

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флувент 18 микрограма прах за инхалация, твърда капсула
Fluvent 18 micrograms inhalation powder, hard capsule

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 22,5 микрограма тиотропиев бромид монохидрат (*tiotropium bromide monohydrate*), еквивалентни на 18 микрограма тиотропий (*tiotropium*).

Освободената доза (дозата, която се освобождава от мундшука на устройството Vertical-Haler) е 10 микрограма тиотропий.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа 5,478 милиграма лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, твърда капсула.

Непрозрачна зелена твърда желатинова капсула размер „3“, съдържаща прах за инхалация.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Флувент е показан за поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лекарственият продукт е показан само за инхалаторно приложение.

Препоръчителната доза тиотропиев бромид е инхалиране на съдържанието на една капсула веднъж дневно по едно и също време на деня, използвайки устройството Vertical-Haler. Трябва да вдишате два пъти от една и съща капсула.

Препоръчителната доза не трябва да се превишава.

Капсулите тиотропиев бромид са само за инхалация и не са за перорално приложение.

Капсулите тиотропиев бромид не трябва да се поглъщат.

Тиотропиевият бромид трябва да се инхалира само чрез устройството Vertical-Haler.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230169
Разрешение №	65330 22-04-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



Специални популации

Старческа възраст

Пациенти в старческа възраст могат да използват тиотропиев бромид в препоръчителната доза.

Бъбречно увреждане

Пациенти с бъбречно увреждане могат да използват тиотропиев бромид в препоръчителната доза. За пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min) вижте точка 4.4 и точка 5.2.

Чернодробно увреждане

Пациенти с чернодробно увреждане могат да използват тиотропиев бромид в препоръчителната доза (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

ХОББ

Няма съответна употреба в педиатричната популация (на възраст под 18 години) за показанието, обявено в точка 4.1.

Кистозна фиброза

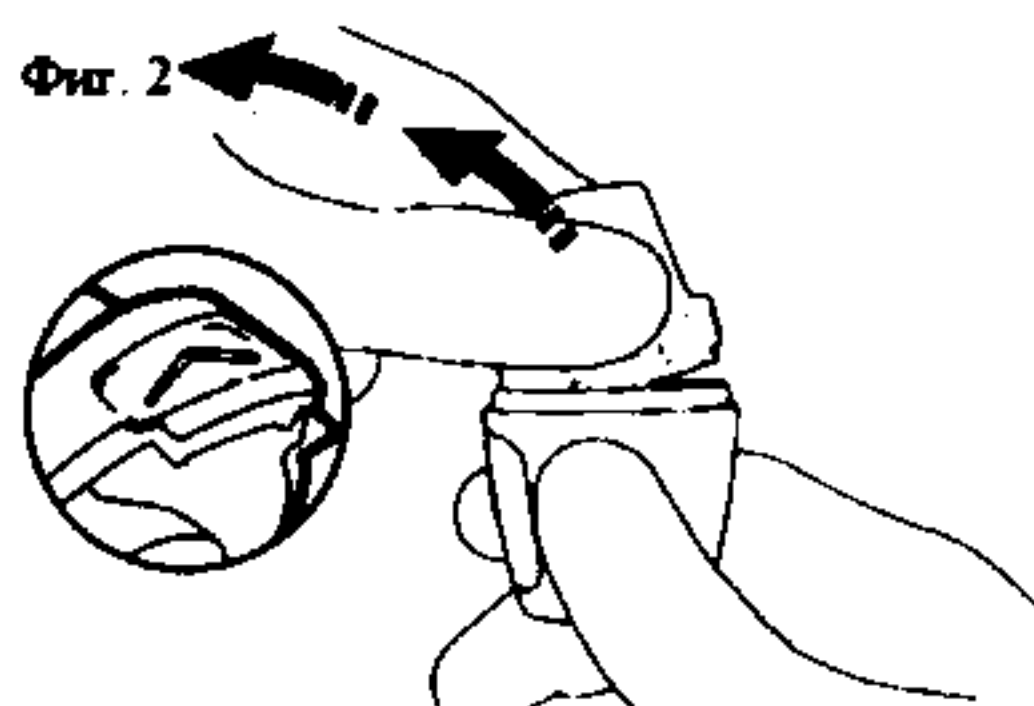
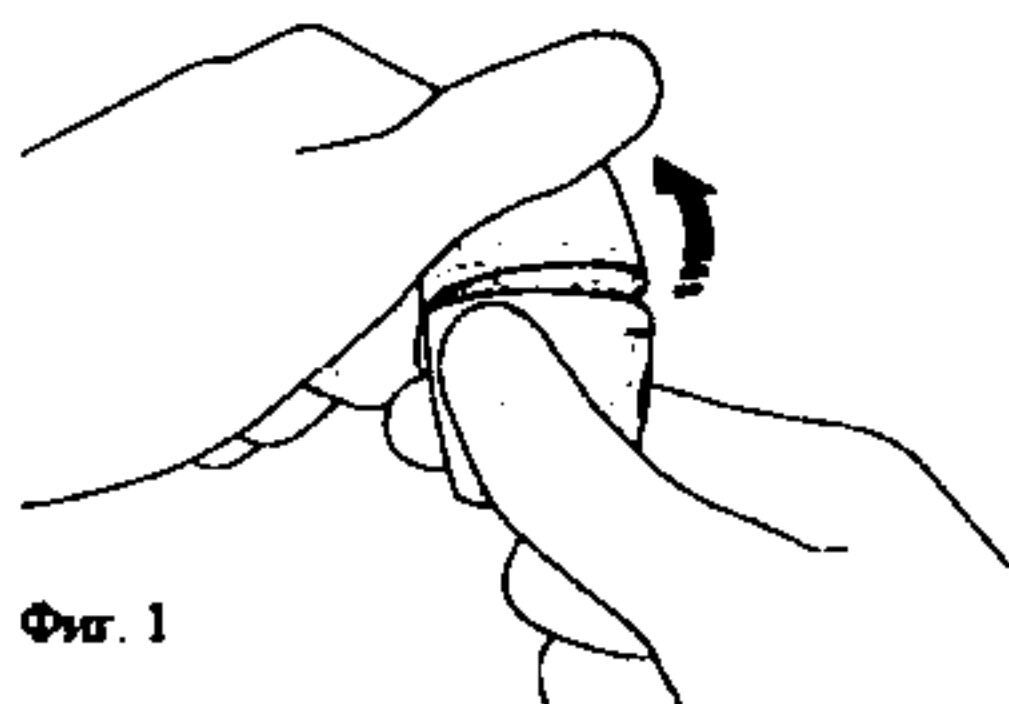
Безопасността и ефикасността на Флувент 18 микрограма при деца и юноши не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За да се осигури правилното приложение на лекарствения продукт, пациентът трябва да бъде обучен как да използва инхалатора от лекар или друг медицински специалист.

Указания за работа и употреба

Не забравяйте да следвате стриктно инструкциите на Вашия лекар при употреба на Флувент. Устройството Vertical-Haler е специално разработено за Флувент. Не трябва да се използва за приложение на друг лекарствен продукт. Можете да използвате Вашия Vertical-Haler в продължение на 90 дни, за да приемате лекарството си.



1. Премахване на покривния капак

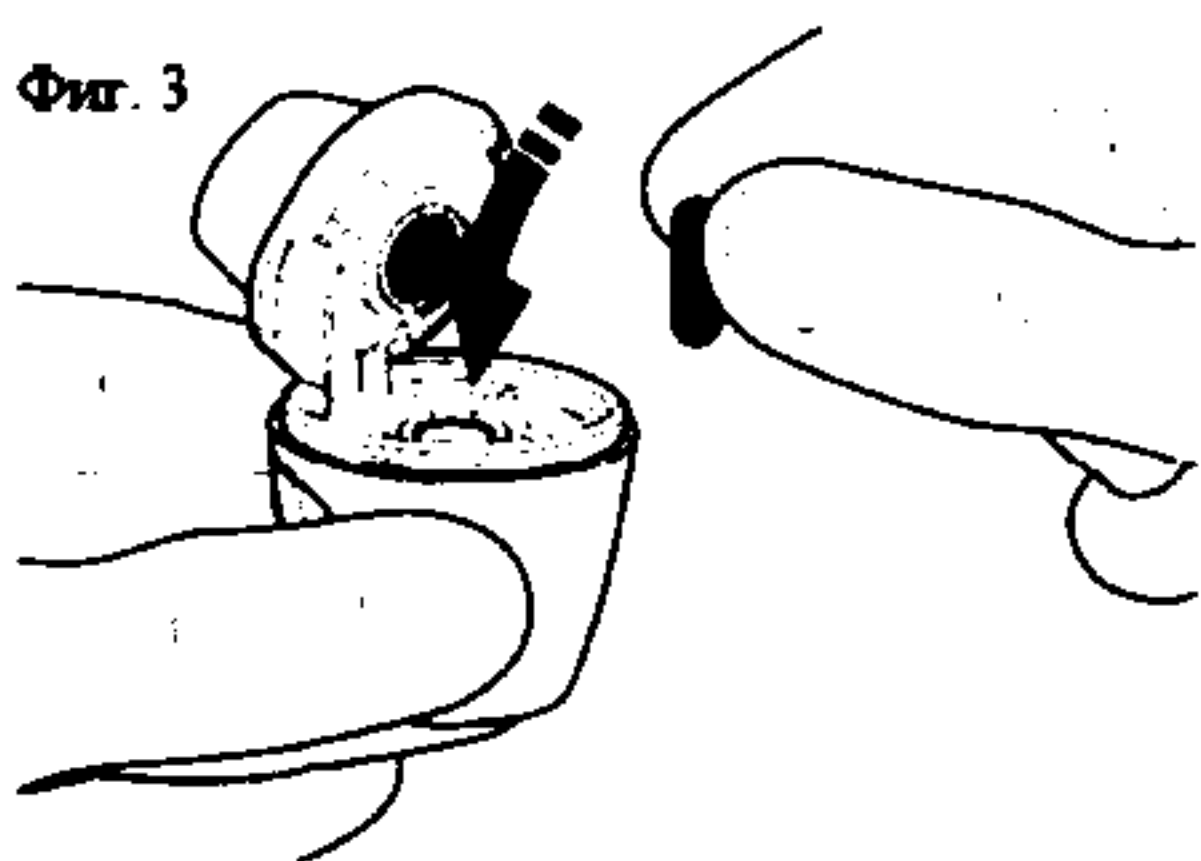
Държейки Vertical-Haler, премахнете покривния капак, като го издърпате нагоре от основата, за да откриете мундщука, както е показано.

2. Отваряне

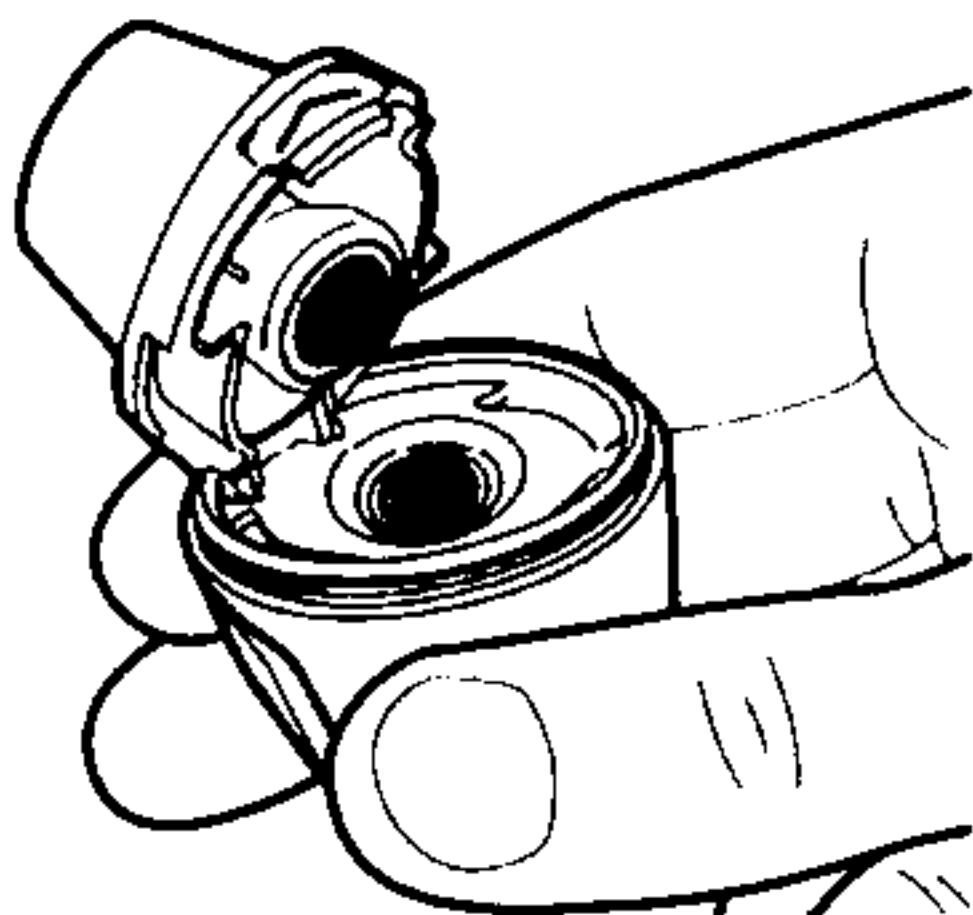
За да отворите Vertical-Haler, хванете го за основата. Отворете инхалатора като издърпате мундщука нагоре от основата, както е показано.



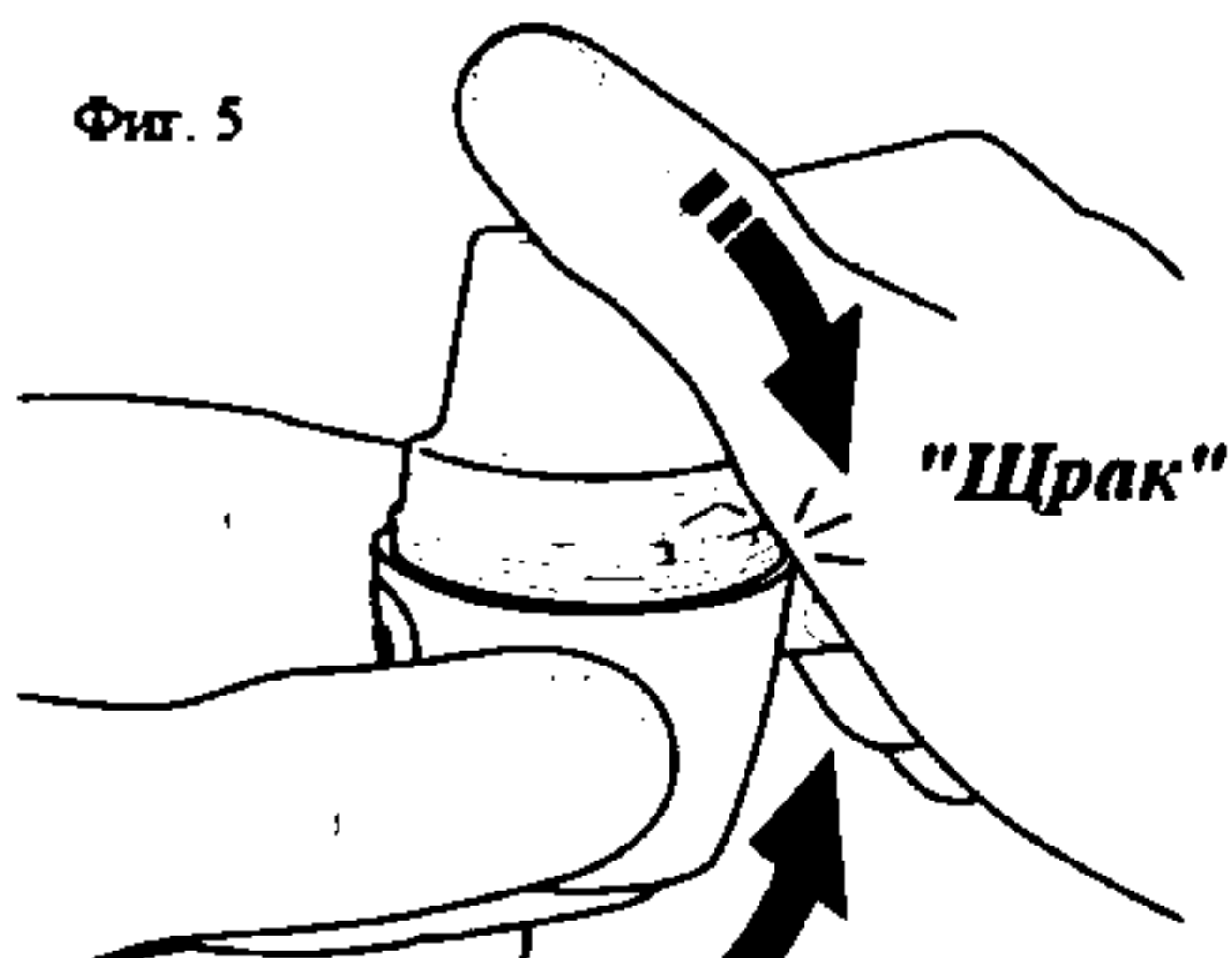
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



3. Поставяне на капсулата

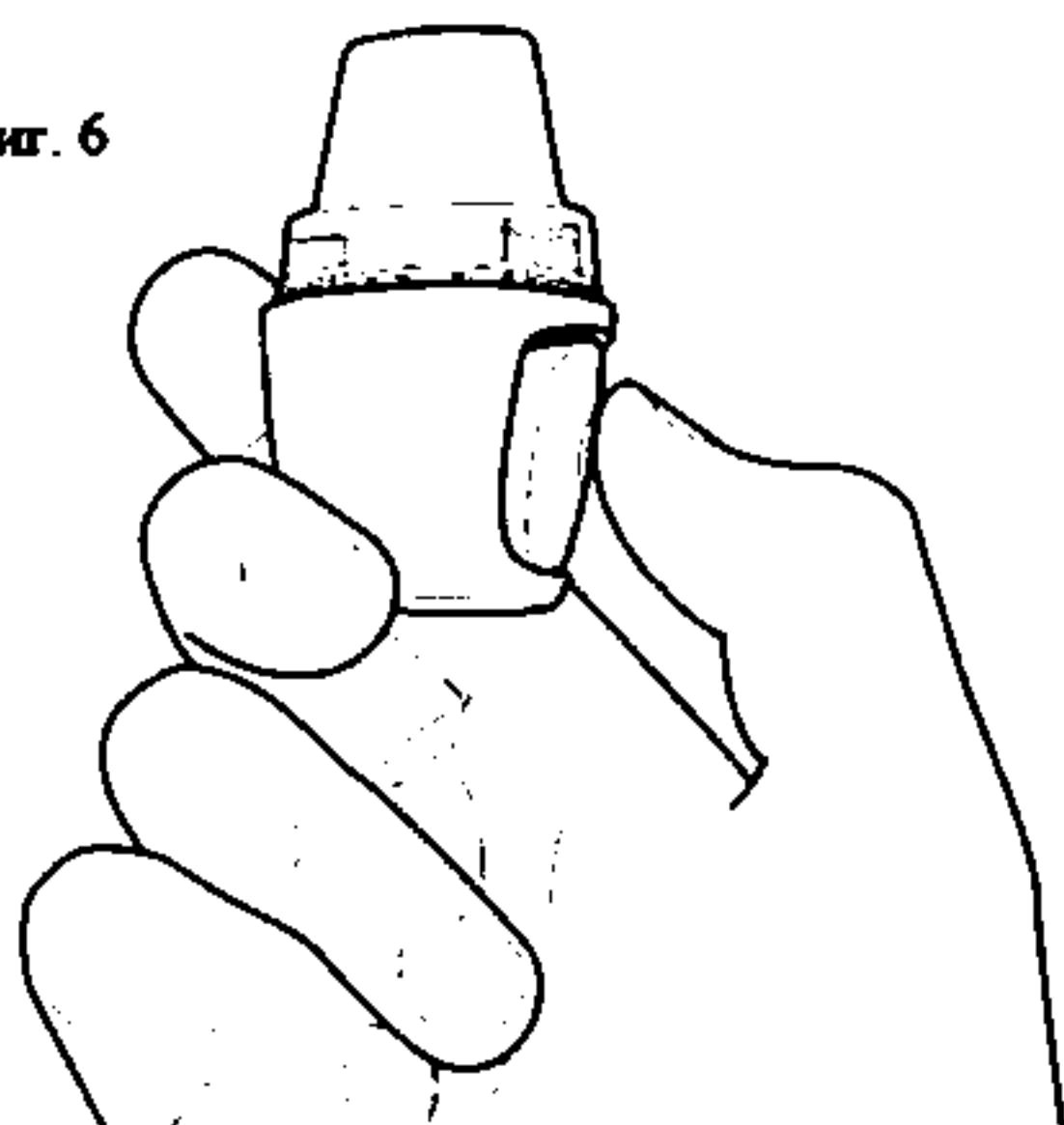
Дръжте Vertical-Haler отворен нагоре. Поставете капсулата в централното отделение (Фиг. 3). Уверете се, че капсулата е правилно поставена в гнездото (Фиг. 4).

4. Затваряне на отделението

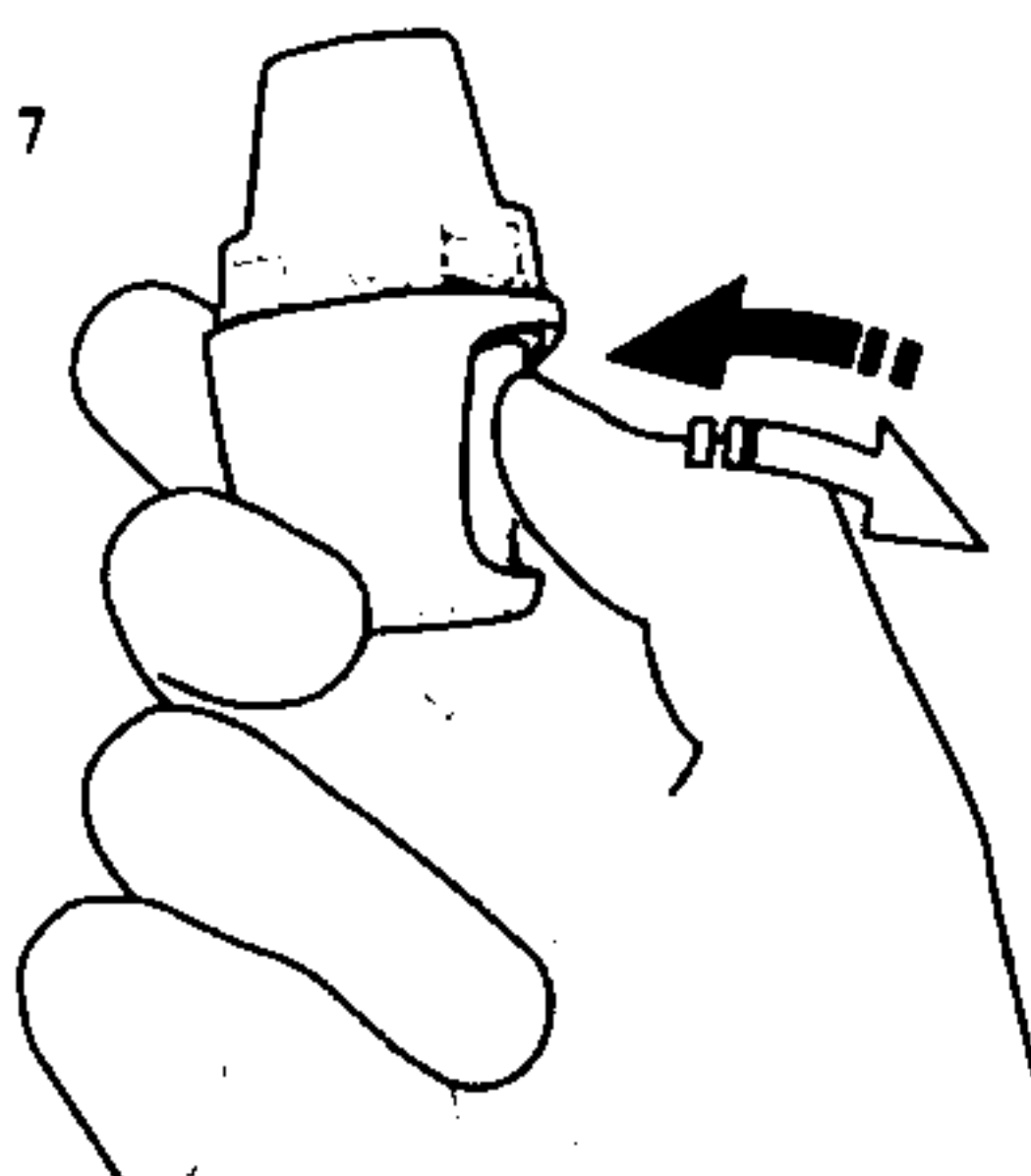
Затворете плътно мундщука към основата, докато не чуete щракване.



Фиг. 6



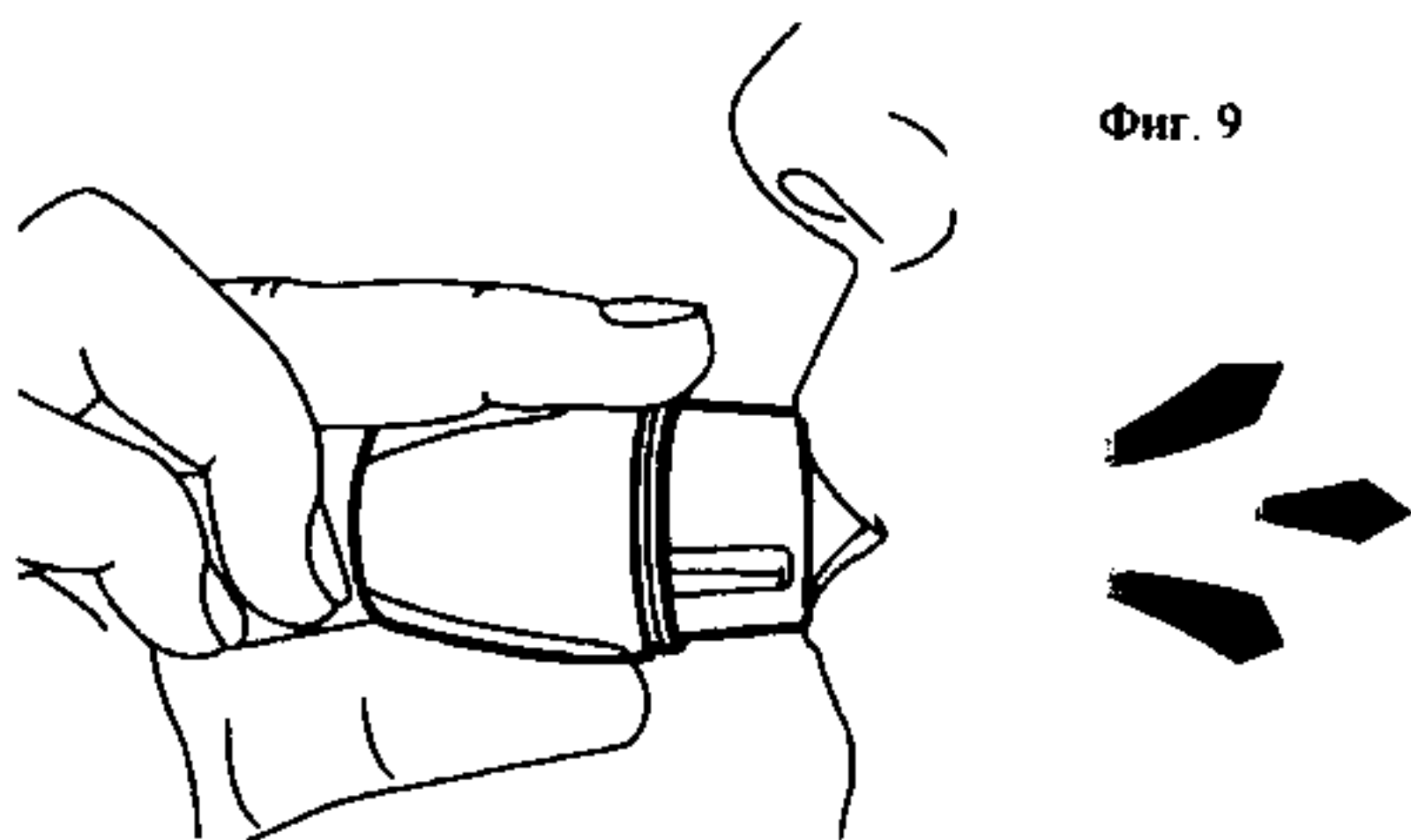
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



5. Продупчване на капсулата

Задръжте Vertical-Haler във вертикална позиция, като палецът Ви е поставен странично, а средният пръст и показалецът Ви са поставени на противоположната страна (Фиг. 6). Натиснете бутона силно веднъж докрай, докато не се скрие изцяло (Фиг. 7).

Освободете бутона.

Това ще продупчи капсулата, за да можете да инхалирате лекарството, когато вдишате.

Внимание: В случай, че е необходимо да повторите Стъпка 5, отворете отделението за капсулата (Фиг. 2), за да се уверите, че капсулата е правилно поставена в гнездото (Фиг. 4).

6. Подготовка за употреба

Дръжте Vertical-Haler далеч от устата си и издишайте дълбоко (Фиг. 8).

Не издишвайте във Vertical-Haler.

7. Инхалация

Задръжте дъха си, като държите главата си изправена, и поставете устните си около мундшука. Вдишайте бързо и дълбоко, доколкото е възможно (Фиг. 9).

Ще чуete вибриращ звук от капсулата, която се върти в отделението, за да се освободи лекарството. Повторете стъпки 6 и 7 още веднъж.



вдишате 2 пъти от една и съща капсула.

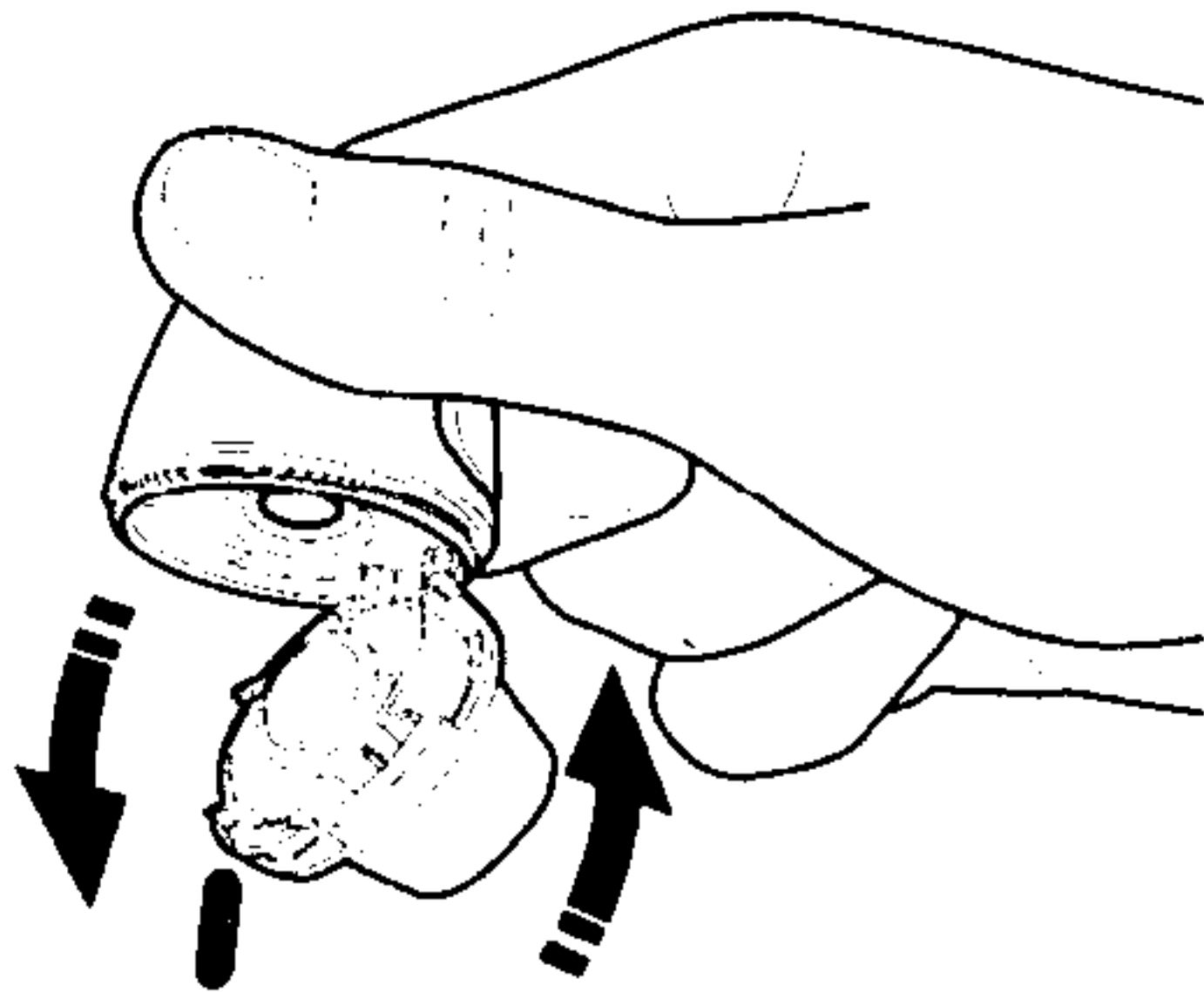
Внимание:

Когато държите инхалатора по време на инхалация, уверете се, че не блокирате отворите за навлизане на въздух от страни на мундшука. Това може да възпрепятства навлизането на въздух вътре в инхалатора, което намалява движението на капсулата и освобождаването на лекарството. Не натискайте мундшука надолу по време на инхалация. Това може да спре движението на капсулата.

Подготовка за следваща употреба

След употреба отворете мундшука. Дръжте инхалатора наклонен надолу, за да извадите капсулата от централното отделение. Затворете мундшука и поставете защитната капачка обратно. Това ще запази инхалатора за сух прах, сух и чист.

Не използвайте сешоар, за да изсушите инхалатора за сух прах. Инхалаторът за сух прах не трябва да се използва, ако е влажен. Ако е необходимо, външната част на мундшука трябва да се почисти с влажна платнена кърпа.



Почистване на Вашия Vertical-Haler

За да осигурите правилното функциониране на устройството по време на употребата му, инхалаторът трябва да бъде почистен след употреба с мека четка или памучен тампон, за да се отстрани останалият прах от отделението за капсулата (частта, която съдържа капсулата) и вътре в мундшука. Не трябва да се използва алкохол за почистването на инхалатора, защото той може да повреди повърхността.

Капсулите Флувент съдържат само малко количество прах, така че капсулата е само частично пълна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към атропин и негови производни, например ипратропий или окситропий.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Тиотропиев бромид като бронходилататор за поддържащо лечение, приеман веднъж дневно, не трябва да се използва за първоначално лечение на остри епизоди на бронхоспазм, т.е. като спешна терапия.

Реакции на свръхчувствителност от бърз тип могат да се проявят след приложение на тиотропиев бромид като прах за инхалация.

Поради антихолинергичното си действие тиотропиевият бромид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома, хиперплазия на простатната жлеза или обструкция на шийката на пикочния мехур (вж. точка 4.8).

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

Тиотропий трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с наскоро прекаран инфаркт на миокарда преди по-малко от 6 месеца; всякакъв вид нестабилна или животозастрашаваща сърдечна аритмия или сърдечна аритмия, налагаща интервенция или промяна на лечението с лекарства през последната година; хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (клас III или IV по NYHA) през последната година. Такива пациенти не са включени в клиничните изпитвания и тези състояния могат да се повлияят от антихолинергичния механизъм на действие.

Титропиевият бромид трябва да се използва при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min) само ако очакваните ползи надвишават потенциалния риск, тъй като плазмената концентрация се повишава с понижаване на бъбречната функция. Липсва опит при продължителен прием при пациенти с тежка степен на бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Пациентите трябва да внимават прахът за инхалация да не попадне в очите им. Трябва да бъдат предупредени, че това може да доведе до обостряне или влошаване на закритоъгълната глаукома, болка или дискомфорт в очите, временно замъглено зрение, виждане на ореоли около светлинни източници или цветни образи, съпроводени със зачервяване на очите поради конюнктивална конгестия и корнеален едем. Ако се развият които и да е от тези симптоми, пациентите трябва да спрат употребата на тиотропиев бромид и незабавно да се консултират с лекар.

При антихолинергично лечение се наблюдава сухота в устата, която в дългосрочен план може да доведе до поява на зъбни кариеси.

Тиотропиев бромид не трябва да се прилага по-често от веднъж дневно (вж. точка 4.9).

Помощни вещества

Капсулите Флувент съдържат 5,5 mg лактоза монохидрат. Това количество обикновено не причинява проблеми при пациенти с непоносимост към лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Помощното вещество лактоза монохидрат може да съдържа малки количества млечен протеин, който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Въпреки че не са провеждани официални клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, тиотропиевият бромид като прах за инхалация е прилаган едновременно с други лекарствени продукти без да има клинични доказателства за лекарствени взаимодействия. В тази група влизат симпатикомиметичните бронходилататори, метилксантините, стероидите за перорално и инхалаторно приложение, често прилагани при лечение на ХОББ.

Приложението на дългодействащи бета₂-агонисти (long acting beta₂-agonists, LABA) или инхалаторни кортикостероиди не оказва влияние върху експозицията на тиотропий.

Едновременното приложение на тиотропиев бромид с други антихолинергични лекарствени продукти не е проучвано и поради това не се препоръчва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на тиотропий при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност в клинично значими дози (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Флувент по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали тиотропиевият бромид се екскретират в кърмата. Въпреки проведените проучвания при гризачи, които показват, че в млякото се екскретира само малко количество тиотропиев бромид, употребата на тиотропий не се препоръчва по време на кърмене. Тиотропиевият бромид е вещество с продължително действие. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с тиотропий, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с тиотропий за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно фертилитета за тиотропий. Неклиничните проучвания, проведени с тиотропий, не показват признаци за 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 зрение или главоболие може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Много от изброените нежелани реакции могат да бъдат преписани на антихолинергичните свойства на Флувент.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотата, определена за нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, се базира на приблизителната честота на проява на нежелани лекарствени реакции (т.е. реакции, които се преписват на тиотропий), наблюдавани в групата на лечение с тиотропий (9 647 пациенти) в 28 обединени плацебо-контролирани клинични проучвания с период на лечение от четири до седмици до четири години.



Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и по честота. Честотите са определени спрямо следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас/предпочитан термин по MedDRA	Честота
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност (включително реакции от бърз тип)	Редки
Анафилактична реакция	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	
Дехидратация	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Нарушения на вкуса	Нечести
Безсъние	Редки
Нарушения на очите	
Замъглено зрение	Нечести
Глаукома	Редки
Повишено вътреочно налягане	Редки
Сърдечни нарушения	
Предсърдно мъждене	Нечести
Надкамерна тахикардия	Редки
Тахикардия	Редки
Палпитации	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Фарингит	Нечести
Дисфония	Нечести
Кашлица	Нечести
Бронхоспазм	Редки
Епистаксис	Редки
Ларингит	Редки
Синузит	Редки
Стомашно-чревни нарушения	
Сухота в устата	Чести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Нечести
Запек	Нечести
Орофарингеална кандидоза	Нечести
Непроходимост на червата, включително паралитичен илеус	Редки
Гингивит	Редки
Глосит	Редки
Дисфагия	Редки
Стоматит	Редки
Гадене	Редки
Зъбни кариеси	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Обрив	Нечести
Уртикария	Редки



Пруритус	Редки
Ангиедем	Редки
Кожна инфекция, кожна язва	С неизвестна честота
Суха кожа	С неизвестна честота
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Подуване на ставите	С неизвестна честота
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Дизурия	Нечести
Задържане на урина	Нечести
Инфекция на уринарния тракт	Редки

Описание на избрани нежелани реакции

В контролираните клинични проучвания често наблюдаваните нежелани реакции са били антихолинергични нежелани реакции като сухота в устата, която се е проявила при приблизително 4 % от пациентите.

В 28 клинични изпитвания сухотата в устата води до преустановяване на лечението при 18 от общо 9 647 пациенти на лечение с тиотропий (0,2 %).

Сериозните нежелани реакции, дължащи се на антихолинергичните ефекти, включват глаукома, запек и непроходимост на червата, включително паралитичен илеус, както и задържане на урина.

Други специални популации

Засилване на антихолинергичните ефекти може да се прояви с нарастване на възрастта.

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 на:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Високите дози тиотропиев бромид могат да предизвикат антихолинергични признаци и симптоми.

Въпреки това не са наблюдавани системни антихолинергични нежелани ефекти при здрави доброволци след инхалаторно приложение на еднократна доза от 340 микрограма тиотропиев бромид. В допълнение не са наблюдавани значими нежелани реакции при прием на дози до 170 микрограма тиотропиев бромид при здрави доброволци в продължение на 7 дни, с изключение на сухота в устата. При проучване с многократно прилагане при пациенти с ХОББ на максимална дневна доза от 43 микрограма тиотропиев бромид в продължение на четири седмици не са наблюдавани значими нежелани реакции.



Поради ниската перорална бионаличност остра интоксикация след непреднамерено перорално поглъщане на капсулата с тиотропиев бромид е малко вероятна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, антихолинергични средства; АТС код: R03BB04

Механизъм на действие

Тиотропиевият бромид е дългодействащ специфичен антагонист на мускариновите рецептори, често наричан в клиничната практика антихолинергично средство. Свързвайки се с мускариновите рецептори в гладката мускулатура на бронхите, тиотропиевият бромид инхибира холинергичните (бронхоконстриктивни) ефекти на ацетилхолина, освобождаващ се от парасимпатиковите нервни окончания. Има сходен афинитет към подтиповете M_1 до M_5 на мускариновите рецептори. В дихателните пътища тиотропий конкурентно и обратимо инхибира M_3 рецепторите, което води до релаксация. Ефектът зависи от дозата и продължава повече от 24 часа. Продължителността на ефекта вероятно се дължи на много бавната дисоциация от M_3 рецептора, като демонстрира значително по-дълъг полуживот на дисоциация в сравнение с ипратропий. Като N-четвъртично антихолинергично средство, тиотропий е локално (бронхо-) селективен, когато е приложен инхалаторно, като демонстрира приемлив терапевтичен диапазон преди да е възможно да се проявят системни антихолинергични ефекти.

Фармакодинамични ефекти

Бронходилатацията е предимно локален ефект (в дихателните пътища), а не системен. Дисоциацията от M_2 -рецепторите се осъществява по-бързо от тази от M_3 рецепторите, което във функционални *in vitro* проучвания разкрива селективност към рецепторите от подтип M_3 спрямо M_2 (кинетично контролирана). Открито е, че високата ефективност и бавната дисоциация от рецепторите съответстват на клинично наблюдаваната значителна и продължителна бронходилатация при пациенти с ХОББ.

Електрофизиология на сърцето

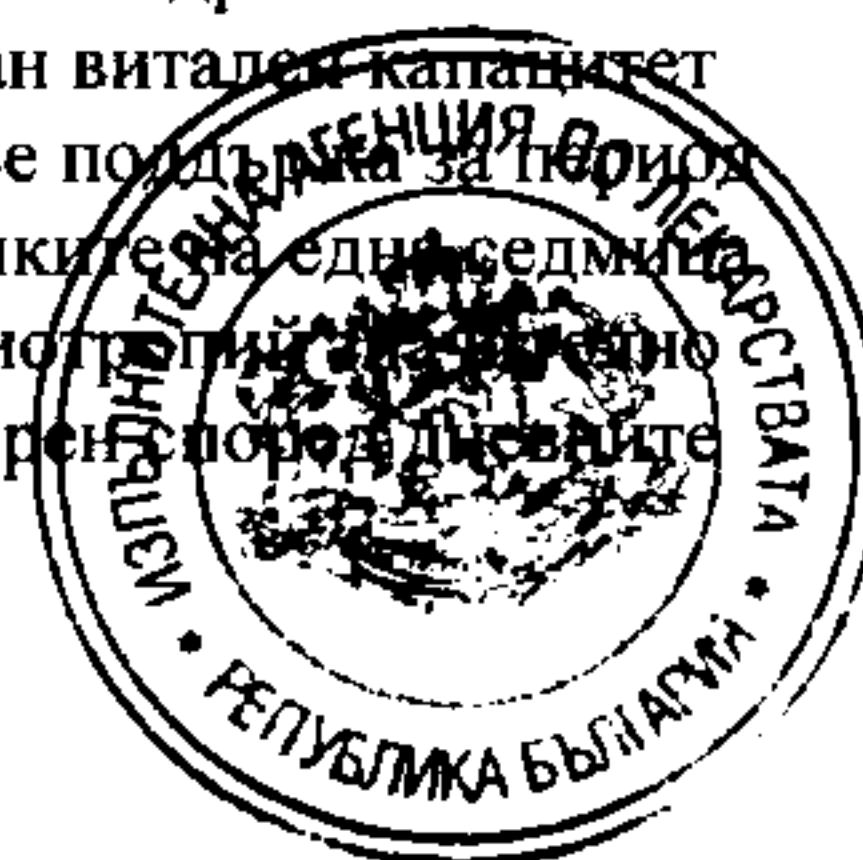
Електрофизиология: В посветено на QT интервала проучване, включващо 53 здрави доброволци, тиотропий в дози 18 микрограма и 54 микрограма (т.е. три пъти терапевтичната доза) в продължение на 12 дни не удължава значително QT интервала в електрокардиограмата.

Клинична ефикасност и безопасност

Програмата за клинично разработване включва четири едногодишни и две шестмесечни рандомизирани двойнослепи проучвания при 2 663 пациенти (1 308 са получавали тиотропий). Едногодишната програма се е състояла от две плацебо-контролирани изпитвания и две изпитвания с активна контрола (ипратропий). И двете шестмесечни проучвания са били контролирани със салметерол и плацебо. Тези проучвания са включвали показатели на белодробната функция и общото здравословно състояние по отношение на диспнеята, обострянията и свързаното със здравето качество на живот.

Белодробна функция

Тиотропий, приложен веднъж дневно, води до значително подобрене на белодробната функция (форсиран експираторен обем за една секунда (FEO_1) и форсиран витален капацитет (ФВК)) в рамките на 30 минути след приложение на първата доза, което се поддържа за период от 24 часа. Фармакодинамичното стационарно състояние се достига в рамките на една седмица, като в повечето случаи бронходилатацията е наблюдавана до третия ден. Тиотропий значително подобрява сутрешния и вечерния ВЕД (върхов експираторен дебит), измерен според диспнеята



показатели на пациента. Бронходилататорният ефект на тиотропий се е поддържал през целия едногодишен период на приложение без доказателства за развитие на толеранс.

Рандомизирано плацебо-контролирано клинично проучване при 105 пациенти с ХОББ показва, че бронходилатацията се поддържа през 24-часовия интервал на дозиране в сравнение с плацебо независимо дали лекарството е приложено сутрин или вечер.

Клинични изпитвания (до 12 месеца)

Диспнея, капацитет при физическо натоварване

Тиотропий значително подобрява диспнеята (оценена според Индекса за транзиторна диспнея). Това подобрение се е поддържало през целия период на лечение.

Влиянието на подобрението на диспнеята върху капацитета при физическо натоварване е изследвано в две рандомизирани двойнослепи плацебо-контролирани изпитвания при 433 пациенти с умерена до тежка ХОББ. В тези изпитвания лечението с тиотропий в продължение на шест седмици значително подобрява ограниченото от симптомите на заболяването време на издръжливост при физическо натоварване при велоергометрия при 75% от максималния работен капацитет с 19,7 % (изпитване А) и 28,3% (изпитване Б) в сравнение с плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето

В 9-месечно рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано клинично изпитване при 492 пациенти тиотропий подобрява качеството на живот, свързано със здравето, определено въз основа на общия резултат според Респираторния въпросник на университета St. George (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ). Делът на пациентите, лекувани с тиотропий, които са постигнали значително подобрение в резултата според SGRQ (т.е. > 4 единици), е по-висок с 10,9 % в сравнение с плацебо (59,1 % в групата, получаваща тиотропий, спрямо 48,2 % в групата на плацебо ($p = 0,029$)). Средната разлика между групите е 4,19 единици ($p = 0,001$; доверителен интервал: 1,69 – 6,68). Подобренията на субскалите на резултата според SGRQ са 8,19 единици за „симптоми“, 3,91 единици за „активност“ и 3,61 единици за „влияние върху всекидневния живот“. Подобренията във всички тези отделни подскали са статистически значими.

Екзацербации на ХОББ

В рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано изпитване при 1 829 пациенти с умерена до много тежка ХОББ тиотропий статистически значимо намалява дела на пациентите, изпитващи екзацербации на ХОББ (32,2 % до 27,8 %) и статистически значимо намалява броя на екзацербациите с 19 % (1,05 на 0,85 събития на пациенто-година на експозиция). В допълнение 7,0 % от пациентите в групата на тиотропий и 9,5 % от пациентите в групата на плацебо са хоспитализирани поради екзацербация на ХОББ ($p = 0,056$). Броят на хоспитализациите поради ХОББ се е понижил с 30 % (0,25 до 0,18 събития на пациенто-година на експозиция).

Едногодишно рандомизирано двойносляпо двойнозаслепено паралелно-групово изпитване е сравнило ефекта от лечението с 18 микрограма тиотропий веднъж дневно с този при приложение на 50 микрограма салметерол HFA pMDI два пъти дневно върху честотата на умерено тежки и тежки екзацербации при 7 376 пациенти с ХОББ и анамнеза за екзацербации през изминалата година.

Таблица 1: Обобщение на крайните точки по отношение на екзацербациите



Крайна точка	Тиотропий 18 микрограма (прах за инхалация) N = 3 707	Салметерол 50 микрограма HFA pMDI N = 3 669	Съотношение [95%-ен доверителен интервал]	p - стойност
Време (в дни) до първата екзацербация ¹	187	145	0,83 [0,77; 0,90]	< 0,001
Време до първата тежка (водеща до хоспитализация) екзацербация ²	-	-	0,72 [0,61; 0,85]	< 0,001
Пациенти с ≥ 1 екзацербация, брой (%) ³	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 [0,85; 0,95]	< 0,001
Пациенти с ≥ 1 тежка (водеща до хоспитализация) екзацербация, брой (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 [0,66; 0,89]	< 0,001

¹ Времето (в дни) се отнася за първия квантил от пациенти. Анализ на времето до настъпване на събитието е проведен, като е използван регресионен модел на Сох за пропорционалност на риска с (сборен) център и лечение като ковариати; съотношението се отнася за коефициента на риска.

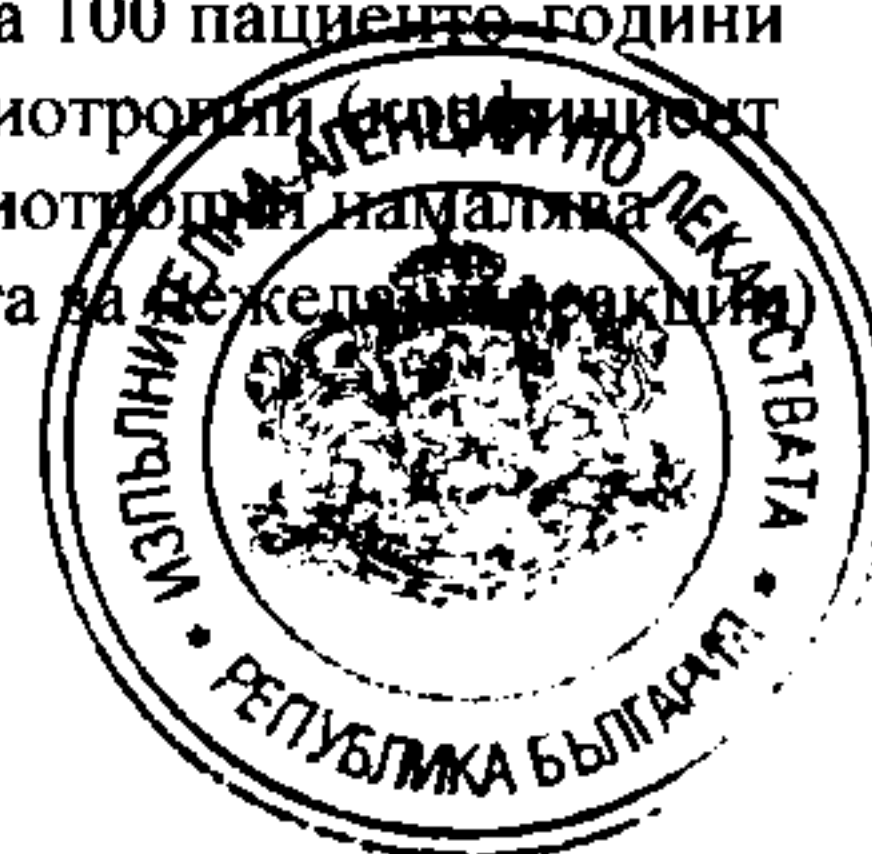
² Анализ на времето до настъпване на събитието е проведен, като е използван регресионен модел на Сох за пропорционалност на риска с (сборен) център и лечение като ковариати; съотношението се отнася за коефициента на риска. Времето (в дни) за първия квантил от пациентите не може да бъде изчислено, защото делът на пациентите с остра екзацербация е твърде нисък.

³ Броят пациенти, при които е настъпило събитието, е анализиран чрез тест на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран от сборен център; съотношението се отнася за коефициента на риска.

В сравнение със салметерол тиотропий увеличава времето до настъпване на първа екзацербация (187 дни спрямо 145 дни), като намалява риска със 17 % (коефициент на риска 0,83; 95%-ен доверителен интервал (CI, confidence interval) [0,77; 0,90]; $p < 0,001$). Тиотропий също така увеличава времето до първата тежка (водеща до хоспитализация) екзацербация (коефициент на риска 0,72; 95% CI [0,61; 0,85]; $p < 0,001$).

Дългосрочни клинични изпитвания (повече от 1 година, до 4 години)

В едно четиригодишно рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано клинично изпитване при 5 993 рандомизирани пациенти (3 006, получаващи плацебо, и 2 987, получаващи тиотропий) подобрението във ФЕО₁ в резултат от приема на тиотропий в сравнение с плацебо остава постоянно в продължение на 4 години. По-голям дял от пациентите са завършили ≥ 45 месеца на лечение в групата на тиотропий в сравнение с групата на плацебо (63,8 % спрямо 55,4 %, $p < 0,001$). Годишният процент на понижаване на ФЕО₁ в сравнение с плацебо е бил подобен при тиотропий и плацебо. По време на лечението е наблюдавано понижаване на риска от смърт с 16 %. Процентът на смъртността е 4,79 на 100 пациенто-години в групата на плацебо спрямо 4,10 на 100 пациенто-години в групата на тиотропий (коефициент на риска (тиотропий/плацебо) = 0,84, 95% CI [0,73; 0,97]). Лечението с тиотропий намалява риска от дихателна недостатъчност (както е отбелязано чрез съобщенията за тежки нежелателни реакции).



с 19 % (2,09 спрямо 1,68 случая на 100 пациенто-години, относителен риск (тиотропий/плацебо) = 0,81, 95% CI [0,65; 0,999]).

Активно-контролирано проучване с тиотропий

Проведено е дългосрочно обширно рандомизирано двойносляпо активно-контролирано проучване с период на наблюдение до 3 години, за да се сравни ефикасността и безопасността на тиотропий прах за инхалация и тиотропий разтвор за инхалация (5 694 пациенти са получавали тиотропий прах за инхалация; 5 711 пациенти са получавали тиотропий разтвор за инхалация). Първичните крайни точки са време до настъпване на първа екзацербация на ХОББ, време до настъпване на смърт поради каквато и да е причина и в едно подпроучване (906 пациенти) най-нисък ФЕО₁ (преди прилагане на дозата).

Времето до настъпване на първа екзацербация на ХОББ е числено сходно по време на проучването с тиотропий прах за инхалация и тиотропий разтвор за инхалация (коefficient на риска (тиотропий прах за инхалация/тиотропий разтвор за инхалация) 1,02 с 95% CI [0,97; 1,08]). Медианната стойност на броя дни до настъпване на първа екзацербация на ХОББ е 719 дни за тиотропий прах за инхалация и 756 дни за тиотропий разтвор за инхалация.

Бронходилататорният ефект на тиотропий прах за инхалация се е запазил в продължение на над 120 седмици и е бил сходен с този на тиотропий разтвор за инхалация. Средната разлика на най-ниския ФЕО₁ за тиотропий прах за инхалация спрямо тиотропий разтвор за инхалация е 0,010 l (95% CI [0,018; 0,038 l]).

В проучването след издаване на разрешението за употреба TIOSPIR, сравняващо тиотропий разтвор за инхалация и тиотропий прах за инхалация, смъртността поради каквато и да е причина, включително и проследяването на жизнения статус, е била сходна по време на проучването с тиотропий прах за инхалация и тиотропий разтвор за инхалация (коefficient на риска (тиотропий прах за инхалация/тиотропий разтвор за инхалация) 1,04 с 95% CI [0,91; 1,19]).

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Общо въведение

Тиотропий е ахирално четвъртично амониево съединение и е слабо разтворим във вода. Тиотропий се прилага чрез инхалация на сух прах. Обикновено чрез инхалаторния път на приложение по-голямата част от доставената доза се разпределя в стомашно-чревния тракт и в по-малка степен в прицелния орган, който е белия дроб. Повечето от фармакокинетичните данни, описани по-долу, са получени при приложение на дози, по-високи от препоръчителните за лечение.

Общи характеристики на активното вещество след приложение на лекарствения продукт

Абсорбция

След инхалация на сух прах от млади здрави доброволци абсолютната бионаличност е 50%. Предполага, че фракцията, достигаща до белите дробове, е с висока бионаличност. Пероралният разтвор на тиотропий има абсолютна бионаличност от 2-3 %. Максималната плазматична концентрация на тиотропий се достига 5-7 минути след инхалация.



В стационарно състояние пиковите плазмени концентрации на тиотропий при пациенти с ХОББ са 12,9 pg/ml и се понижават бързо, следвайки многокомпартиментен модел. При достигане на стационарно състояние най-ниските плазмени концентрации са 1,71 pg/ml. Системната експозиция след инхалиране на тиотропий прах за инхалация е сходна с тази след приложение на тиотропий като разтвор за инхалация.

Разпределение

Тиотропий се свързва с плазмените протеини в 72% и има обем на разпределение от 32 l/kg. Концентрацията в белия дроб не е известна, но начинът на приложение предполага достигането на значително по-високи концентрации в белия дроб. Проучванията при плъхове показват, че тиотропий не преминава кръвно-мозъчната бариера в значителна степен.

Биотрансформация

Степента на биотрансформация е малка. Това се доказва от отделянето в урината на 74% непроменено вещество след интравенозно приложение при млади здрави доброволци. Естерът тиотропий неензимно се разпада до алкохол (N-метилскопин) и киселинна част (дитиенгликолова киселина), които са неактивни по отношение на мускариновите рецептори. *In vitro* изпитвания с човешки чернодробни микrozоми и човешки хепатоцити предполагат, че малка част от лекарството (< 20 % от дозата след интравенозно приложение) се метаболизира чрез зависимо от цитохром P450 (CYP) окисление и последващо конюгиране с глутатион до множество метаболити от Фаза II на метаболизма.

In vitro проучванията с чернодробни микrozоми доказват, че ензимният път може да се инхибира от инхибитори на CYP 2D6 (и 3A4), хинидин, кетоконазол и гестоден. Следователно CYP 2D6 и 3A4 са включени в метаболитния път, отговорен за елиминиране на по-малка част от дозата. Дори и в концентрации, които са над терапевтичните, тиотропий не инхибира CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A в човешки чернодробни микrozоми.

Елиминиране

Ефективният полуживот на тиотропий е в диапазона между 27-45 часа при пациенти с ХОББ. Общият клирънс е 880 ml/min след интравенозно приложение при млади здрави доброволци. Интравенозно приложеният тиотропий се елиминира главно непроменен чрез урината (74 %). След инхалация на сух прах при пациенти с ХОББ в стационарно състояние екскрецията чрез урината е 7 % (1,3 микрограма) непроменено лекарство за 24 часа, като остатъкът е основно неабсорбираното лекарство в червата, което се елиминира чрез изпражненията. Бъбречният клирънс на тиотропий надхвърля креатининовия клирънс, което показва секреция в урината. При пациенти с ХОББ след многократни инхалации веднъж дневно фармакокинетично стационарно състояние се достига на ден 7 без кумулиране след това.

Линейност/нелинейност

Тиотропий има линейна фармакокинетика в терапевтичния диапазон без значение от лекарствената форма.

Специални популации

Старческа възраст: Както се очаква при всички лекарства, които се екскретират предимно чрез бъбреците, напредването на възрастта е свързано с понижаване на бъбречния клирънс на тиотропий (365 ml/min при пациенти с ХОББ на възраст < 65 години до 271 ml/min при пациенти с ХОББ на възраст ≥ 65 години). Това не води до съответно повишение на стойностите на AUC_{0-6, ss} или C_{max, ss}.

Бъбречно увреждане: След инхалационно приложение на тиотропий веднъж дневно при пациенти с ХОББ до достигане на стационарно състояние, леката степен на бъбречно



увреждане (CL_{CR} 50-80 ml/min) води до леко повишение на $AUC_{0-6, ss}$ (между 1,8-30% по-висока) и сходни стойности на $C_{max, ss}$ в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция ($CL_{CR} > 80$ ml/min).

При пациенти с ХОББ с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане ($CL_{CR} < 50$ ml/min) интравенозното приложение на тиотропий води до удвояване на общата експозиция (82% по-висока AUC_{0-4h} и 52% по-висока C_{max}) в сравнение с пациенти с ХОББ с нормална бъбречна функция, което е потвърдено и от плазмените концентрации след инхалация на сух прах.

Чернодробно увреждане: Не се очаква чернодробната недостатъчност да повлиява значимо фармакокинетиката на тиотропий. Тиотропий се отстранява главно чрез елиминиране през бъбреците (74 % при млади здрави доброволци) и просто неензимно естерно разпадане до фармакологично неактивни продукти.

Пациенти с ХОББ от японски произход: В кръстосано сравнително изпитване средната пикова плазмена концентрация на тиотропий 10 минути след прилагане на дозата в стационарно състояние е с 20 % до 70 % по-висока при пациентите с ХОББ от японски произход в сравнение с пациентите от европейската раса след инхалация на тиотропий, но няма сигнали за повишена смъртност или сърдечен риск при пациентите от японски произход в сравнение с пациентите от европейската раса. Няма налични достатъчно данни за други етноси или раси.

Педиатрична популация: Вижте точка 4.2.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Липсва директна връзка между фармакокинетиката и фармакодинамиката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Много от ефектите, наблюдавани в конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и проучвания за репродуктивна токсичност могат да бъдат обяснени с антихолинергичните свойства на тиотропий. Обикновено при животни се наблюдава намален прием на храна, намалено наддаване на тегло, сухота в устата и носа, намалена слъзна и слюнна секреция, мидриаза и повишена сърдечна честота. Други значими ефекти, наблюдавани в проучванията за токсичност при многократно прилагане, са: слабо дразнене на дихателните пътища при плъхове и мишки, което се проявява като ринит и епителни промени в носната кухина и ларинкса, простатит, придружен с белтъчни натрупвания, и литиаза в пикочния мехур при плъхове.

Вредните ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие могат да се наблюдават само при токсични за майката дози. Тиотропий не е тератогенен при плъхове и зайци. В общо проучване за репродуктивните способности и фертилитета при плъхове не е имало признаци на каквито и да е нежелани реакции по отношение на фертилитета или възпроизводителната способност при лекуваните родители или в тяхното поколение при каквито и да е дози.

Респираторните (дразнене) и урогенитални (простатит) промени, както и репродуктивната токсичност, са наблюдавани при локални или системни експозиции повече от 5 пъти над терапевтичната експозиция. Проучванията за генотоксичност и канцерогенен потенциал не показват особен риск за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Лактоза монохидрат (Lactohale 200)
Лактоза монохидрат (Lactohale 300)

Твърда желатинова капсула:
Желатин
Вода
Полиетиленгликол 4000
Титанов диоксид
Жълт железен оксид
FD&C Синьо 1/Брилянтно синьо FCF

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Термично запечатан блистер от алуминий/алуминий, който съдържа 5 или 10 капсули.

Устройството Vertical-Haler е инхалатор за прилагане на единична доза, направен от акрилонитрил-бутадиен-стирен (acrylonitrile butadiene styrene, ABS) пластмаса и неръждаема стомана. Материалите, които влизат в директен контакт с лекарствения продукт по време на инхалация, са: неръждаема стомана 304 (иглите, които пробождаат капсулата), акрилонитрил-бутадиен-стирен (образува мундщука, през който лекарството се отделя, и капсулното отделение).

Видове опаковки и устройства, които се предлагат:

Устройство Vertical-Haler и 10, 15, 30, 60, 90 и 5 x 60 капсули
Две устройства Vertical-Haler и 60 капсули
Три устройства Vertical-Haler и 90 капсули

30, 60 и 90 капсули без устройство Vertical-Haler
5 x 30 капсули без устройство Vertical-Haler

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер: 20230169

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

Дата на първо разрешаване: 25.09.2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2024

