

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Спирива Респимат 2,5 микрограма разтвор за инхалация
Spiriva Respimat 2.5 microgram inhalation solution

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110382
Разрешение №	67350 17-12-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Отделяното количество активно вещество е 2,5 микрограма тиотропиум за впръскване (2 впръсквания съставят една лекарствена доза) и е еквивалентно на 3,124 микрограма тиотропиум бромид монохидрат (*tiotropium bromide monohydrate*).

Дозата, която се освобождава, е дозата, която се доставя за пациента след преминаване през мундщука.

Помощни вещества с известно действие: Това лекарство съдържа 0,0011 mg бензалкониев хлорид на впръскване.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инхалация.

Бистър, безцветен разтвор за инхалация.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ХОББ

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

Астма

Спирива Респимат е показан като допълнително поддържащо лечение с бронходилататор при пациенти на възраст 6 години или повече с тежка астма, които са имали едно или повече тежки обострения през предходната година (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Лекарственият продукт е само за инхалаторна употреба. Пълнителят може да се поставя и използва единствено в инхалатор Респимат (вж. точка 4.2).

Една лекарствена доза включва две впръсквания от инхалатора. Препоръчителната доза за възрастни е 5 микрограма тиотропиум, освободени от две впръсквания от инхалатора Респимат, един път дневно, по едно и също време на деня.

Препоръчаната доза не трябва да се превишава.

При лечението на астма, пълната полза се отчита след няколко дози от лекарствения продукт. При възрастни пациенти с тежка астма тиотропиум трябва да се използва като допълнение към терапията с инхалаторни кортикостероиди ($\geq 800 \mu\text{g}$ будезонид/дневно или еквивалентно средство) и поне още един контролиращ лекарствен продукт.



Специални популации

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

Пациенти с бъбречни увреждания могат да използват тиотропиум бромид, следвайки препоръчаната дозировка. За пациенти със средна до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min, вижте точки 4.4 и 5.2).

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

Педиатрична популация

Астма

Препоръчителната доза при пациенти на възраст от 6 до 17 години е 5 микрограма тиотропиум, освободени от две впръсквания от инхалатора Респимат, един път дневно, по едно и също време на деня.

При юноши (12 до 17 години) с тежка астма, тиотропиум трябва да се използва като допълнение към терапията с инхалаторни кортикостероиди ($> 800 - 1\,600$ μg будезонид/дневно или еквивалентно средство) и един контролиращ лекарствен продукт, или като допълнение към терапията с инхалаторни кортикостероиди ($400 - 800$ μg будезонид/дневно или еквивалентно средство) и два контролиращи лекарствени продукта.

При деца (6 до 11 години) с тежка астма, тиотропиум трябва да се използва като допълнение към терапията с инхалаторни кортикостероиди (> 400 μg будезонид/дневно или еквивалентно средство) и един контролиращ лекарствен продукт, или като допълнение към терапията с инхалаторни кортикостероиди ($200 - 400$ μg будезонид/дневно или еквивалентно средство) и два контролиращи лекарствени продукта.

Все още не са установени безопасността и ефикасността на Спирива Респимат при деца на възраст от 6 до 17 години с умерено тежка астма. Все още не са установени безопасността и ефикасността на Спирива Респимат при деца под 6-годишна възраст. Наличните данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

ХОББ

Липсва съответна употреба на Спирива Респимат при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Кистозна фиброза

Ефикасността и безопасността на Спирива Респимат не са установени (вж. точки 4.4 и 5.1)

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е само за инхалаторно приложение. Пълнителят може да се поставя и използва само в инхалатор за многократна употреба Респимат. Респимат е инхалаторно устройство, което генерира спрей за инхалация. Предвиден е за употреба от един пациент и е предназначен за многократни дози, доставяни от един пълнител.

Инхалаторът за многократна употреба Респимат позволява смяна на пълнителя, като може да се използва с до 6 пълнителя.

Пациентите трябва да прочетат указанията за това как да използват инхалатора за многократна употреба Респимат, преди да започнат да използват Спирива Респимат.

За да се осигури правилно прилагане на лекарствения продукт, на пациента трябва да бъде показано от лекар или друг медицински специалист как да използва инхалатора.

Указания за работа и употреба на инхалатора за многократна употреба Респимат

Деца трябва да използват Спирива Респимат с помощта на възрастен.



Необходимо е, пациентът да използва този инхалатор САМО ВЕДНЪЖ ДНЕВНО. При всяко използване се прилагат ДВЕ ВПРЪСКВАНИЯ.



- Ако Спирива Респимат не е използван повече от 7 дни, трябва да се пръсне веднъж към земята.
- Ако Спирива Респимат не е използван повече от 21 дни, трябва да се повторят стъпки 4 до 6 от „Подготовка за употреба“, до появата на аерозолна мъгла. След това да се повторят стъпки 4 до 6 още три пъти.

Как пациентът да се грижи за инхалатора за многократна употреба Респимат

Мундшукът се почиства, включително металната част в него, с навлажнен мек плат или само с кърпа, поне веднъж седмично.

Слабо обезцветяване на накрайника за уста не се отразява на работата с инхалатора за многократна употреба Респимат.

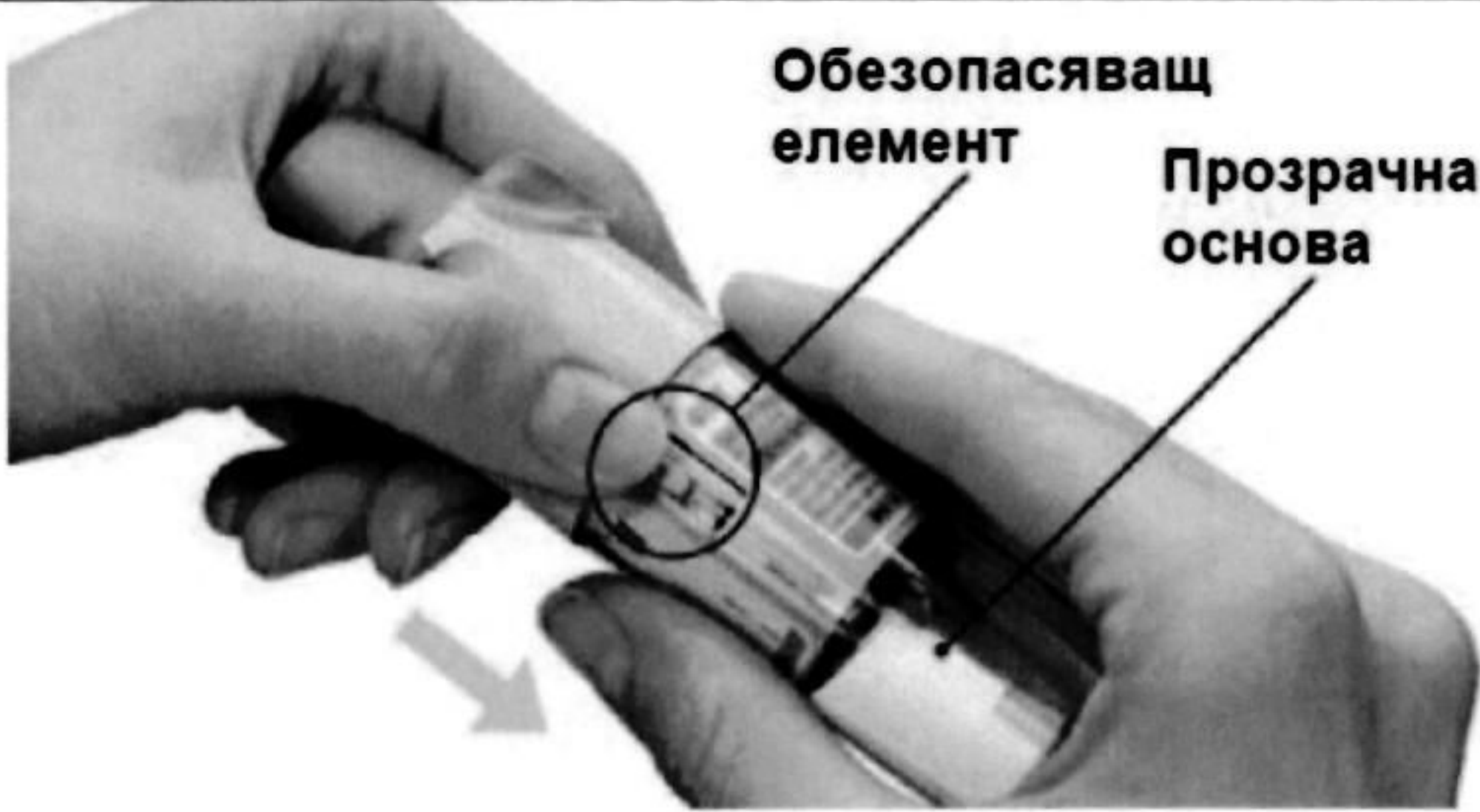
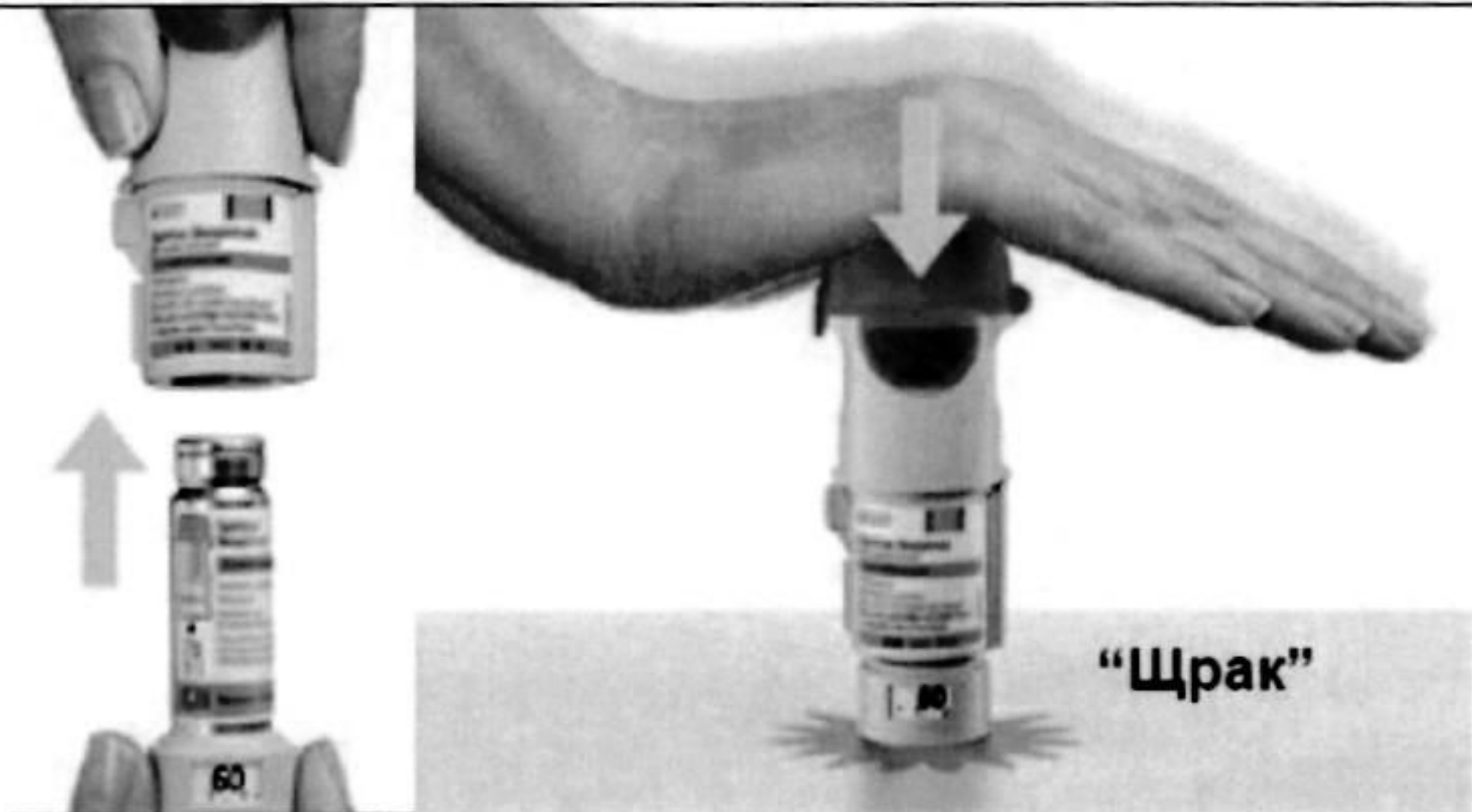
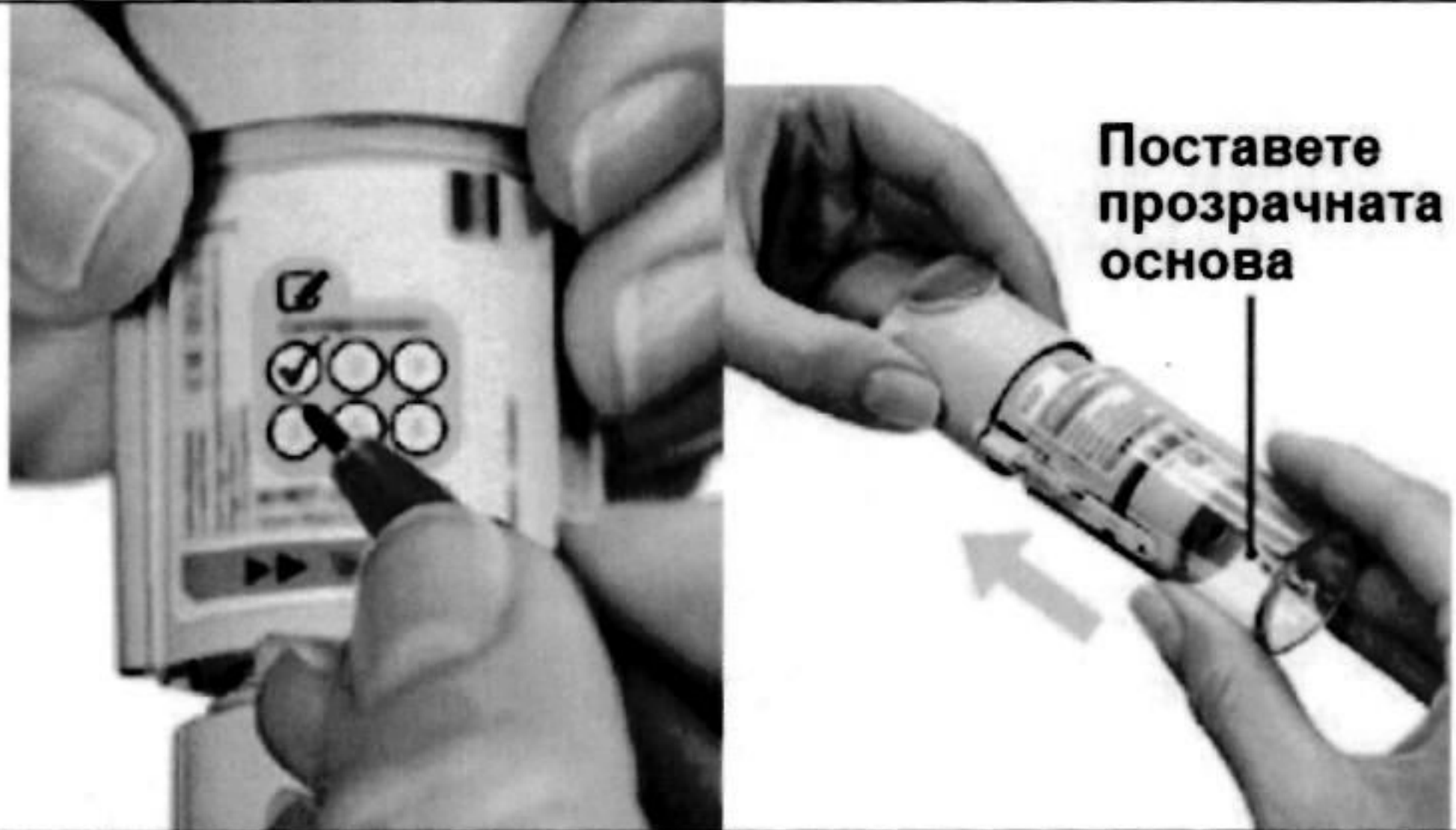
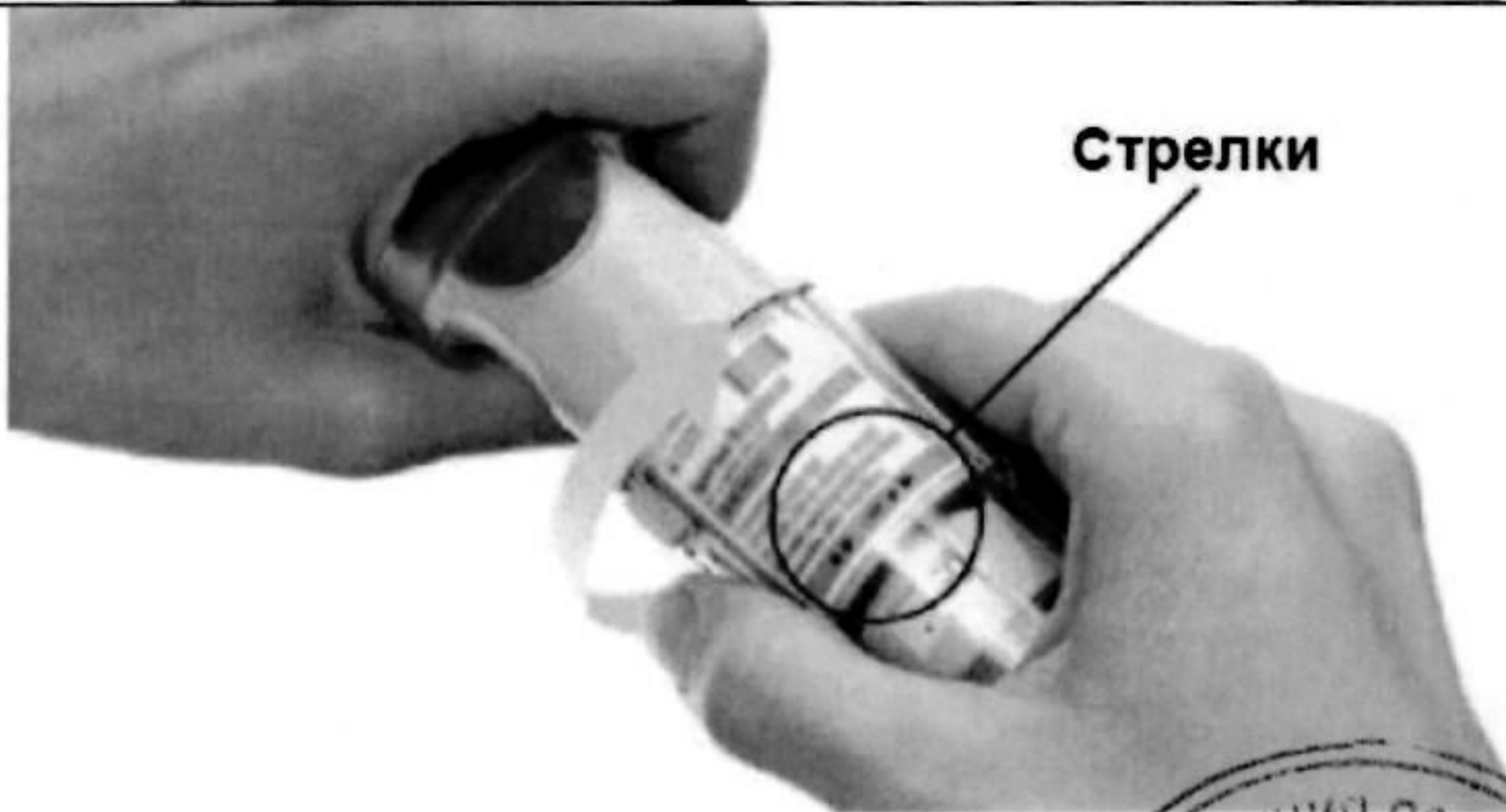
Ако е необходимо, инхалаторът за многократна употреба Респимат се почиства от външната част с навлажнен мек плат.

Кога да се смени инхалатора

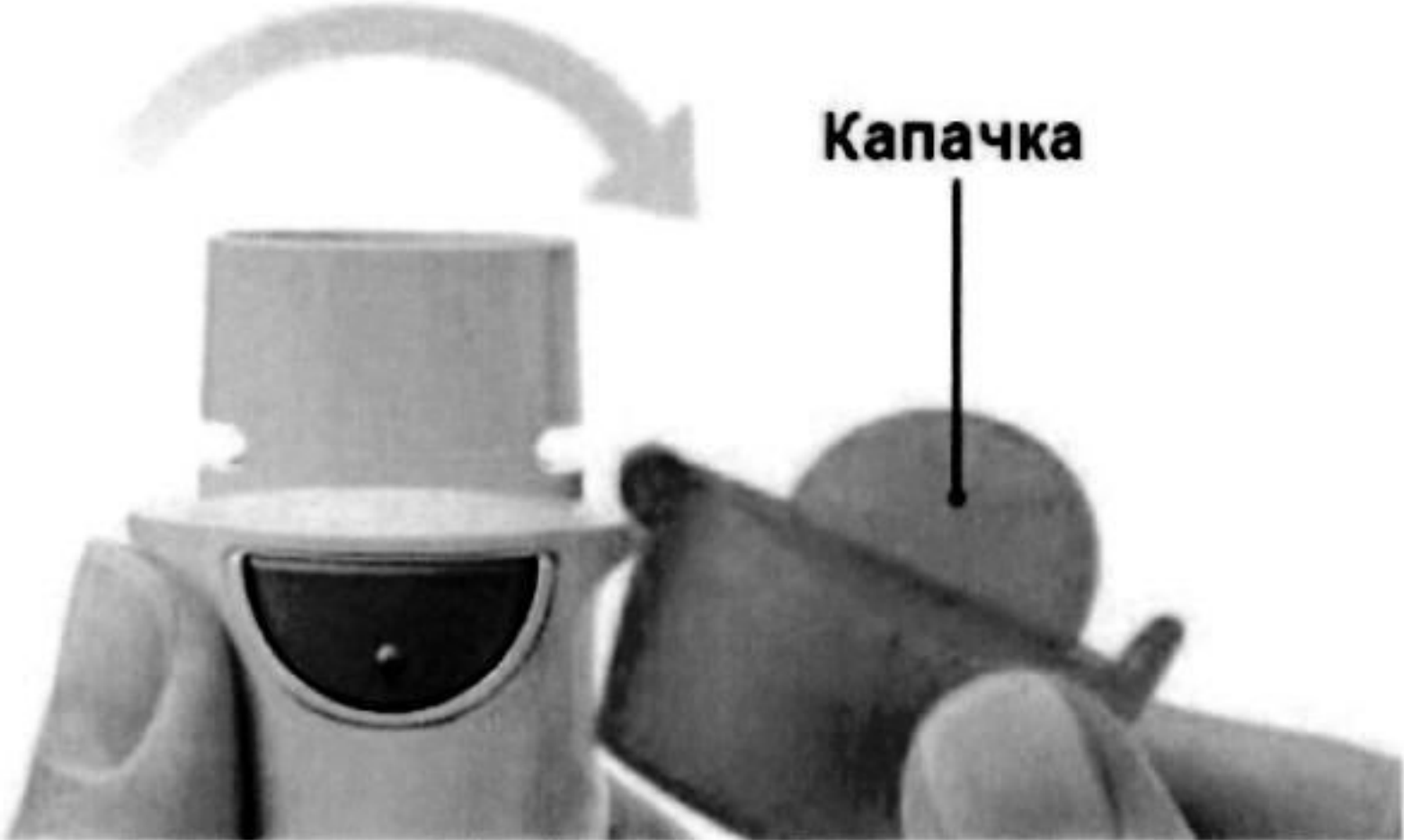
Ако пациентът е използвал инхалатор с 6 пълнителя, трябва да вземе нова опаковка Спирива Респимат, съдържаща инхалатор. Инхалаторът за многократна употреба Респимат не трябва да се използва повече от една година, след поставянето на първия пълнител.



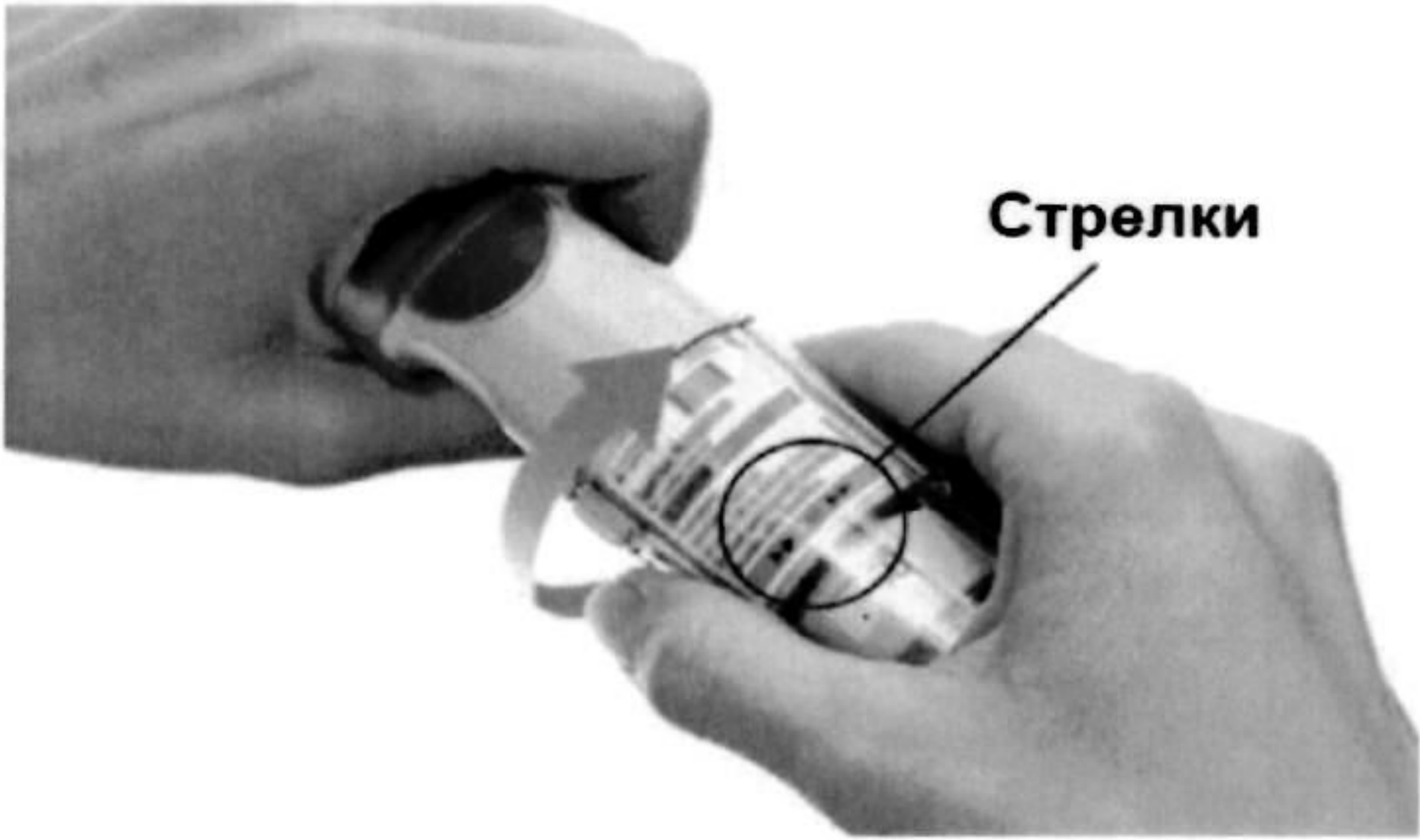
Подготовка за употреба

1. Отстраняване на прозрачната основа - Капачката трябва да е затворена. - Натиснете обезопасяващия елемент и едновременно с това, издърпайте прозрачната основа с другата ръка.	
2. Поставяне на пълнителя - Поставете пълнителя в инхалатора. - Поставете инхалатора върху твърда повърхност и притиснете здраво, докато се чуе щракване.	
3. Следене на пълнителите и поставяне на прозрачната основа - Отбележете в полетата върху етикета на инхалатора броя на пълнителите. - Поставете прозрачната основа обратно на мястото ѝ, и натиснете, докато щракне.	
4. Завъртане - Капачката трябва да е затворена. - Завъртете прозрачната основа по посока на стрелките върху етикета, докато се чуе щракване (половин оборот).	

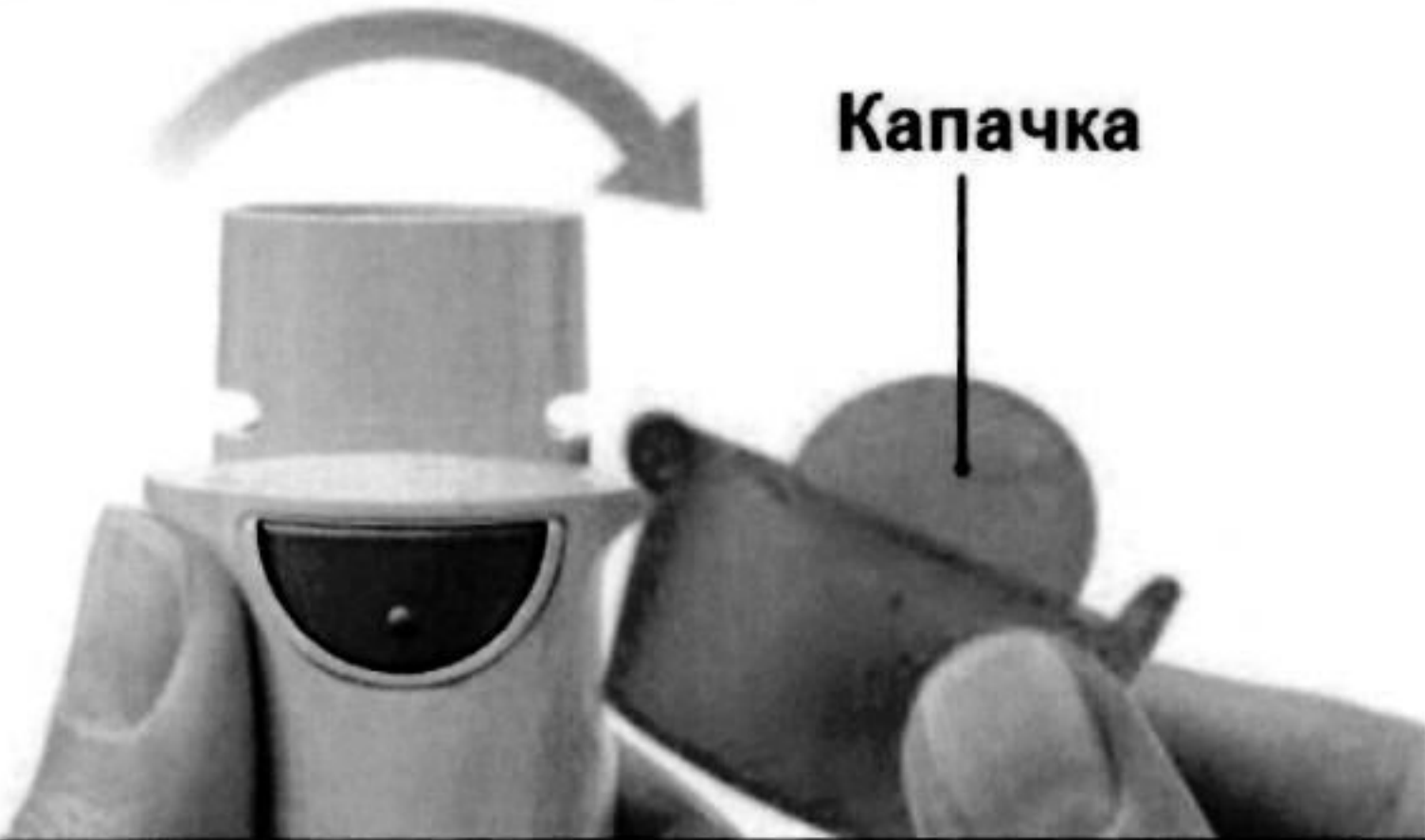
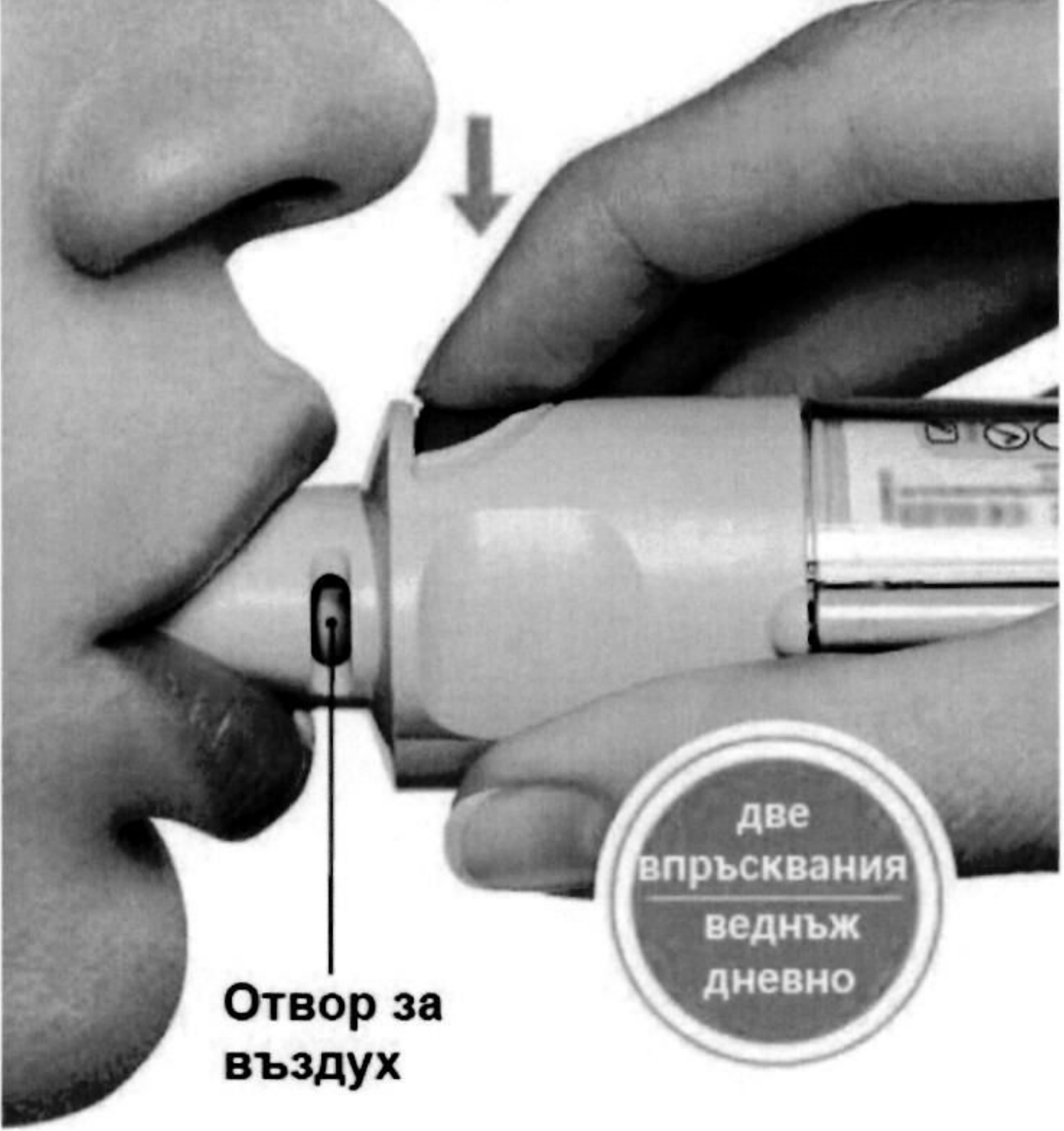


5. Отваряне Капачката трябва да се отвори напълно.	
6. Натискане - Насочете инхалатора към земята - Натиснете бутона за освобождаване на дозата. - Затворете капачката. - Повторете стъпки 4-6 до поява на аерозолна мъгла. След появата на аерозолна мъгла, повторете стъпки 4-6 още три пъти. Сега инхалаторът е готов за употреба и ще достави 60 впръсквания (30 дози).	

Ежедневна употреба

ЗАВЪРТАНЕ - Капачката трябва да е затворена. ЗАВЪРТЕТЕ прозрачната основа по посока на стрелките върху етикета, докато се чуе щракване (половин оборот).	
--	--



ОТВАРЯНЕ • ОТВОРЕТЕ напълно капачката.	
НАТИСКАНЕ • Издишайте бавно и дълбоко. • Поставете устните си плътно около мундшука, без да закривате отворите за въздух. Насочете инхалатора към гърлото си. • Докато вдишвате бавно и дълбоко през устата, НАТИСНЕТЕ бутона за освобождаване на дозата и продължете да вдишвате бавно, толкова дълго, доколкото е възможно. • Задръжте дишането за 10 секунди или докато можете. • Повторете стъпки „ЗАВЪРТАНЕ“, „ОТВАРЯНЕ“ и „НАТИСКАНЕ“, за приемане на пълната доза, осигурена от 2 впръсквания. • Затворете капачката на инхалатора до следващата му употреба.	

Кога да се замени пълнителя на Спирива Респимат

Индикаторът за дозите показва колко впръсквания остават в пълнителя.



Остават 60 впръсквания



Остават по-малко от 10 впръсквания. Необходимо е, да се вземе нов пълнител.



Пълнителят е свършил. Завъртете прозрачната основа, за да се разхлаби пълнителя. Сега инхалаторът е в заключена позиция. Извадете пълнителя от инхалатора. Поставете нов пълнител, докато той щракне (направете справка със стъпка 2). Новият пълнител ще е



малко по-издаден в сравнение с първия (продължете от стъпка 3). Не забравяйте да поставите обратно прозрачната основа, за да отключите инхалатора.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Помощни вещества

Бензалкониевият хлорид може да причини хрипове и затруднено дишане. Пациентите с астма имат повишен риск за тези нежелани реакции.

Тиотропиум бромид, представлява бронходилататор за поддържащо лечение, за приложение веднъж дневно, поради тази причина не трябва да се използва за начално лечение на остър пристъп на бронхоспазм или за облекчаване на остри симптоми. В случай на остър пристъп трябва да се използва бързо действащ бета-2 агонист.

Спирива Респимат не трябва да се използва като монотерапия за астма. Пациентите с астма трябва да бъдат съветвани да продължават приема на противовъзпалителна терапия, т.е. инхалаторни кортикостероиди, приемани без промяна след въвеждането на Спирива Респимат, дори когато симптомите им се подобрят.

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

Поради неговата антихолинергична активност, тиотропиум бромид трябва да се прилага с особено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома, хиперплазия на простатната жлеза или обструкция на шийката на пикочния мехур.

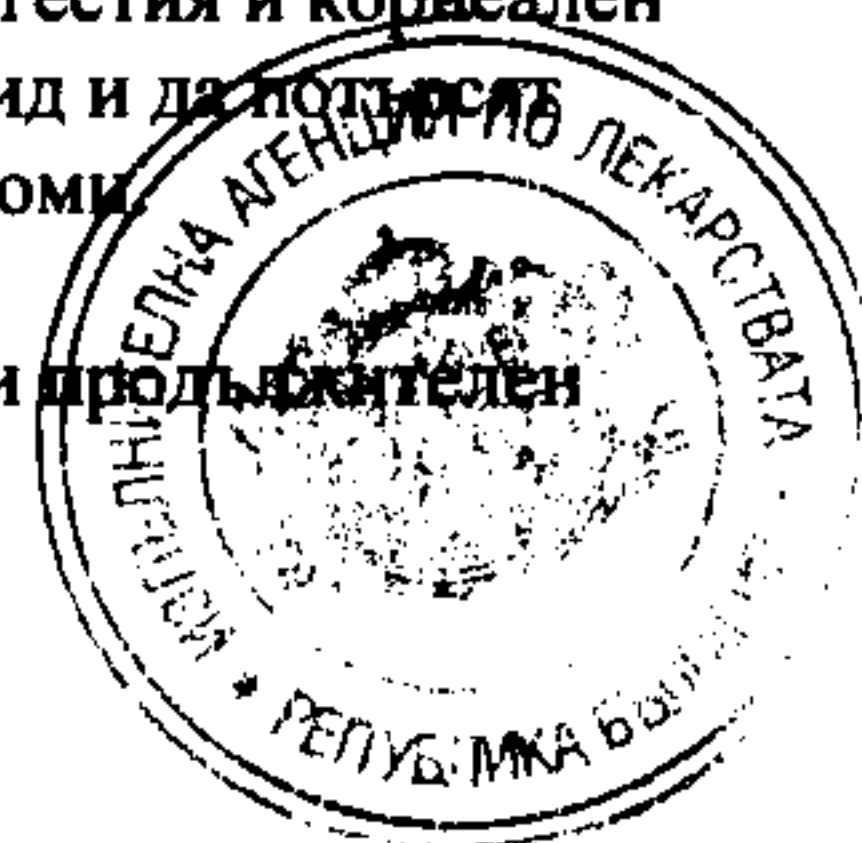
Лекарствените продукти за инхалаторно приложение могат да предизвикат инхалаторно-индуциран бронхоспазм.

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

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

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

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



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

Спирива Респимат не се препоръчва при кистозна фиброза. Ако се използва при пациенти с кистозна фиброза, Спирива Респимат може да повиши признаците и симптомите на кистозната фиброза (напр. сериозни нежелани реакции, белодробни обострания, инфекции на дихателните пътища).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки, че не са провеждани клинични изпитвания за взаимодействия, тиотропиум бромид е прилаган едновременно с други лекарствени продукти, без да има клинични доказателства за лекарствени взаимодействия. В тази група влизат симпатикомиметични бронходилататори, метилксантини, стероиди за перорално и инхалаторно приложение, антихистамини, муколитичи, левкотриенови модификатори, кромони, анти IgE терапия, често прилагани при лечението на ХОББ и астма.

Не е установена промяна на експозицията на тиотропиум при употреба на дългодействащи бета 2-агонисти (ДДБА) или инхалаторни кортикостероиди (ИКС).

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

Няма налични клинични данни за тиотропиум. Предклинично проучване, проведено с тиотропиум не е показало никакви нежелани реакции по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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



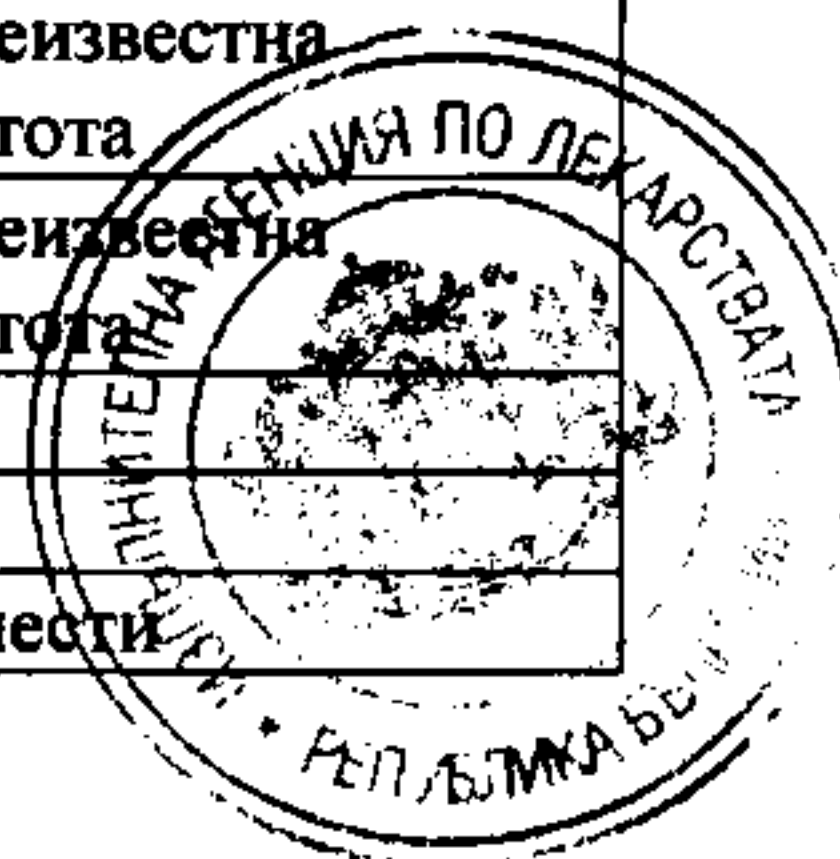
Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Честотата, определена за нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу се базира на необработени степени на проявление на нежелани лекарствени реакции (т.е. реакции, които се приписват на тиотропиум бромид), наблюдавани в групата, лекувана с тиотропиум в 7 плацебо-контролирани клинични проучвания при ХОББ (3 282 пациенти) и 12 плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни и педиатрични пациенти с астма (1 930 пациенти) с период на лечение, вариращ от четири седмици до една година.

Честотните категории са определени по следната конвенция:

много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100, < 1/10$); нечесто ($\geq 1/1000, < 1/100$); редки ($\geq 1/10000, < 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация съгласно MedDRA	Честота ХОББ	Честота Астма
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		
Дехидратация	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<u>Нарушения на нервната система</u>		
Замаяност	Нечести	Нечести
Главоболие	Нечести	Нечести
Безсъние	Редки	Нечести
<u>Нарушения на очите</u>		
Глаукома	Редки	С неизвестна честота
Повишено вътреочно налягане	Редки	С неизвестна честота
Замъглено виждане	Редки	С неизвестна честота
<u>Сърдечни нарушения</u>		
Предсърдно мъждене	Редки	С неизвестна честота
Палпитация	Редки	Нечести
Надкамерна тахикардия	Редки	С неизвестна честота
Тахикардия	Редки	С неизвестна честота
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>		
Кашлица	Нечести	Нечести
Фарингит	Нечести	Нечести
Дисфония	Нечести	Нечести
Епистаксис	Редки	Редки
Бронхоспазъм	Редки	Нечести
Ларингит	Редки	С неизвестна честота
Синузит	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		
Сухота в устата	Чести	Нечести

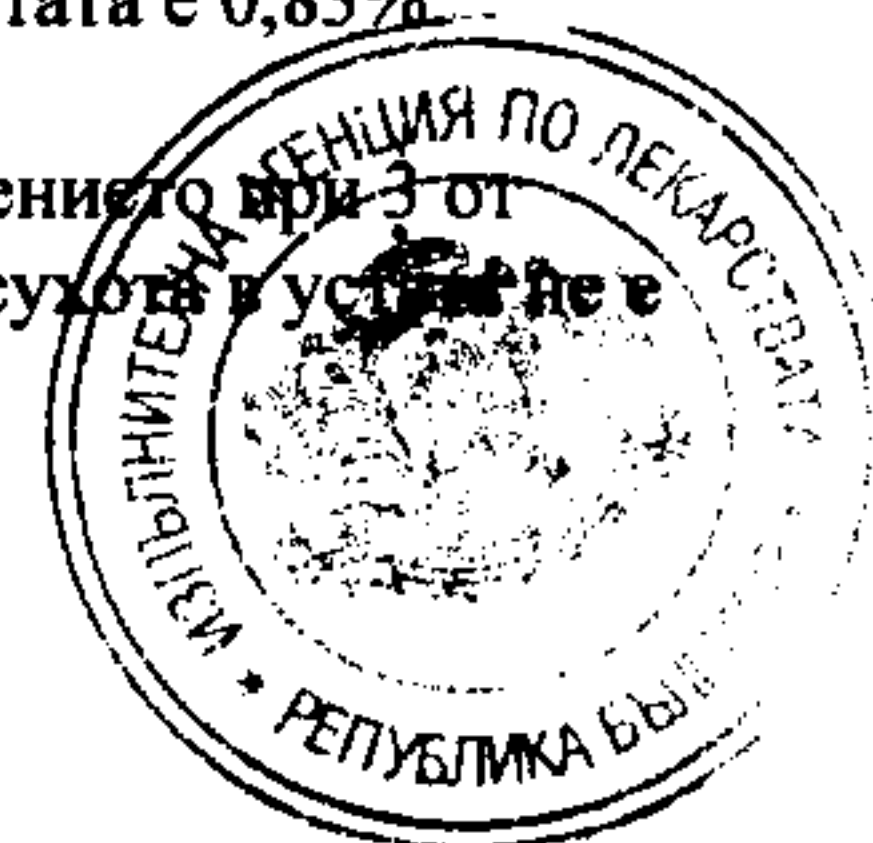


Констипация	Нечести	Редки
Орофарингеална кандидоза	Нечести	Нечести
Дисфагия	Редки	С неизвестна честота
Гастроезофагеален рефлукс	Редки	С неизвестна честота
Зъбен кариес	Редки	С неизвестна честота
Възпаление на венците	Редки	Редки
Глосит	Редки	С неизвестна честота
Стоматит	С неизвестна честота	Редки
Интестинална обструкция, включително паралитичен илеус	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Гадене	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан,</u>		
<u>нарушения на имунната система</u>		
Обрив	Нечести	Нечести
Пруритус	Нечести	Редки
Ангioneвротичен едем	Редки	Редки
Уртикария	Редки	Редки
Кожна инфекция, кожна язва	Редки	С неизвестна честота
Суха кожа	Редки	С неизвестна честота
Свръхчувствителност (включително реакции от бърз тип)	С неизвестна честота	Редки
Анафилактична реакция	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и</u>		
<u>съединителната тъкан</u>		
Подуване на ставите	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>		
Задръжка на урина	Нечести	С неизвестна честота
Дизурия	Нечести	С неизвестна честота
Инфекция на уринарния тракт	Редки	Редки

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания при ХОББ често наблюдаваните нежелани реакции са антихолинергични нежелани лекарствени реакции, такива като сухота в устата, които възникват при приблизително 2,9% от пациентите. При астма честотата на реакцията сухота в устата е 0,83%.

В 7 клинични проучвания при ХОББ сухотата в устата води до прекъсване на лечението при 3 от 3 282 пациенти, лекувани с тиотропиум (0,1%). Прекъсване на лечението поради сухота в устата не е съобщено в 12 клинични проучвания при астма (1 930 пациенти).



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

Педиатрична популация

Данните за безопасност включват 560 педиатрични пациенти (296 пациенти на възраст от 1 до 11 години и 264 пациенти на възраст от 12 до 17 години) от 5 плацебо-контролирани клинични проучвания с периоди на лечение между 12 седмици до 1 година. Честотата, типа и тежестта на нежеланите реакции при педиатричната популация са сходни с тези при възрастни пациенти.

Други специфични популации

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

Въпреки това, не са наблюдавани системни антихолинергични нежелани ефекти при здрави доброволци, след приложение на еднократна доза от 340 микрограма тиотропиум бромид. В допълнение, не са наблюдавани значими нежелани лекарствени реакции, освен пресъхване на устата/гърлото и лигавицата на носната кухина, след 14 дневно приложение на дози до 40 микрограма тиотропиум бромид, разтвор за инхалация, при здрави доброволци, с изключение на явно намаляване на притока на слюнка от 7-ми ден нататък.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

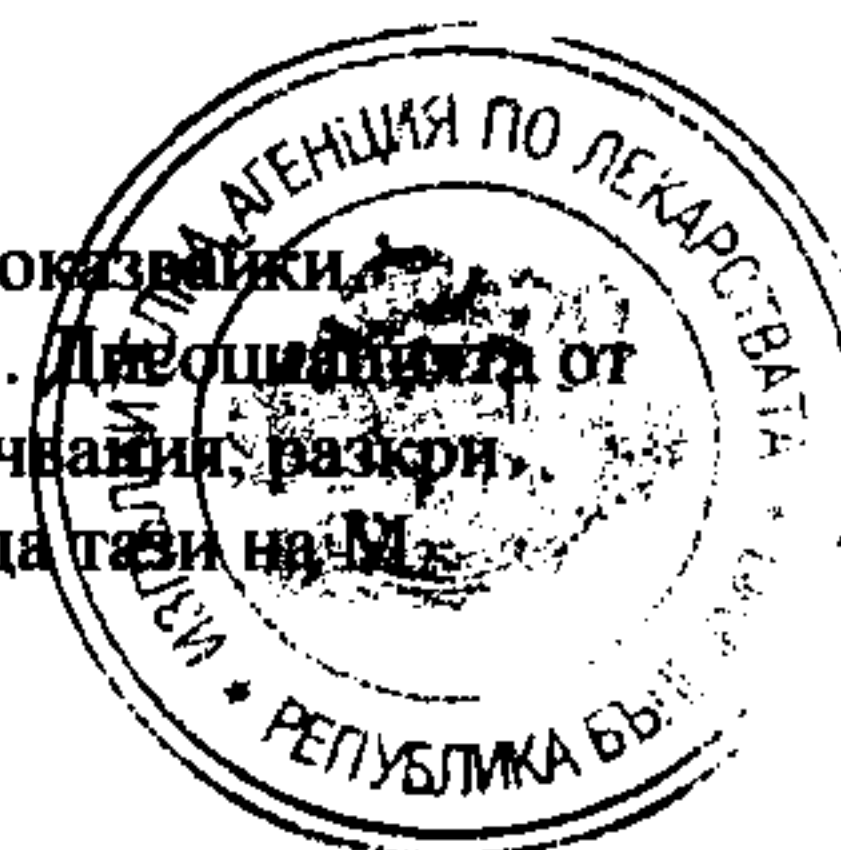
Фармакотерапевтична група: Други лекарствени средства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, инхаланти, антихолинергици АТС код: R03B B04

Начин на действие

Тиотропиум бромид представлява продължително-действащ, специфичен антагонист на мускариновите рецептори. Притежава сходен афинитет към подтиповете мускаринови рецептори M₁ до M₅. В дихателните пътища, тиотропиум бромид конкурентно и обратимо антагонизира M₃-рецепторите в гладката мускулатура на бронхите, като антагонизира холинергичния (бронхоконстриктивния) ефект на ацетилхолина, което води до релаксация на бронхиалната мускулатура. Ефектът беше дозозависим и продължителността му е повече от 24 часа. Като N-четвъртичен антихолинергичен агент, тиотропиум бромид е локално (бронхо-) селективен след инхалаторно приложение, като демонстрира приемливи терапевтични граници, преди проявата на системни антихолинергични ефекти.

Фармакодинамични ефекти

Дисоциацията на тиотропиум бромид, особено от M₃-рецепторите е много бавна, показвайки значително по-дълъг полуживот на дисоциация от наблюдавания при ипратропиум. Дисоциацията от M₂-рецепторите е по-бърза отколкото от M₃, което при функционални *in vitro* проучвания, разкри (кинетично контролирана) рецепторна субтипна селективност на M₃ превъзхождаща тази на M₂.



Високата ефективност и много бавната рецепторна дисоциация и локална инхибиторна селективност клинично се проявяват в значителна и дълготрайна бронходилатация при пациенти с ХОББ и астма.

Клинична ефикасност и безопасност при ХОББ

Програмата за клинично разработване фаза III включва две 1-годишни, две 12-седмични и две 4-седмични, рандомизирани, двойно-слепи проучвания при 2 901 пациенти с ХОББ (1 038 приемащи дози от 5 µg типтропиум). Едногодишната програма се състои от две плацебо-контролирани проучвания. Двете 12-седмични проучвания са активно (ипратропиум) - и плацебо-контролирани. Всичките шест проучвания включват измервания на белодробната функция. В допълнение, двете 1-годишни проучвания включват здравните параметри като диспнея, здравнообусловеното качество на живот и ефекти върху обострянията.

Плацебо-контролирани клинични проучвания

Белодробна функция

Приложението на тиотропиум разтвор за инхалация веднъж дневно, води до значително подобрене на белодробната функция (форсиран експираторен обем за 1 секунда, FEV_1 и форсиран витален капацитет, ФВК) 30 минути след приложението на първата доза, в сравнение с плацебо (FEV_1 средно подобрене на 30 минута: 0,113 литра; 95% доверителен интервал (ДИ): 0,102 до 0,125 литра, $p < 0,0001$). Подобренето на белодробната функция се поддържа 24 часа при стабилно ниво в сравнение с плацебо (FEV_1 средно подобрене: 0,122 литра; 95% ДИ: 0,106 до 0,138 литра, $p < 0,0001$). Фармакодинамично стабилно ниво се постига за една седмица.

Спирива Респимат значително подобрява ВЕД (върхов експираторен дебит) сутрешния и вечерния, измерен според дневните записи на пациента, в сравнение с плацебо (ВЕД средно подобрене: средно подобрене на сутринта 22 L/min; 95% ДИ: 18 до 55 L/min, $p < 0,0001$; вечер 26 L/min; 95% ДИ: 23 до 30 L/min, $p < 0,0001$). Употребата на Спирива Респимат води до намаляване употребата на облекчаващо бързодействащи бронходилататори в сравнение с плацебо (средно понижение на употребата им с 0,66 случая дневно, 95% ДИ: 0,51 до 0,81 случая дневно, $p < 0,0001$).

Бронходилатиращият ефект на Спирива Респимат е поддържан през целия едногодишен период на приложение, без признаци на привикване.

Диспнея, качество на живот, свързано със здравето, обостряне на ХОББ в дългосрочни едногодишни проучвания

Диспнея

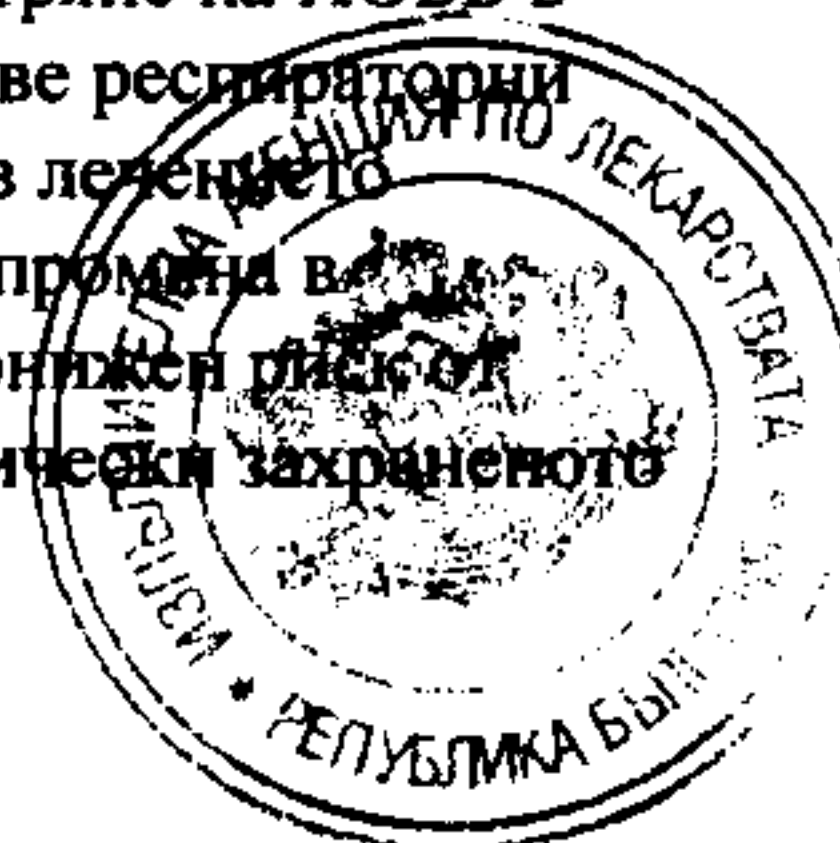
Спирива Респимат значително подобрява състоянието на диспнея (оценено по Transition Dyspnoea Index), в сравнение с плацебо (средно подобрене 1,05 единици; 95% ДИ: 0,73 до 1,38 единици, $p < 0,0001$). Подобренето се поддържа през целия период на лечение.

Качество на живот, свързано със здравето

Подобренето на средния резултат при оценка на качеството на живот на пациентите (измерено посредством St. George's Respiratory Questionnaire) при Спирива Респимат в сравнение с плацебо в края на двете 1-годишни проучвания е 3,5 единици (95% ДИ: 2,1 до 4,9, $p < 0,0001$). Четири степенно понижение се приема за клинично значимо.

Обостряне на ХОББ

В три едногодишни, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания лечението със Спирива Респимат води до значително намаляване на риска от обостряне на ХОББ в сравнение с плацебо. Обострянето на ХОББ се дефинира като „комплекс от поне две респираторни събития/симптоми с продължителност от 3 дни или повече, което налага промяна в лечението (предписване на антибиотици и/или системни кортикостероиди и/или съществена промяна в назначеното респираторно лечение)”. Лечението със Спирива Респимат води до понижаване на риска от хоспитализация в следствие на обостряне на ХОББ (значимо в подходящо статистическо широкообхватно проучване за обостряния).



Обобщеният анализ от две Фаза III проучвания и отделен анализ на допълнително проучване за обостряния е показан в Таблица 1. Всички респираторни лекарства с изключение на антихолинергетици и бета-агонисти с продължително действие са били позволени като съпътстващо лечение, например бързо действащи бета-агонисти, кортикостероиди за инхалаторна употреба, ксантини. Бета –агонисти с продължително действие са били позволени като съпътстващи в проучването за обостряне.

Таблица 1: Статистически анализ на обострянията на симптомите на ХОББ и хоспитализирани ХОББ обостряния при пациенти с умерено тежка до много тежка ХОББ.

Проучване (N _{спирива} , N _{плацебо})	Крайна цел	Спирива Респимат	Плацебо	% намаляване на риска (95% ДИ) ^a	p-стойност
1-годишни Фаза III проучвания, общ анализ ^г (670,653)	Дни до първо ХОББ обостряне	160 ^a	86 ^a	29 (16 до 40) ^b	<0.0001 ^b
	Средна честота на възникване на обострянията към пациенто-година	0.78 ^a	1.00 ^a	22 (8 до 33) ^a	0.002 ^a
	Време до първа хоспитализация за ХОББ обостряне			25 (-16 до 51) ^b	0.20 ^b
	Средна честота на хоспитализирани обостряния към пациенто-година	0.09 ^a	0.11 ^a	20 (-4 до 38) ^a	0.096 ^a
1-годишно Фаза III ^б проучване за обостряния (1939, 1953)	Дни до първо ХОББ обостряне	169 ^a	119 ^a	31 (23 до 37) ^b	<0.0001 ^b
	Средна честота на възникване на обострянията към пациенто-година	0.69 ^a	0.87 ^a	21 (13 до 28) ^a	<0.0001 ^a
	Време до първа хоспитализация за ХОББ обостряне			29 (10 до 41) ^b	0.003 ^b
	Средна честота на хоспитализирани обостряния към пациенто-година	0.12 ^a	0.15 ^a	19 (7 до 30) ^a	0.004 ^a

^a Време до първо събитие: дни с лечение, до които 25 % от пациентите имат поне едно ХОББ обостряне /хоспитализирано ХОББ обостряне. В изпитване А 25 % от плацебо пациентите имат обостряне на ден 112, докато на Спирива Респимат 25 % имат обостряне на ден 173 (p=0,09); в проучване В 25 % от плацебо пациентите имат обостряне на ден 74, докато на Спирива Респимат 25% имат обостряне на ден 149 (p<0,0001).

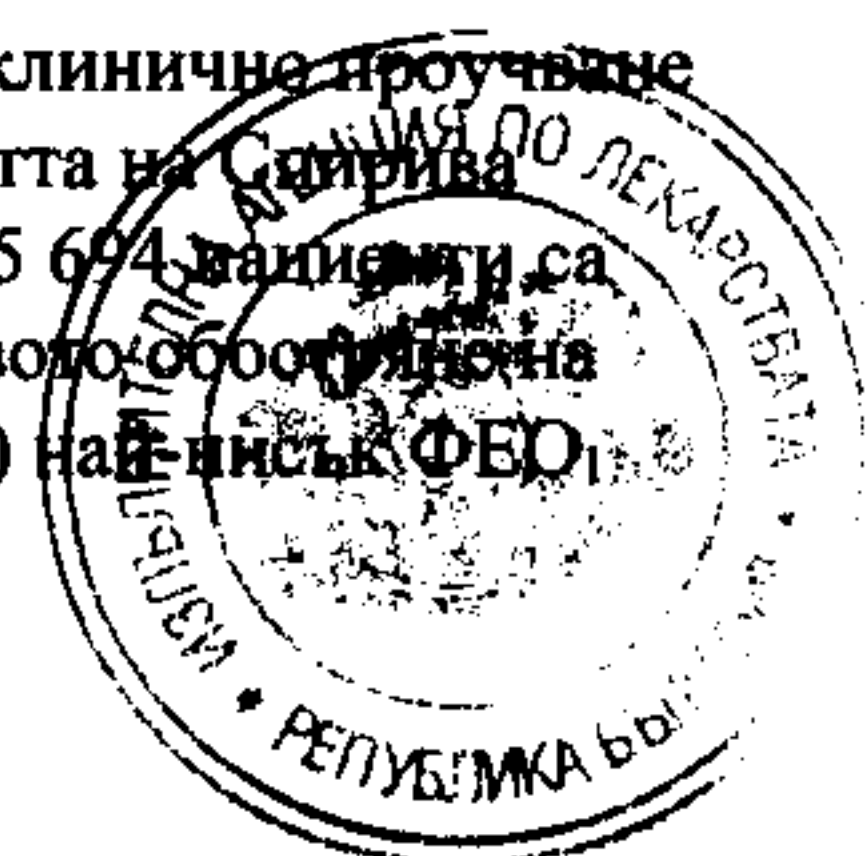
^b Степента на риск (hazard ratio) се оценява от Cox пропорционален модел за степента на риска. Процентът на намаление на риска е 100 (1-hazard ratio).

^a Poisson регресия. Намалението на риска е 100 (1-степен на съотношение).

^г Общият анализ е предварително определен, когато е създаван дизайнът на проучванията. Крайните цели за обостряне са значимо подобрени при самостоятелните анализи на двете едногодишни изпитвания.

Дългосрочно активно-контролирано клинично проучване на тиотропиум

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



Времето до първото обостряне на ХОББ е числено подобно при проучването със Спирива Респимат и Спирива HandiHaler (коефициент на риск (Спирива Респимат/Спирива HandiHaler) 0,98 с 95% ДИ от 0,93 до 1,03). Средният брой дни до първото обостряне на ХОББ е 756 дни за Спирива Респимат и 719 дни за Спирива HandiHaler.

Бронходилататорният ефект на Спирива Респимат продължава над 120 седмици и е сходен с този на Спирива HandiHaler. Средната разлика при сравнение на FEO_1 на Спирива Респимат спрямо Спирива HandiHaler е била -0,010 l (95% ДИ -0,038 до 0,018 l).

В проучването в периода след пускане на пазара TIOSPIR, сравняващо Спирива Респимат и Спирива HandiHaler, смъртността поради всяка причина (включително проследяване на жизнения статус) е била сходна с коефициент на риск (Спирива Респимат/Спирива HandiHaler) = 0,96, 95% ДИ 0,84 - 1,09). Съответстващата експозиция на лечение е била 13 135 и 13 050 пациенто-години.

В плацебо-контролирано проучване с проследяване на жизнения статус до края на избрания период, Спирива Респимат показва значително числено увеличение на смърт по всяка причина в сравнение с плацебо (съотношение на честотата (95% доверителен интервал) от 1,33 (0,93, 1,92) с експозиция на лечение със Спирива Респимат от 2 574 пациенто-години, като наблюдаваното повишение на смъртност е при пациенти с известни ритъмни нарушения. Спирива HandiHaler е показала 13% понижение на риска от смърт ((коефициент на риск, включващ проследяване на жизнения статус (тиотропиум/плацебо) = 0,87; 95% ДИ, 0,76 до 0,99)). Експозицията на лечение със Спирива HandiHaler е била 10 927 пациенто-години. Не е наблюдаван повишен риск от смърт при подгрупата пациенти с известни ритъмни нарушения в плацебо-контролираното клинично проучване със Спирива HandiHaler, както и при сравнителното проучване TIOSPIR на Спирива Респимат и Спирива HandiHaler.

Клинична ефикасност и безопасност при астма

Клиничната програма от фаза III при персистираща астма при възрастни включва две едногодишни, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при общо 907 пациенти с астма (453, получаващи Спирива Респимат), приемащи комбинация от ИКС (≥ 800 μ g будезонид дневно или еквивалентно средство) с ДДБА. В проучванията като първични крайни цели са включени измервания на белодробната функция и тежки обостряния.

Проучвания PrimoTinA-asthma

В двете 1-годишни проучвания при симптоматични пациенти, приемащи поддържащо лечение с най-малко ИКС (≥ 800 μ g будезонид дневно или еквивалентно средство) плюс ДДБА, Спирива Респимат показва клинично значими подобрения на белодробната функция в сравнение с плацебо, когато се използва като допълнение към основното лечение.

На 24-та седмица средното подобрение на стойностите на пиковия FEO_1 и FEV_1 в края на дозовия интервал е съответно 0,110 литра (95% ДИ: 0,063 до 0,158 литра, $p > 0,0001$) и 0,093 литра (95% ДИ: 0,050 до 0,137 литра, $p < 0,0001$). Подобрението на белодробната функция в сравнение с плацебо е поддържано в рамките на 24 часа.

В проучванията PrimoTinA-asthma лечението на симптоматичните пациенти ($n=453$) с ИКС плюс ДДБА плюс тиотропиум намалява риска от тежки обостряния на астмата с 21% в сравнение с лечението на симптоматични пациенти ($n=454$) с ИКС плюс ДДБА плюс плацебо. Намалението на риска средно като брой тежки обостряния на астмата на пациент за година е с 20%.

Това е подкрепено от 31% понижение на риска за влошаване на астмата и 24% понижение на риска средно като брой влошавания на астмата на пациент за година (вж. таблица 2).



Таблица 2: Обострения при симптоматични пациенти, приемащи ИКС (≥ 800 μg будезонид дневно или еквивалентно средство) плюс ДДБА (проучвания PrimoTinA-asthma)

Проучвания	Крайни цели	Спирива Респимат, като допълнение към най-малко ИКС ^a /ДДБА (N=453)	Плацебо, като допълнение към най-малко ИКС ^a /ДДБА (N=454)	% понижение на риска (95% ДИ)	p-стойност
две 1-годишни проучвания от фаза III, сборен анализ	Дни до 1-во тежко обостряне на астмата	282 ^c	226 ^a	21 ^b (0,38)	0,0343
	Среден брой тежки обострения на астмата на пациент за година	0,530	0,663	20 ^г (0,36)	0,0458
	Дни до 1-во влошаване на астмата	315 ^a	181 ^a	31 ^b (18,42)	<0,0001
	Среден брой влошавания на астмата на пациент за година	2,145	2,835	24 ^г (9,37)	0,0031

^a ≥ 800 μg будезонид дневно или еквивалентно средство

^b Съотношението на риска, доверителният интервал и p-стойността са получени чрез модел на Кокс за пропорционалните рискове, при който единственият ефект е лечението. Процентът на понижение на риска е 100 (1 – рисково съотношение).

^c Време до първо събитие: брой дни с лечение, до когато 25%/50% от пациентите са получили най-малко едно сериозно обостряне/ влошаване на астмата

^г Съотношението на честотата е получено чрез регресионен модел на Пуасон, при който логаритмичната експозиция (в години) е параметърът на отместване. Процентното понижение на риска е 100 (1-честотно съотношение).

Педиатрична популация:

ХОББ

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

Астма

Всички проучвания в клиничната програма от фаза III при персистираща астма с педиатрични пациенти (от 1 до 17 години) са били рандомизирани, двойно-слепи и плацебо-контролирани. Всички пациенти са били на основно лечение, включващо ИКС.

Тежка астма

Юноши (от 12 до 17 години)

В 12-седмичното проучване PensieTinA-asthma са били включени общо 392 пациенти (130 от тях на лечение със Спирива Респимат), които са имали симптоми при прием на високи дози ИКС с един контролиращ лекарствен продукт или средна доза ИКС с два контролиращи лекарствени продукта.



При пациенти на възраст от 12 до 17 години висока доза ИКС се определя като доза от $> 800 - 1600 \mu\text{g}$ будезонид/дневно или еквивалентно средство; средна доза ИКС се определя като доза от $400 - 800 \mu\text{g}$ будезонид/дневно или еквивалентно средство. Допълнително, пациенти на възраст от 12 до 14 години могат да приемат ИКС в доза $> 400 \mu\text{g}$ будезонид/дневно или еквивалентно средство с поне още един контролиращ лекарствен продукт или $\geq 200 \mu\text{g}$ будезонид/дневно или еквивалентно средство и поне два контролиращи лекарствени продукта.

В това проучване при прилагане на Спирива Респимат допълнително към основното лечение е наблюдавано подобряване на белодробната функция в сравнение с плацебо, въпреки че разликите в пиковите стойности и стойностите в края на дозовия интервал на ФЕО_1 не са били статистически значими.

- На седмица 12, средното подобрение в пиковите стойности и стойностите в края на дозовия интервал на ФЕО_1 е било съответно 0,090 литра (95% ДИ: -0,019 до 0,198 литра, $p=0,1039$) и 0,054 литра (95% ДИ: -0,061 до 0,168 литра, $p=0,3605$).
- На седмица 12, Спирива Респимат значително подобрява сутрешните и вечерните стойности на ВЕД (сутрешен 17,4 l/min; 95% ДИ: 5,1 до 29,6 l/min; вечерен 17,6 l/min; 95% ДИ: 5,9 до 29,6 l/min).

Деца (от 6 до 11 години)

В 12-седмичното проучване VivaTinA-asthma са били включени общо 400 пациенти (130 от тях на лечение със Спирива Респимат), които са имали симптоми при прием на високи дози ИКС с един контролиращ лекарствен продукт или средна доза ИКС с два контролиращи лекарствени продукта. Висока доза ИКС се определя като доза от $> 400 \mu\text{g}$ будезонид/дневно или еквивалентно средство; средна доза ИКС се определя като доза от $200 - 400 \mu\text{g}$ будезонид/дневно или еквивалентно средство. В това проучване Спирива Респимат показва значително подобряване на белодробната функция в сравнение с плацебо когато се прилага допълнително към основното лечение.

- На седмица 12 средното подобрение в пиковите стойности и стойностите в края на дозовия интервал на ФЕО_1 е било съответно 0,139 литра (95% ДИ: 0,075 до 0,203 литра, $p<0,0001$) и 0,087 литра (95% ДИ: 0,019 до 0,154 литра, $p=0,0117$).

Умерена астма

Юноши (от 12 до 17 години)

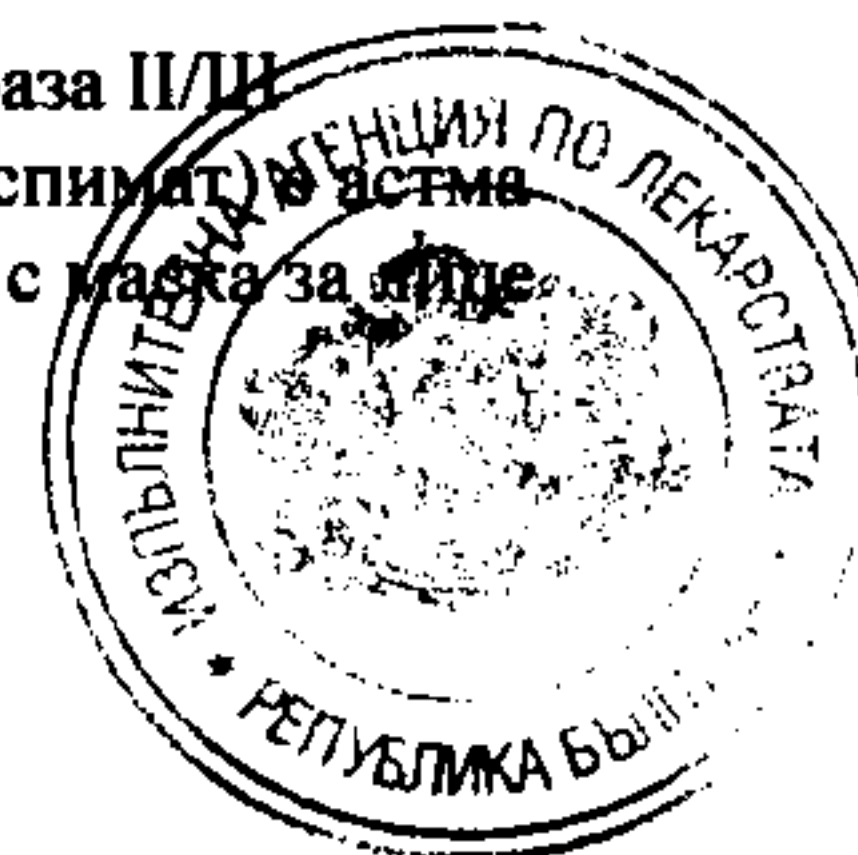
В едногодишното проучване RubaTinA-asthma са били включени общо 397 пациенти (134 от тях на лечение със Спирива Респимат), които са имали симптоми при прием на средни дози ИКС ($200 - 800 \mu\text{g}$ будезонид/дневно или еквивалентно средство при пациенти на възраст от 12 до 14 години или $400 - 800 \mu\text{g}$ будезонид/дневно или еквивалентно средство при пациенти на възраст от 15 до 17 години), Спирива Респимат показва значително подобряване на функцията на белия дроб спрямо плацебо, когато се прилага допълнително към основното лечение.

Деца (от 6 до 11 години)

В едногодишното проучване CanoTinA-asthma са били включени общо 401 пациенти (135, получаващи Спирива Респимат), които са имали симптоми при средни дози ИКС ($200 - 400 \mu\text{g}$ будезонид/дневно или еквивалентно средство), Спирива Респимат показва значително подобряване на белодробната функция в сравнение с плацебо когато се прилага допълнително към основното лечение.

Деца (от 1 до 5 години)

В 12-седмично рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на фаза II/III (NinoTinA-asthma) е било проведено при общо 101 деца (31, получаващи Спирива Респимат) с умерена астма на основно лечение, което включва ИКС. Обемна камера Aerochamber Plus Flow-Vu® с маска за лице е използвана при прилагане на изпитваното лекарство при 98 пациенти.



Първичната цел на проучването е била безопасността, проучването на ефикасността е било с изследователска цел.

Броят и процентът пациенти, съобщили нежелани лекарствени реакции (НЛР), независимо дали са били свързани, са показани в таблица 3. Броят на нежеланите реакции, свързани с астма, е бил по-нисък при Спирива Респимат в сравнение с плацебо. Проучвателните оценки на ефикасността не показват разлика при Спирива Респимат спрямо плацебо.

Таблица 3: Честота на пациентите с НЛР, съобщавани при повече от ≥ 5 пациенти в проучването NinoTinA-asthma (деца на възраст от 1 до 5 години)

	Плацебо, n (%)	Спирива Респимат, n (%)
Брой пациенти	34 (100,0)	31 (100,0)
Пациенти с НЛР	25 (73,5)	18 (58,1)
Назофарингит	5 (14,7)	2 (6,5)
Инфекция на горните дихателни пътища	1 (2,9)	5 (16,1)
Астма*	10 (29,4)	2 (6,5)
Пирексия	6 (17,6)	3 (9,7)

* MedDRA терминът под предпочитания термин „Астма“ е „Влошаване на астмата“ или „Обостряне на астмата“

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Спирива Респимат при педиатрични пациенти на възраст под 1 година (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Клинична ефикасност и безопасност при кистозна фиброза (КФ)

Програмата за клинично разработване при кистозна фиброза включва 3 многоцентрови проучвания при 959 пациенти на възраст 5 месеца и повече. Пациенти под 5 годишна възраст са използвали спейсър (обемна камера) (AeroChamber Plus®) с маска и са включени само за оценка на безопасността. Двете пилотни проучвания (дозоопределящо Фаза II проучване и потвърждаващо Фаза III проучване) сравняват ефектите на белодробната функция (процент от предвиденото $\text{FEV}_{0.1}$ AUC_{0-4h} и най-ниска стойност на $\text{FEV}_{0.1}$) на СпириваРеспимат (тиотропиум 5 µg: 469 пациенти) спрямо плацебо (315 пациенти) в 12-седмични, рандомизирани, двойно-слепи периоди; проучването Фаза III включва също дългосрочно, открито удължение до 12 месеца. В тези проучвания, всички респираторни лекарства, с изключение на антихолинергичните са били разрешени като придружаващо лечение, напр. бета агонисти с продължително действие, муколитици и антибиотици.

Ефекти върху белодробната функция са показани в Таблица 4. Значимо подобрение на симптомите и здравословното състояние (обостряния чрез въпросник за респираторни и системни симптоми и качество на живот чрез въпросник за кистозна фиброза) не се наблюдава.

Таблица 4: адаптирана средна разлика от плацебо за абсолютна промяна от изходните стойности след 12 седмици

	Фаза II		Фаза III			
	Всички пациенти (N _{спирива} = 176, N _{плацебо} = 168)		Всички пациенти (N _{спирива} = 293, N _{плацебо} = 147)		≤ 11 години (N _{спирива} = 95, N _{плацебо} = 47)	≥ 12 години (N _{спирива} = 198, N _{плацебо} = 100)
	средно (95% CI)	р- стойн ост	средно (95% CI)	р- стойн ост	средно (95% CI)	средно (95% CI)
$\text{FEV}_{0.1}\text{AUC}_{0-4h}$ (% от предвиденото) ^a	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)



	Фаза II		Фаза III			
	Всички пациенти (N _{Спирива} = 176, N _{плацебо} = 168)		Всички пациенти (N _{Спирива} = 293, N _{плацебо} = 147)		≤ 11 години (N _{Спирива} = 95, N _{плацебо} = 47)	≥ 12 години (N _{Спирива} = 198, N _{плацебо} = 100)
	средно (95% CI)	р- стойн ост	средно (95% CI)	р- стойн ост	средно (95% CI)	средно (95% CI)
<i>абсолютна промяна</i>						
ФЕО ₁ AUC _{0-4h} (литри) <i>абсолютна промяна</i>	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)
Най –ниска стойност ФЕО ₁ (% от предвиденото) ^a <i>абсолютна промяна</i>	2.22 (0.38, 4.06)	0.018	1.40 -0.50, 3.30	0.150	-1.24 (-5.20, - 271)	2.56 (0.49, 4.62)
Най-ниска стойност ФЕО ₁ (литри) <i>абсолютна промяна</i>	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-първична крайна цел

Всички нежелани лекарствени реакции (НЛР) наблюдавани при проучванията за кистозна фиброза са известни нежелани ефекти на тиотропиум (вж. 4.8). Най-често наблюдаваните нежелани събития, които се разглеждат като свързани през 12-седмичния двойно-сляп период са кашлица (4.1%) и сухота в устата (2.8%).

Броят и процентът пациенти, които съобщават за нежелани събития (НС) от специален интерес при кистозната фиброза, независимо от взаимовръзката, са показани в Таблица 5. Признаци и симптоми, които се разглеждат като прояви на кистозна фиброза се увеличават числено с тиотропиум, въпреки, че не е статистически значимо, особено при пациенти ≤ 11 годишна възраст.

Таблица 5: процент пациенти с НС от специален интерес при кистозна фиброза, по възрастови групи, при продължителност на лечение над 12 седмици, независимо от взаимовръзката (обобщени Фаза II и Фаза III)

	≤ 11 години		≥ 12 години	
	N _{плацебо} =96	N _{Spriva} =158	N _{плацебо} =215	N _{Spriva} =307
Стомашна болка	7.3	7.0	5.1	6.2
Констипация	1.0	1.9	2.3	2.6
Синдром на дистална чревна обструкция	0.0	0.0	1.4	1.3
Инфекции на дихателните пътища	34.4	36.7	28.4	28.3
Повишено количество слюнка	1.0	5.1	5.6	6.2
Обостряния	10.4	14.6	18.6	17.9

Синдром на дистална чревна обструкция и повишено количество слюнка са MedDRA предпочитани термини. Инфекции на дихателните пътища е термин за групата нежелани реакции. Стомашна болка, констипация и обостряния са MedDRA предпочитани термини.

Тридесет и четири (10,9%) от пациентите рандомизирани на плацебо и 56 (12,0%) от пациентите рандомизирани на Спирива Респимат са усетили сериозни нежелани събития.



Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Спирива Респимат в педиатричната популация на възраст под 1 година.

5.2 Фармакокинетични свойства

а) Обща информация

Тиотропиум бромид представлява ахирално четвъртично амониево съединение, с умерена разтворимост във вода. Тиотропиум бромид е под формата на разтвор за инхалации и се прилага с помощта на инхалатор Респимат. Приблизително 40 % от инхалираната доза се депонира в белите дробове, който е целевия орган. Останалото количество се депозира в стомашно-чревния тракт. Повечето от описаните по-долу фармакокинетични данни бяха получени, използвайки дози, по-високи от препоръчителните за терапия.

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

Абсорбция: След инхалаторно приложение при млади, здрави доброволци, от данните за екскрецията чрез урината се предполага, че приблизително 33% от инхалираната доза достига системното кръвообращение. Пероралните разтвори на тиотропиум бромид имат абсолютна бионаличност 2-3 %. Не се очаква храната да оказва влияние върху абсорбцията на това четвъртично амониево съединение.

Максималните плазмени концентрации на тиотропиум са наблюдавани 5-7 минути след инхалация. При стабилно ниво достигнатите максимални плазмени концентрации на тиотропиум при пациенти с ХОББ са 10.5 pg/ml и бързо намаляват по множество-отделителен начин. Стабилно ниво на плазмените концентрации се достига при 1,60 pg/ml.

В стационарно състояние пиковата плазмена концентрация от 5,15 pg/ml на тиотропиум се поддържа 5 минути след прилагане на същата доза при пациенти с астма.

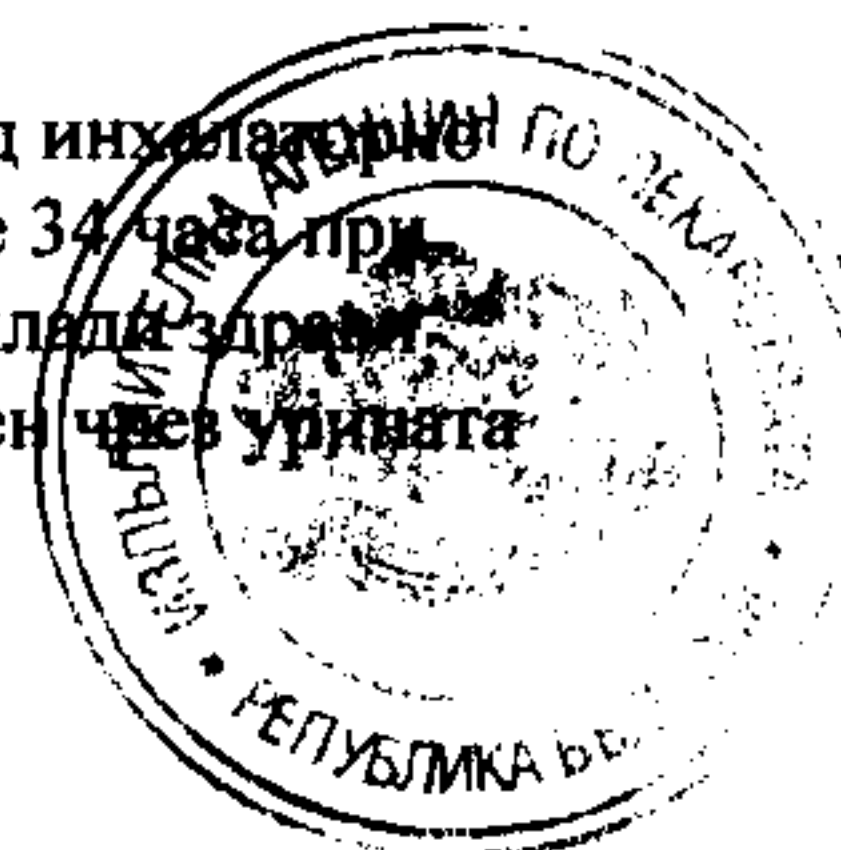
Системната експозиция на тиотропиум след инхалация на тиотропиум приложен чрез инхалатор Респимат е била сходна с тази на тиотропиум приложен чрез устройство HandiHaler.

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

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

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

Елиминиране: Действителният полуживот на тиотропиум е между 27 и 45 часа след инхалаторно приложение при здрави доброволци и пациенти с ХОББ. Ефективният полуживот е 34 часа при пациенти с астма. Общият клирънс е 880 ml/min след интравенозно дозиране при млади здрави доброволци. Приложен интравенозно, тиотропиум се екскретира главно непроменен чрез урината (74 %).



След инхалаторно приложение на разтвора при пациенти с ХОББ в стабилно състояние, уринната екскреция е 18,6 % (0,93 μ g) от дозата, а остатъкът, който като цяло не се абсорбира от червата, се елиминира с фецеса.

След инхалаторно приложение при здрави доброволци, уринната екскреция е 20,1-29,4 % от дозата, а остатъкът, който като цяло не се абсорбира от червата, се елиминира с фецеса.

При пациенти с астма 11,9% (0,595 μ g) от дозата в стационарно състояние се излъчва непроменена с урината в рамките на 24 часа след приложение. Бъбречният клирънс на тиотропиум надвишава креатининовия клирънс, което говори за отделяне в урината.

След хронично инхалаторно приложение веднъж дневно при пациенти с ХОББ, фармакокинетичното равновесно състояние се достига до 7^{-ия} ден без последващо акумулиране.

Линейност / Нелинейност: Тиотропиум демонстрира линейна фармакокинетика в терапевтичната дозировка независимо от лекарствената форма.

в) Характеризиране на пациентите

Пациенти в напреднала възраст: Както при всички лекарствени продукти, които се екскретират предимно през бъбреците, напредналата възраст се явява причина за намаляване на бъбречния клирънс на тиотропиум (347 ml/min при пациенти с ХОББ на възраст под 65 години до 275 ml/min при пациенти с ХОББ на възраст над 65 години). Това не води до съответно увеличение на стойностите на $AUC_{0-6,ss}$ или $C_{max,ss}$. Не е установена възрастова разлика по отношение на експозицията при пациенти с астма.

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

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

При пациентите с астма и леко бъбречно увреждане (CL_{CR} 50-80 ml/min) инхалаторният тиотропиум не води до значимо повишение на експозицията в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Пациенти с нарушения в чернодробната функция: Не се очаква наличието на чернодробна недостатъчност да окаже съществено влияние върху фармакокинетиката на тиотропиум.

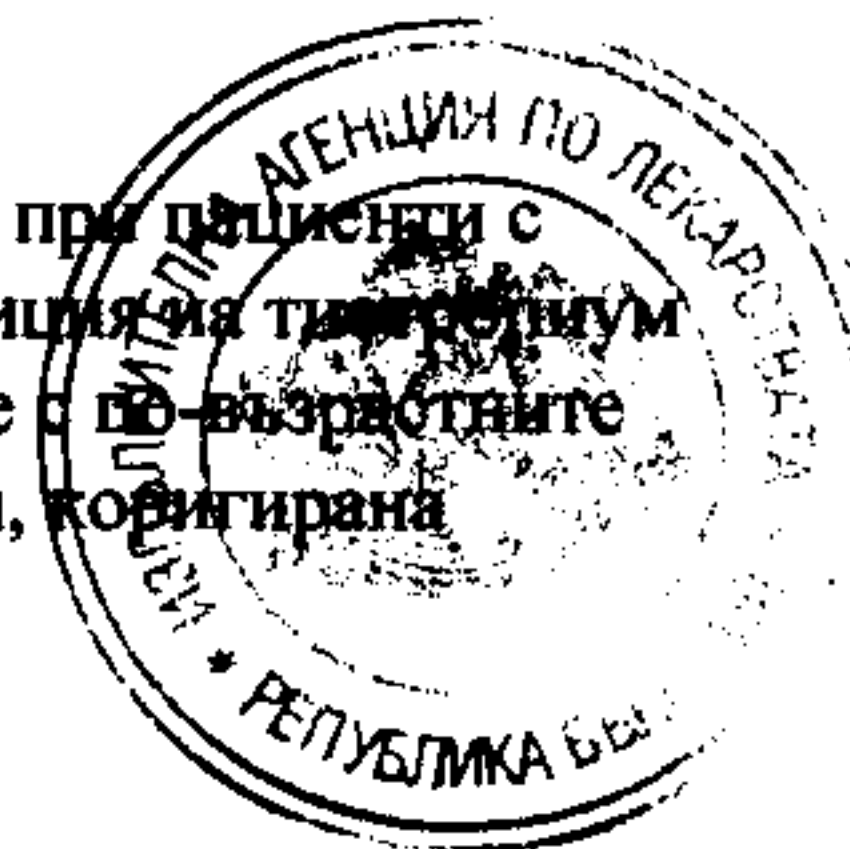
Освобождаването на тиотропиум е предимно посредством бъбречно елиминиране (74% при млади здрави доброволци) и просто, не-ензимно естерно разцепване до фармакологично неактивни продукти.

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

Педиатрични пациенти:

Астма

Пиковата и обща експозиция (AUC и уринарна секреция) на тиотропиум е сходна при пациенти с астма на възраст от 6 до 11 години, 12 до 17 години и ≥ 18 години. Общата експозиция на тиотропиум при пациенти на възраст от 1 до 5 години е била с 52 до 60% по-ниска в сравнение с по-възрастните групи пациенти въз основа на уринарната екскреция. Данните за обща експозиция, коригирана



спрямо повърхността на тялото, са сравними при всички възрастови групи. Спирива Респимат е бил прилаган чрез спейсър и маска за лице при пациенти на възраст от 1 до 5 години.

ХОББ

В програмата при ХОББ (вж. 4.2) не са включени педиатрични пациенти.

Кистозна фиброза

След инхалиране на 5 µg тиотропиум, плазмените нива на тиотропиум при пациенти ≥5 години с кистозна фиброза е 10,1 pg/ml, 5 минути след приемане на дозата при стационарно състояние и след това бързо намалява. Фракцията на дозата налична при пациенти с кистозна фиброза на възраст ≥5 години, които са използвали спейсър и маска е приблизително 3 до 4 пъти по-ниска от тази, наблюдавана при кистично фиброзните пациенти на 5 години и повече. Експозицията на тиоптропиум е свързана с телесното тегло при пациентите с кистозана фиброза на възраст <5 години.

г) Фармакокинетични/фармакодинамични взаимодействия

Не съществува директна зависимост между фармакокинетиката и фармакодинамиката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При ювенилни плъхове, които са излагани от ден 7 от постнаталното си развитие до полова зрялост се наблюдават същите преки и непреки фармакологични промени, както при проучванията за токсичност при повтарящи се дози, а също така и ринити. Не се отчита системна токсичност, нито се наблюдават токсикологично зависими ефекти върху ключовите параметри на развитие или върху развитието на трахеалния, или някой основен орган.

Вредните ефекти, по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, биха могли да се демонстрират само при дозови нива, токсични за майчиния организъм. Тиотропиум бромид не показва тератогенност при плъхове и зайци. В основно изпитване върху репродуктивността и фертилитета при плъхове, не са установени нежелани лекарствени реакции по отношение на фертилитета или размножителната способност както на родителите, така и на тяхното поколение, независимо от приложената доза.

Респираторните (дразнене) и урогениталните (простатит) промени, както и репродуктивната токсичност, са наблюдавани при локално или системно натоварване пет пъти над терапевтичното. Проучвания върху генотоксичността и карциногенния потенциал не показват опасност за човешкия организъм.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид

Динатриев едетат

Пречистена вода

Хлороводородна киселина 3,6 % (за коригиране на pH)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност на пълнителя след първоначална употреба: 3 месеца

Срок на годност на инхалатора след първоначална употреба: 1 година

Препоръчителна употреба: 6 пълнителя за един инхалатор

Забележка: функционирането на Респимат за многократна употреба е доказано при изпитвания за 540 впръсквания (което съответства на 9 пълнителя).

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Вид и материал на пълнителя, намиращ се в контакт с лекарствения продукт:
Разтворът се намира в полиетилен/полипропиленов пълнител с полипропиленова капачка с интегрирана обкатка от силикон. Пълнителят е поместен в алуминиев цилиндър.
Всеки пълнител съдържа 4 ml разтвор за инхалация.

Видове опаковки и изделия:

Единична опаковка: 1 инхалатор Респимат за многократна употреба и 1 пълнител, осигуряващ 60 впръсквания (30 лекарствени дози)

Тройна опаковка: 1 инхалатор Респимат за многократна употреба и 3 пълнителя, всеки осигуряващ 60 впръсквания (30 лекарствени дози)

Единична опаковка пълнител: 1 пълнител, осигуряващ 60 впръсквания (30 лекарствени дози)

Тройна опаковка пълнител: 3 пълнителя, всеки осигуряващ 60 впръсквания (30 лекарствени дози)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всяка неизползвана част от лекарствения продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110382

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 17.06.2011

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 14.11.2012

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 03.08.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

