за информациите за употреба на лекот во педијатриска популација).

Астма

Сите испитувања во клиничката фаза III програма за перзистентна астма кај педијатриските пациенти (1 - 17 години) биле рандомизирани, двојно-слепи и плацебо контролирани. Сите пациенти биле на основна терапија која вклучувала инхалациски кортикостероид (ICS).

Тешка астма

Адолесценти (12 - 17 години)

Во 12-седмична PensieTinA-астма студија биле вклучени вкупно 392 пациенти (од кои 130 земале Spiriva Respimat) кои имале симптоми со високи дози на ICS со еден контролер или со средни дози на ICS со 2 контролери.

За пациенти на возраст од 12 - 17 години, висока доза на ICS била дефинирана како доза од > 800 - 1600 микрограми будесонид/на ден или негов еквивалент; средна доза на ICS како 400 - 800 микрограми будесонид/на ден или негов еквивалент. Дополнително, пациенти на возраст од 12 - 14 години може да примаат ICS доза > 400 микрограми будесонид/на ден или негов еквивалент и најмалку еден лек за контрола на астма или ≥ 200 микрограми будесонид/на ден или негов еквивалент и најмалку два лека за контрола на астма.

Во овие испитувања, употребата на лекот Spiriva Respimat покажува подобрување на функцијата на белите дробови споредено со плацебо кога е користена како дополна на основната терапија, а разликите во максималниот и минималниот FEV₁ не биле статистички сигнификантни.

- Во 12 седмица, просечното подобрување во максималниот и минималниот FEV₁ било 0.090 литри (95% CI: -0,019 до 0,198 литри, p=0,1039), односно 0,054 литри (95% CI: -0,061 до 0,168 литри, p=0,3605).
- Во 12 седмица, лекот Spiriva Respimat значително го подобрила утринскиот и вечерниот PEF (наутро 17,4 L/min; 95% CI: 5,1 до 29,6 L/min; навечер 17,6 L/min; 95% CI: 5,9 до 29,6 L/min).

Деца (6 - 11 години)

Во дванаесетнеделната VivaTinA-астма студија биле вклучени вкупно 400 пациенти (од кои 130 примале Spiriva Respimat) кои имале симптоми на високи дози на ICS со еден контролер или средни дози ICS со вклучени 2 контролери. Како висока доза на ICS била дефинирана доза од > 400 микрограми будесонид/на ден или негов еквивалент, додека средна доза 200 - 400 микрограми будесонид/на ден или негов еквивалент.

Во оваа студија, употребата на лекот Spiriva Respimat покажала сигнификантно подобрување на функцијата на белите дробови споредено со плацебо кога се



употребувала како дополна на основната терапија.

- Во 12 недела, просечното подобрување во максималниот и минималниот FEV₁ биле 0,139 литри (95% CI: 0,075 до 0,203 литри, p<0,0001) односно 0,087 литри (95% CI: 0,019 до 0,154 литри, p=0,0117).

Умерена астма

Адолесценти (12 - 17 години)

Во едногодишната RubaTinA-астма студија на вкупно 397 пациенти (од кои 134 земале Spiriva Respimat) кои имале симптоми на средни дози на ICS (200 - 800 микрограми будесонид/на ден или негов еквивалент за пациенти на возраст од 12 - 14 години или 400 - 800 микрограми будесонид/на ден или негов еквивалент за пациенти на возраст од 15 - 17 години), употребата на лекот Spiriva Respimat покажала сигнификантно подобрување на функцијата на белите дробови споредено со плацебо кога се употребувала како дополна на основната терапија.

Деца (6 - 11 години)

Во едногодишната CanoTinA- астма студија од вкупно 401 пациенти (од кои 135 земале Spiriva Respimat) кои имале симптоми на средни дози на ICS (200 - 400 микрограми будесонид/на ден или негов еквивалент), лекот Spiriva Respimat покажал сигнификантно подобрување на функцијата на белите дробови споредено со плацебо кога се употребувала како дополна на основната терапија.

Деца (1 - 5 години)

Една 12-седмична рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана клиничка студија во фаза II/III (NinoTinA-астма) била спроведена на вкупно 101 дете (од кое 31 го примале лекот Spiriva Respimat) со астма како дополна на основната терапија која вклучувала ICS. Во тек на испитувањето за примена на лекот, кај 98 пациенти е користена Aerochamber Plus Flow-Vu[®] комора со вентил со маска за лице.

Примарната цел на испитувањето била безбедноста, проценката на ефикасноста била експлоративна.

Бројот и процентот на пациенти кои пријавиле несакани дејства без оглед на поврзаноста се прикажани во табела 3. Бројот на несакани дејства за астма бил помал за лекот Spiriva Respimat споредено со плацебо. Експлоративната евалуација на ефикасноста не покажала разлика за лекот Spiriva Respimat во однос на плацебо.

Табела 3: Френквенција на пациенти со несакани дејства пријавени за ≥ 5 пациенти во NinoTinA-астма студијата (деца од 1 до 5 години)

	Плацебо N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Број на пациенти	34 (100.0)	31 (100.0)
Пациенти со било кое несакано дејство	25 (73.5)	18 (58.1)
Назофарингитис	5 (14.7)	2 (6.5)
Инфекции на горните дишни патишта	1 (2.9)	5 (16.1)
Астма*	10 (29.4)	2 (6.5)
Пирексија	6 (17.6)	3 (9.7)

*Според MedDRA терминологијата под теринот „Астма“ се опфатени термините „Влошување на астма“ или „Егзацербација на астма“

Европската Агенција за лекови ја повлече обврската за поднесување на резултати од студиите за лекот Spiriva Respimat во подгрупата на педијатриски пациенти под 1

година (види дел 4.2 за информации за примена во педијатриската популација).

Клиничка ефикасност и безбедност во испитувањето кај цистична фиброза (ЦФ):

Програмата на клиничкиот развој во испитувањата на ЦФ опфаќала 3 мултицентрични студии со 959 пациенти на возраст од 5 месеци и повеќе. Пациентите на возраст под 5 години употребувале „spacer“- комора (AeroChamber Plus®) со маска за лице и биле вклучени само во проценка на безбедноста. Две пивотални студии (студија фаза II во која е одредувана дозата и потврдна студија фаза III) ги споредувале ефектите на функцијата на белите дробови (процент на претпоставен FEV₁ PIK_{0-4h} и најниската вредност FEV₁ (пред следната доза)) во тек на употребата на лекот Spiriva Respimat (тиотропиум 5 микрограми: 469 пациенти) во однос на плацебо (315 пациенти) во дванаесет неделни рандомизирани двојно слепи периоди; студијата во фаза III истотака вклучила долготрајно продолжување на отвореното испитување, до 12 месеци. Во овие испитувања, сите лекови за терапија на респираторни болести, освен антихолинергици, биле дозволени како истовремена терапија, на пр. бета агонисти со долго дејство, муколитички и антибиотици.

Дејството на функцијата на белите дробови е покажано во Табела 4. Не е забележано значително подобрување на симптомите и здравствениот статус на испитаниците (егзацербации според Прашалникот за респираторни и системски симптоми и квалитет на живот според Прашалникот за цистична фиброза).

Табела 4: Прилагодена средна разлика во однос на плацебо за апсолутна промена од почетните вредности после 12 недели.

	Фаза II		Фаза III			
	Сите пациенти (N _{Spiriva} = 176, N _{плацебо} = 168)		Сите пациенти (N _{Spiriva} = 293, N _{плацебо} = 147)		≤11 години (N _{Spiriva} = 95, N _{плацебо} = 47)	≥12 години (N _{Spiriva} = 198, N _{плацебо} = 100)
	Просечна вредност (95% CI)	р- вредност	Просечна вредност (95% CI)	р- вредност	Просечна вредност (95% CI)	Просечна вредност (95% CI)
FEV ₁ PIK _{0-4h} (% претпос- тавен) ^a апсолутна промена	3,39 (1,67, 5,12)	<0,001	1,64 (-0,27, 3,55)	0,092	-0,63 (-4,58, 3,32)	2,58 (0,50, 4,65)
FEV ₁ PIK _{0-4h} (литри) апсолутна промена	0,09 (0,05, 0,14)	<0,001	0,07 (0,02, 0,12)	0,010	0,01 (-0,07, 0,08)	0,10 (-0,03, 0,17)

Најниска вредност (пред следната доза) FEV ₁ (% претпоставен) ^a апсолутна промена	2,22 (0,38, 4,06)	0,018	1,40 -0,50, 3,30	0,150	-1,24 (-5,20, 2,71)	2,56 (0,49, 4,62)
Најниска вредност (пред следната доза) FEV ₁ (литри) апсолутна промена	0,06 (0,01, 0,11)	0,028	0,07 (0,02, 0,12)	0,012	-0,01 (-0,08, 0,06)	0,10 (0,03, 0,17)

^a Ко-примарен параметар на следење

Сите несакани дејства на лекот (ADRs) забележани во тек на ЦФ студиите се познати несакани дејства за тиотропиум (види дел 4.8). Најчесто забележани несакани дејства за кои се смета дека се во врска со употреба на лекот во тек на дванаесетнеделниот двојно слеп период биле кашлица (4,1%) и сува уста (2,8 %).

Бројот и процентот на пациенти кои пријавиле несакани дејства од посебно значање кај цистична фиброза, без оглед на процената на поврзаноста, се прикажани во табела 5. Знаците и симптомите кај употреба на лекот тиотропиум, за кои се смета дека се манифестација на цистична фиброза, бројно се зголемиле, особено кај пациенти на возраст од 11 години или помлади, иако тој пораст не бил статистички значаен.

Табела 5: Процентот на пациенти со несакани дејства од посебно значање за цистична фиброза по возрастни групи за период од преку 12 неделна терапија, без оглед на поврзаноста (збирни податоци од фаза II и фаза III).

	≤11 години		≥12 години	
	N _{плацебо} = 96	N _{Spiriva} = 158	N _{плацебо} = 215	N _{Spiriva} = 307
Абдоминална болка	7,3	7,0	5,1	6,2
Констипација	1,0	1,9	2,3	2,6
Синдром на дистална опструкција на цревата	0,0	0,0	1,4	1,3
Инфекции на респираторниот систем	34,4	36,7	28,4	28,3
Зголемен спутум	1,0	5,1	5,6	6,2
Егзацербации	10,4	14,6	18,6	17,9

„Синдром на дистална опструкција на цревата“ и „Зголемен спутум“ се MedDRA препорачани називи. „Инфекции на респираторниот систем“ е MedDRA групен израз на високо ниво. „Абдоминална болка“, „Констипација“ и „Егзацербации“ се група MedDRA преферирани термини.

Триесет и четири (10,9 %) пациенти рандомизирани да примаат плацебо и 56 (12,0%) пациенти рандомизирани да го примаат лек Spiriva Respimat имале сериозни несакани

дејства.

Европската Агенција за лекови ја повлече обврската за поднесување резултати од студии за лекот Spiriva Respimat во подгрупата педијатриска популација на возраст под 1 година.

5.2 Фармакокинетски својства

а) Општ вовед

Тиотропиум бромид е нехирално кватернарно амониумово соединение кое слабо се раствора во вода. Тиотропиум бромид се произведува во вид на раствор за инхалација кој се дава со Respimat инхалаторот. Околу 40% од инхалираната доза се таложи во белите дробови, како целен орган, а преостанатиот дел се таложи во гастроинтестиналниот тракт. Некои од фармакокинетските податоци опишани во продолжеток се добиени со поголеми дози од оние кои се препорачуваат за терапија.

б) Општи особини на активната супстанција после давањето на лекот

Апсорпција: по инхалирање на растворот кај млади здрави доброволци, податоците за екскрецијата во урината покажуваат дека околу 33% од инхалираната доза доаѓа во системската циркулација. Оралните раствори на тиотропиум бромид имаат апсолутна биорасположивост од 2 до 3%. Не се очекува храната да влијае на апсорпцијата на ова кватернарно амониумово соединение.

Максимални концентрации на тиотропиум во плазмата се забележани 5-7 минути после инхалирање. Во состојба на рамнотежа, највисокото ниво на тиотропиум во плазмата на пациентите со ХОББ достигнуваат вредност од 10,5 пикограми /mL, а потоа нагло опаѓа на мултикомпартамански начин. Во состојба на рамнотежа, концентрациите во плазмата пред наредната доза (најниски) изнесувале 1,60 пикограми /mL.

Во состојба на рамнотежа највисоката концентрација на тиотропиум во плазмата од 5,15 пикограми /mL постигната е 5 минути по давање на иста доза на пациенти со астма.

Системската изложеност по инхалација на тиотропиум преку Respimat инхалатор, била слична како кога тиотропиум се инхалира преку HandiHaler.

Дистрибуција: лекот се врзува до 72% за плазматските протеини и покажува волумен на дистрибуција од 32 L/kg. Не е позната локалната концентрација во белите дробови, но начинот на употреба сугерира на значително поголеми концентрации во белите дробови. Студиите спроведени на стаорци покажале дека тиотропиум не ја поминува крвно-мозочната бариера во значителна мерка.

Биотрансформација: степенот на биотрансформација е низок. Тоа се гледа врз основа на излучувањето преку мокрачата кое изнесува 74% непроменета супстанција после интравенска доза кај млади здрави доброволци. Тиотропиум бромид е естерот без присуство на ензими се дели на алкохол (N-метилскопин) и кисела компонента (дитиенилгликолна киселина), кои се неактивни на мускаринските рецептори. *In vitro* експериментите на хумани хепатални микросоми и хумани хепатоцити покажале дека дел од лекот (<20% од дозата по интравенска примена) понатаму се метаболизира преку кислород зависниот цитохром P450 (CYP) и со последователна глутатионска коњугација до различни метаболити на Фазата II.

In vitro студиите на хепатални микросоми откриваат дека овој ензим може да биде

инхибиран со CYP 2D6 (и 3A4) инхибиторите, кинидин, кетоконазол и гестоденом. Така CYP 2D6 и 3A4 се вклучени во метаболниот пат кој е одговорен за елиминација на помалиот дел од дозата. Тиотропиум бромид дури ни во супра-терапевски концентрации не ги инхибира цитохром CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A во хуманите хепатални микрозоми.

Елиминација: ефикасното полувреме на елиминација на тиотропиум бромид е помеѓу 27 и 45 часа после инхалацијата, од страна на здрави доброволци и ХОББ пациенти. Ефикасното полувреме на елиминација кај пациенти со астма изнесувало 34 часа. Вкупниот клиренс бил 880 mL/min после интравенска примена кај млади здрави доброволци. Интравенски применетиот тиотропиум бромид главно се елиминира како непроменет со урината (74%).

После инхалација на раствор, кај ХОББ пациенти до постигнување на состојба на рамнотежа (*steady state*) елиминацијата преку урината 18,6% (0,93 микрограми) од дозата, а останатиот дел е главно нересорбиран лек во цревата кој се елиминира преку столицата.

После инхалација на раствор од страна на здрави доброволци излачувањето по пат на урина е 20,1-29,4% од дозата, а останатиот дел е главно нересорбиран лек во цревата кој се елиминира преку столицата.

Кај пациенти со астма, 11,9% (0,595 микрограми) од дозата се излачува преку урината непроменета во тек на 24 часа после давање на дозата во состојба на рамнотежа. Реналниот клиренс на тиотропиум е поголем од клиренсот на креатинин, што укажува и на елиминација со урината.

После хронично инхалирање еднаш на ден кај пациенти со ХОББ, фармакокинетската состојба на рамнотежа се постигнува до 7 дена без подоцна акумулација.

Линеарност/Нелинеарност: Тиотропиум покажува линеарна фармакокинетика во терапевтски граници независно од формулацијата.

ц) Особини кај специфични групи на пациенти

Геријатриски пациенти: Како што се очекува од сите лекови кои првенствено се излачуваат преку бубрезите, кај геријатриските пациенти реналниот клиренс на тиотропиум бил намален (347 mL/min кај ХОББ пациентите <65 години до 275 mL/min кај ХОББ пациентите ≥65 години). Ова не резултирало со соодветно зголемување на $PK_{0-6,ss}$ или $C_{max,ss}$ вредностите. Покажано е дека изложеноста на тиотропиум не се менува кај пациенти со астма зависно од возраста.

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

Кај пациенти со ХОББ, чија бубрежна функција е умерено до сериозно оштетена ($CL_{CR} < 50$ mL/min) интравенската примена на поединични дози на тиотропиум резултирала со дуплирање на вкупната изложеност (82% поголем PK_{0-4h}) и 52% поголем C_{max} споредено со ХОББ пациенти со нормална функција на бубрезите, што било потврдено со концентрациите во плазмата после инхалирање на сув прашок. Кај пациенти со астма и благо оштетување на функцијата на бубрезите (CL_{CR} 50-80

mL/min) инхалираниот тиотропиум не довел до релевантно зголемување на изложеноста во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција.

Пациенти со ослабена функција на црниот дроб: не се очекува инсуфициенцијата на црниот дроб да влијае на фармакокинетиката на тиотропиум. Тиотропиум главно се елиминира преку бубрезите (74% кај младите здрави доброволци) и со едноставно неензимско делење на естрите во фармаколошки неактивни продукти.

Јапонски пациенти со ХОББ: При вкрстена анализа, средните највисоки концентрации на тиотропиум во плазмата, 10 минути после земање на дозата во состојба на рамнотежа биле 20% до 70%, повисоки кај јапонските пациентите и со ХОББ отколку кај пациентите од белата раса после инхаларање на тиотропиум, но не постоеле знаци кои би укажувале на поголем морталитет или кардиолошки ризик кај јапонските пациенти споредено со пациентите од белата раса. За другите етнички групи или раси нема доволно фармакокинетски податоци.

Педијатриски пациенти:

Астма

Максималната и вкупната (РК и уринарна екскреција) изложеност на тиотропиум е споредувана помеѓу пациенти со астма на возраст од 6 - 11 години, 12 - 17 години и ≥ 18 годишна возраст. Базирано на уринарната екскреција, вкупната изложеност на тиотропиум кај пациенти на возраст од 1 до 5 годишна возраст, била 52 до 60% пониска од останатите повозрасни групи. Податоците за вкупната изложеност прилагодени според телесната површина се покажале споредливи кај сите возрасни групи. Лекот Spiriva Respimat се давал преку комора со вентил со маска кај пациенти на возраст од 1 до 5 години.

ХОББ

Во ХОББ програмата, немало учество на педијатриски пациенти (види дел 4.2.).

Цистична фиброза

Концентрацијата на тиотропиум во плазмата кај пациенти со ЦФ ≥ 5 години, после вдишување на 5 микрограма тиотропиум изнесувало 10,1 пикограма/mL 5 минути после дозирање во состојба на рамнотежа и опаѓало брзо после тоа. Фракцијата на дозата достапна за пациентите со CF < 5 години кои користеле комора ("spacer") и маска била приближно 3 до 4 пати пониска отколку што е забележано кај ЦФ пациенти на возраст од 5 и повеќе години. Изложеноста на тиотропиум е во корелација со телесната маса кај пациенти со ЦФ < 5 години.

д) Однос фармакокинетика и фармакодинамика

Не постои директна врска помеѓу фармакокинетиката и фармакодинамиката.

5.3

Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Многу дејства регистрирани во конвенционалните студии на испитување на фармаколошката безбедност, токсичност при повторувани дози и репродуктивна токсичност можат да се објаснат со антихолинергичните својства на тиотропиум бромид. Во испитувањата на животни типично се приметени намален внес на храна, ограничено зголемување на телесната маса, сува уста и нос, намалено солзење и саливација, мидријаза и забрзан пулс. Испитувањата на токсичноста на повторувани дози укажале на следните релевантни ефекти: блага иритираност на респираторниот тракт кај стаорците и глувците што е докажано со ринитисот и епителните промени на носната шуплина и ларинксот, како и со простатитисот со протеински наслаги и

литијазата во мочниот меур на стаорците.

Кај млади стаорци изложени од 7 постнатален ден до сексуална зрелост, воочени се исти директни и индиректни фармаколошки промени како и во студиите на токсичност со повторувачки доза како и кај ринитис. Не била забележана системска токсичност, а не биле воочени токсиколошки релевантни ефекти на клучни параметри на развој, трахеални или параметри на развој на витални органи.

Штетните дејства поврзани со бременоста, ембрио/феталниот развој, породувањето и постнаталниот развој можат да се докажат со дози кои се токсични по мајката. Тиотропиум бромид не манифестира тератогени дејства кај стаорци или зајаци. Општите студии за репродуктивност и плодност кај стаорци не покажале дека постои било какво несакано дејство на плодност или способноста за парење кај родителите или кај нивните потомци при употреба на било која доза од лекот.

Респираторните (иритација) и урогениталните (простатитис) промени и репродуктивна токсичност се регистрирани при локална или системска експозиција која била повеќе од пет пати поголема од терапевската. Испитувањата на генотоксичноста и канцерогениот потенцијал не покажале посебна опасност по луѓето.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експииенси

Бензалкониум хлорид

Динатриум едетат

Вода, прочистена

Хлороводородна киселина 1М (за подесување на pH)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на траење

3 години.

Рок на употреба после поставување на патронот: 3 месеци

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 Природа и содржина на пакувањето

Spiriva Respimat раствор за инхалација е пакуван во 4.5 mL патрон од полиетилен/полипропилен со полипропиленски затварач и интегриран силиконски прстен за затварање.

Патронот е сместен во алуминиумски цилиндер. Патронот заедно со Respimat инхалаторот е спакуван во картонска кутија. Еден патрон содржи 4 mL раствор за инхалација.

Надворешното пакување е сложлива картонска кутија која содржи 1 Respimat инхалатор и 1 патрон, што обезбедува 60 инхалации (вдишувања) (30 дози) и Упатство за пациентот.



6.6 Инструкции за употреба, ракување и отстранување на неупотребени производи
Неупотребениот лек да се уништи согласно важечките прописи.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ
ЗЕГИН ДОО Скопје ул.Народен Фронт бр.5-3/1, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

8.0 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ
11-591/1

**9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет 08.02.2013

Датум на последното обновено одобрение 10.01.2018

10.0 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

