

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бралтус 10 микрограма на доставена доза прах за инхалация, твърда капсула
Braltus 10 micrograms per delivered dose inhalation powder, hard capsule

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 16 микрограма тиотропиев бромид (*tiotropium bromide*), еквивалентни на 13 микрограма тиотропиум (*tiotropium*).

Доставената доза (дозата, която излиза от мундшука на инхалатора Zonda) е 10 микрограма тиотропиум на капсула.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка капсула съдържа 18 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, твърда капсула

Безцветни и прозрачни капсули размер 3, съдържащи бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бралтус 10 микрограма е показан за поддържащо бронходилаторно лечение за облекчаване на симптомите при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

Бралтус 10 микрограма е показан за употреба при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Път на приложение: Инхалаторно приложение.

Препоръчителна доза

Възрастни на 18 и повече години:

Инхалация на съдържанието на една капсула един път дневно с инхалатора Zonda.

Инхалацията трябва да се прави по едно и също време всеки ден.

Препоръчителната доза не трябва да се надвишава.

Доставената доза на единична капсула (10 микрограма) е достатъчна и е стандартна доза за лечение с Бралтус 10 микрограма.

Бралтус 10 микрограма са капсули само за инхалация; капсулите не трябва да се поглъщат.

Бралтус 10 микрограма капсули трябва да се инхалират само с инхалатор Zonda.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2016.02.52
Разрешение №	B6/MKMK-53888
Одобрение №	25.03.2021



Специални популации

Пациенти в старческа възраст могат да използват тиотропиев бромид в препоръчителната доза. Пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс >50 ml/min) могат да използват тиотропиев бромид в препоръчителната доза. За пациенти с умерено до тежко увреждане (креатининов клирънс ≥ 50 ml/min) вижте точка 4.4 и точка 5.2. Пациенти с чернодробно увреждане могат да използват тиотропиев бромид в препоръчителната доза (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Бралтус 10 микрограма не трябва да се използва при деца или юноши под 18-годишна възраст. Безопасността и ефикасността не са установени. Липсват данни. Няма съответно приложение на тиотропиев бромид в педиатричната популация за показанието ХОББ.

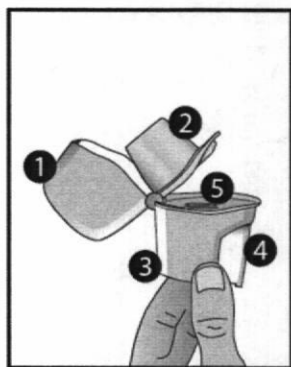
Безопасността и ефикасността на тиотропиев бромид при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение/инструкции за употреба и работа

За да се осигури правилно приложение на лекарствения продукт, пациентът трябва да бъде обучен как да използва инхалатора от лекуващия лекар или от други медицински специалисти.

Инхалаторът Zonda е специално направен за Бралтус 10 микрограма капсули; пациентите не трябва да го използват за употреба на други лекарства. Бралтус 10 микрограма капсули трябва да се инхалират само с инхалатор Zonda. Пациентите не трябва да използват други инхалатори за прием на Бралтус 10 микрограма капсули. Пациентът трябва да бъде посъветван внимателно да спазва инструкциите за употреба в листовката за пациента. Пациентът трябва да бъде осведомен за допълнителните изображения от вътрешната страна на капака на кутията, които показват правилното поставяне на капсулата в инхалатора. **За да се избегне риска от задавяне/задушаване, инструктирайте пациента НИКОГА да НЕ поставя капсула директно в мундшука.**

Инхалаторът Zonda трябва да се използва само с предоставената бутилка с капсули, която ще бъде поставена или в една и съща кутия с инхалатора, или в отделна кутия, която ще е в комплект с кутията с инхалатора. Инхалаторът да не се използва повторно с друга бутилка с капсули. Изхвърлете инхалатора Zonda след 30 приложения (15 приложения, ако се използва заедно с бутилка с 15 капсули).



1. Покривна капачка
2. Мундшук
3. Основа
4. Бутон за пробиване
5. Основна камера



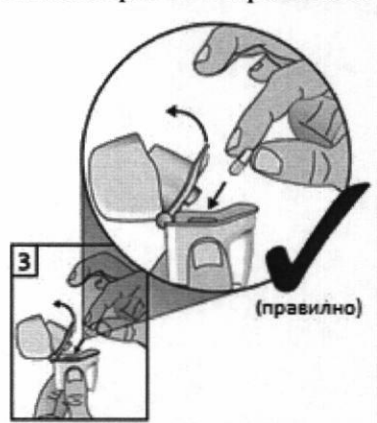
1. Изтеглете покривната капачка нагоре.



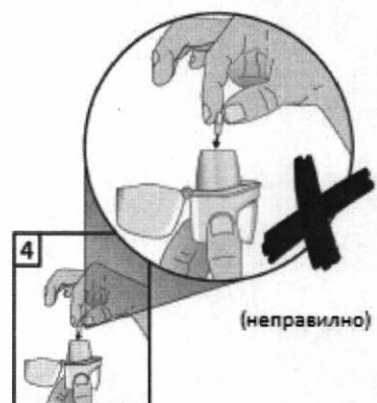
2. Дръжте здраво основата на инхалатора и отворете мундщука, като го издърпате нагоре, в посока на стрелката, за да го отворите.



3. Извадете една капсула Бралтус 10 микрограма от бутилката непосредствено преди употреба и затворете плътно бутилката. Поставете една капсула в основната камера в основата на инхалатора. **Не** съхранявайте капсулата в инхалатора Zonda.



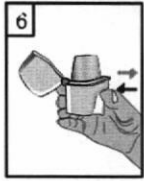
4. За да се избегне рискът от задавяне/задушаване, **НИКОГА** не поставяйте капсулата директно в мундщука.



5. Затворете мундщука докато се чуе щракване, като оставите покривната капачка отворена.



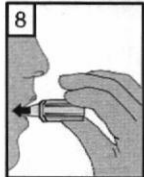
6. Дръжте инхалатора с мундшука нагоре и натиснете бутона за пробиване до край веднъж. Освободете бутона. Така капсулата ще се пробие и ще позволи лекарството да се освободи, когато пациентът вдиша.



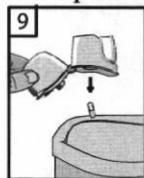
7. Издишайте дълбоко. Важно е винаги да правите това встрани от мундшука. Винаги избягвайте да дишате в мундшука.



8. Поставете мундшука в устата си и дръжте главата си в изправено положение. Стиснете устните си около мундшука и вдишайте бавно и дълбоко, така че да чувате или усетите вибрирането на капсулата в основната камера. Задръжте дишането си колкото можете, като в същото време извадите инхалатора от устата си. След това дишайте нормално. Повторете стъпки 7 и 8, за да изпразните напълно капсулата.



9. След употреба отворете мундшука отново и извадете празната капсула. Затворете мундшука и покривната капачка и приберете инхалатора Zonda.



Бралтус 10 микрограма капсули съдържат само малко количество прах, така че капсулата се пълни само частично.

Ако е необходимо, след употреба пациентът може да избърше мундшука на инхалатора Zonda със суха кърпа.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество тиотропиев бромид, атропин или неговите производни, например ипратропиум или окстропиум или към помощните вещества, изброени в точка 6.1, включително лактоза монохидрат, която съдържа млечен протеин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тиотропиев бромид представлява бронходилататор за поддържащо лечение прилаган веднъж дневно и поради тази причина не трябва да се използва за начално лечение на остър пристъп на бронхоспазм, т.е. спешна терапия.



Възможна е появата на реакции на свръхчувствителност от бърз тип след приложение на тиотропиев бромид.

Поради неговата антихолинергична активност, тиотропиев бромид трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с тесногълна глаукома, хиперплазия на простатната жлеза или обструкция на шийката на пикочния мехур (вж. точка 4.8).

Както при всяка инхалаторна терапия, веднага след приложение може да се развие парадоксален бронхоспазъм, с незабавно повишаване на хриповете или задуха. Парадоксалният бронхоспазъм се повлиява от бронходилататор с бързо действие и трябва да се лекува незабавно. Бралтус 10 микрограма трябва да се прекрати незабавно, като се оцени състоянието на пациента и при необходимост да се започне алтернативно лечение.

Тиотропиум трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с прекаран инфаркт преди по-малко от 6 месеца, нестабилна или животозастрашаваща сърдечна аритмия, налагаща интервенция, или промяна на лечението с лекарства през последната година, както и хоспитализация за сърдечна недостатъчност (клас III или IV по NYHA) през последната година. Такива пациенти са били изключени от клиничните изпитвания, 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), тиотропиев 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 предупредени да внимават прахът да не попадне в очите им. Те трябва да бъдат предупредени, че това може да доведе до влошаване или обостряне на тесногълна глаукома, болка или дискомфорт в 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 тиотропиев 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 в дългосрочен период може да бъде асоциирана със зъбни кариеси.

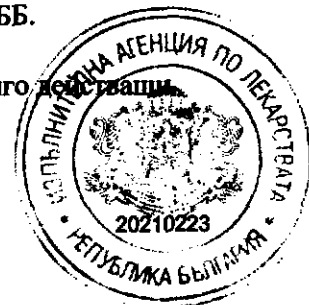
Тиотропиев бромид не трябва да се прилага повече от веднъж дневно (вж. точка 4.9).

Всяка капсула съдържа 18 mg лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Помощното вещество лактоза може да съдържа следи от млечни протеини, което да стане причина за реакция при хора с тежка свръхчувствителност или алергия към млечен протеин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки, че не са провеждани официални клинични проучвания относно лекарствените взаимодействия, тиотропиев бромид, прах за инхалация, 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, често прилагани при лечението на ХОББ.

Не е установена промяна на експозицията на тиотропиум при употреба на дълго действащи β_2 -агонисти (ДДБА) или инхалаторни кортикостероиди (ИКС).



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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Липсват клинични данни за фертилитета при тиотропиум. Неклинично проучване проведено с тиотропиум не е показало никакви нежелани лекарствени реакции върху фертилитета (вж. точка 5.3).

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 репродуктивната токсичност при дози от клинично значение (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка се препоръчва употребата на Бралтус 10 микрограма да се избягва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали тиотропиев бромид се екскретира в майчиното мляко при хора. Въпреки проведените проучвания при гризачи, които показват, че малко количество тиотропиев бромид се екскретира в кърмата, употребата на тиотропиев бромид не се препоръчва в периода на кърмене. Тиотропиев бромид е вещество с продължително действие. Когато се взема решение за продължаване/прекратяване на кърменето или продължаване/прекратяване на лечение с Бралтус 10 микрограма, трябва да се вземе под внимание очакваната полза от кърменето за детето, а за майката, ползата от лечението с Бралтус 10 микрограма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания за 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

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

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 тиотропиев бромид), наблюдавани в групата, лекувана с тиотропиум (9 647 пациенти) в 28 обединени плацебо-контролирани клинични изпитвания с период на лечение, вариращ от четири седмици до четири години.

Честотата е определена съгласно следната конвенция:

Много чести ($\leq 1/10$), чести ($\leq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\leq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\leq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас/MedDRA предпочитан термин	Честота
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u> Дехидратация	С неизвестна честота



<u>Нарушения на нервната система</u> Замаяност Главоболие Нарушения на вкуса Безсъние	Нечести Нечести Нечести Редки
<u>Нарушения на окото</u> Замъглено виждане Глаукома Повишено вътреочно налягане	Нечести Редки Редки
<u>Сърдечни нарушения</u> Предсърдно мъждене Супервентрикуларна тахикардия Тахикардия Палпитации	Нечести Редки Редки Редки
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u> Фарингит Дисфония Кашлица Бронхоспазъм Епистаксис Ларингит Синузит	Нечести Нечести Нечести Редки Редки Редки Редки
<u>Стомашно-чревни нарушения</u> Сухота в устата Гастроезофагеална рефлуксна болест Констипация Орофарингеална кандидоза Интестинална обструкция, включително паралитичен илеус Гингивит Глосит Дисфагия Стоматит Гадене Зъбен кариес	Чести Нечести Нечести Нечести Редки Редки Редки Редки Редки Редки Редки С неизвестна честота
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан, нарушения на имунната система</u> Обрив Уртикария Пруритус Свръхчувствителност (включително реакции от бърз тип) Ангиедем Анафилактична реакция Кожна инфекция, кожна язва Суха кожа	Нечести Редки Редки Редки Редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u> Подуване на ставите	С неизвестна честота
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u> Дизурия Задържане на урина Инфекция на уринарния тракт	Нечести Нечести Редки



Алергични реакции

Помощното вещество лактоза може да съдържа следи от млечни протеини, което да стане причина за реакция при хора с тежка свръхчувствителност или алергия към млечен протеин.

Тиотропиев бромид трябва незабавно да се преустанови, ако се развие реакция на свръхчувствителност, след което пациентът да бъде лекуван по обичайния начин.

Парадоксален бронхоспазъм

Както при всяка инхалационна терапия, може да се развие парадоксален бронхоспазъм веднага след дозиране, с поява на хрипове или задух. Парадоксалният бронхоспазъм се повлиява от бронходилататор с бързо действие и трябва да се лекува незабавно. Бралтус 10 трябва да се прекрати незабавно, като се оцени състоянието на пациента и при необходимост да се започне алтернативно лечение.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

В контролирани клинични проучвания често наблюдаваните нежелани реакции са антихолинергични нежелани лекарствени реакции, като сухота в устата, които възникват при приблизително 4% от пациентите.

В 28 клинични изпитвания сухотата в устата води до прекъсване на лечението при 18 от 9 647 пациенти, лекувани с тиотропиум (0,2%).

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

Други специални популации

Възможна е повишена поява на антихолинергични нежелани реакции с напредването 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 чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозвиране

Високи дози тиотропиев 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 до 340 микрограма тиотропиев бромид. В допълнение, не са наблюдавани значими нежелани лекарствени реакции, освен пресъхване на устата, след 7-дневно приложение на 170 микрограма тиотропиев бромид, веднъж дневно, при здрави доброволци. В мултидозово проучване, при пациенти, страдащи от ХОББ, след приложение на максимална дневна доза 43 микрограма тиотропиев бромид за четири седмици, не са наблюдавани нежелани ефекти.

Поради слабата перорална бионаличност на тиотропиев бромид, вероятността от остра интоксикация след перорален прием на капсулите е малко вероятна.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, за инхалаторно приложение, антихолинергични средства
АТС код: R03B B04

Механизъм на действие

Тиотропиев бромид представлява продължително-действащ, специфичен антимускаринов агент, наричан в клиничната медицина „антихолинергичен агент“. Посредством свързване с мускариновите рецептори на бронхиалната гладка мускулатура, тиотропиев бромид инхибира холинергичните (бронхоконстриктивните) ефекти на ацетилхолина, освободен от парасимпатиковите нервни окончания. Притежава сходен афинитет към подтиповете мускаринови рецептори, M₁ до M₅. В дихателните пътища, тиотропиевият бромид конкурентно и обратимо антагонизира M₃-рецепторите, което води до релаксация. Ефектът е дозозависим и продължителността му е повече от 24 часа. Продължителността на ефекта вероятно се дължи на бавната дисоциация от M₃-рецепторите, показвайки значително по-дълъг полуживот на дисоциация от наблюдавания при ипратропиум. Като N-четвъртичен антихолинергичен агент, тиотропиум бромид е локално (бронхо-) селективен след инхалационно приложение, като демонстрира приемливи терапевтични граници, преди проявата на системни антихолинергични ефекти.

Фармакодинамични ефекти

Бронходилатацията след инхалационно приложение на тиотропиев бромид е главно с локално-специфичен ефект, а не със системен. Дисоциацията от M₂-рецепторите е по-бърза отколкото от M₃, което при функционални *in vitro* проучвания, разкри (кинетично контролирана) рецепторна субтипна селективност на M₃ спрямо M₂. Високата ефективност и бавната дисоциация са в основата на клиничното съотношение между значителна и дълготрайна бронходилатация при пациенти с ХОББ.

Електрофизиология на сърцето

Електрофизиология: В едно QT проучване, включващо 53 здрави доброволци, тиотропиум 18 микрограма и 54 микрограма (т.е. три пъти терапевтичната доза) в продължение на 12 дни не удължава значимо QT интервалите на ЕКГ.

Клинична ефикасност и безопасност

Програмата за клинично разработване включва четири едногодишни и две шестмесечни рандомизирани, двойно-слепи проучвания с 2 663 пациенти (1 308 от тях лекувани с тиотропиев бромид). Едногодишната програма се състои от две плацебо-контролирани и две активно контролирани проучвания „с ипратропиум“. Всяко от двете шестмесечни проучвания са салметерол- и плацебо-контролирани. Проучванията включват белодробна функция и оценка на състоянието на диспнея, епизоди на обостряне и качеството на живот.

Белодробна функция

Приложението на тиотропиев бромид веднъж дневно, води до значително подобрене на белодробната функция (форсиран експираторен обем за 1 секунда, ФЕО₁ и форсиран витален капацитет, ФВК) до 30 минути след приложението на първата доза и действието продължава 24 часа. Фармакодинамично равновесно състояние е постигнато за една седмица, като бронходилатация в повечето случаи, е наблюдавана до третия ден. Тиотропиев бромид значително подобрява ВЕД (върхов експираторен дебит) на сутринта и вечерта, измерен според дневните показатели на пациента. Бронходилатиращият ефект на тиотропиев бромид е поддържан през целия едногодишен период на приложение, без признаци на толерантност.

Рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 105 пациенти с ХОББ, показва, че бронходилатацията се поддържа през 24-часовия интервал на дозиране, сравнено с плацебо, независимо дали тиотропиев бромид е приложен сутринта или вечерта.



Клинични изпитвания (до 12 месеца)

Диспнея, праг на натоварване

Тиотропиев бромид значително подобрява състоянието на диспнея (оценено по Transition Dyspnea Index). Подобреното се поддържа през целия период на лечение.

В две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания при 433 пациенти със средно тежка до тежка ХОББ е изследвано влиянието на подобрения състояние на диспнея върху прага на натоварване. В тези изпитвания лечението в продължение на шест седмици с тиотропиев бромид значително подобрява ограниченото от симптомите на заболяването, време на издръжливост на натоварване с 19,7% при велоергометрия със 75% от максималния работен капацитет (проучване А) и 28,3% (проучване В) в сравнение с плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето

В едно 9-месечно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване при 492 пациенти тиотропиев бромид подобрява здравословно-обусловеното качество на живот, което се определя чрез общия резултат по въпросника St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Съотношението на пациентите, лекувани с тиотропиев бромид, които постигат значително подобрене в общия резултат по SGRQ (т.е. > 4 единици) е с 10,9% по-високо в сравнение с плацебо (59,1% в групата на тиотропиев бромид 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). Подобренятията в разделите на оценката по SGRQ са 8,19 единици за „симптоми“, 3,91 единици за „активност“ и 3,61 единици за „ефект върху ежедневието“. Подобренieto за всеки от тези раздели поотделно е статистически значимо.

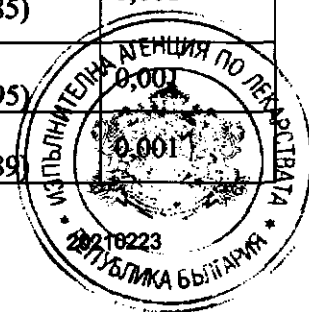
Обостряне на ХОББ

В едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване при 1 829 пациенти с умерена до тежка ХОББ, тиотропиев бромид статистически значимо намалява процента пациенти с обостряне на ХОББ (32,2% до 27,8%) и статистически значимо намалява броя на обострянията с 19% (1,05 до 0,85 събития на една пациентогодина на експозиция). Допълнително, 7,0% от пациентите от групата, приемаща тиотропиев бромид, и 9,5% от групата, приемаща плацебо, са хоспитализирани поради обостряне на ХОББ ($p=0,056$). Броят на хоспитализациите, дължащи се на ХОББ е намален с 30% (0,25 до 0,18 събития на една пациентогодина на експозиция).

Едно едногодишно, рандомизирано, двойно-сляпо, двойно-заслепено изпитване при паралелни групи сравнява ефекта от лечението с 18 микрограма тиотропиум веднъж дневно с този от 50 микрограма салметерол HFA рMDI два пъти дневно върху честотата на възникване на средно тежки и тежки обостряния при 7 376 пациенти с ХОББ и анамнеза за обостряния през предходната година.

Таблица 1: Резюме на крайните точки при обостряне

Крайна точка	Тиотропиум 18 микрограма прах за инхалация ⁴ N=3707	Салметерол 50 микрограма HFA рMDI N=3669	Съотношение (95% ДИ)	p-стойност
Време [дни] до първо обостряне ¹	187	145	0,83 (0,77-0,90)	0,001
Време до първо тежко (с хоспитализация) обостряне ²	-	-	0,72 (0,61-0,85)	0,001
Пациенти с ≤ 1 екзацербация, n (%) ³	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	0,001
Пациенти с ≤ 1 тежка (с хоспитализация)	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	0,001



екзацербация, n (%) ³				
----------------------------------	--	--	--	--

¹ Време [дни] касае 1-ви квартил пациенти. Анализът на времето до събитието е извършен чрез пропорционален рисков модел на Cox с (обединен) център и лечение като ковариат; съотношението касае коефициента на риска.

² Анализът на времето до събитието е извършен чрез пропорционален рисков модел на Cox с (обединен) център и лечение като ковариат; съотношението касае коефициента на риска. Време [дни] за първия квартил от пациенти не може да бъде изчислено, тъй като делът на пациенти с тежки обостряния е много малък.

³ Броят на пациентите със събитие е анализиран чрез Cochran-Mantel-Haenszel тест, стратифициран по обединен център; съотношението се отнася до коефициента на риска.

⁴ Тиотропиум 18 микрограма прах за инхалация доставя 10 микрограма тиотропиум.

В сравнение със салметерол, тиотропиев бромид увеличава времето до първото обостряне (187 дни спрямо 145 дни), със 17% понижение на риска (коефициент на риска, 0,83; 95% доверителен интервал [ДИ], 0,77 до 0,90; $P < 0,001$). Тиотропиев бромид също удължава времето до първото тежко (с хоспитализация) обостряне (коефициент на риска, 0,72; 95% CI, 0,61 до 0,85; $P < 0,001$).

Дългосрочни клинични проучвания (над 1 година, до 4 години)

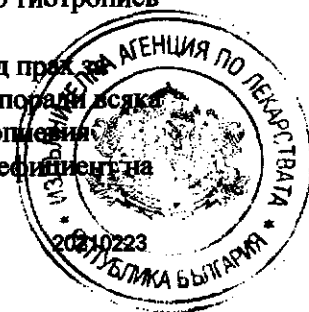
В 4-годишно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване на 5 993 рандомизирани пациенти (3 006 пациенти, приемащи плацебо и 2 987 пациенти, приемащи тиотропиев бромид), подобрението на ФЕО₁ в резултат на прилагане на тиотропиев бромид в сравнение с плацебо остава постоянно през 4-те години. По-голям процент пациенти от групата, приемала тиотропиев бромид, са завършили лечение > 45 месеца в сравнение с групата, приемала плацебо (63,8% спрямо 55,4%, $p < 0,001$). Годишният процент на понижаване на ФЕО₁ в сравнение с плацебо е сходен с този при тиотропиев бромид и плацебо. По време на лечението е наблюдавано 16% намаление на риска от смърт. Смъртността е 4,79 на 100 пациентогодини в групата, приемала плацебо, спрямо 4,10 на 100 пациентогодини в групата, приемала тиотропиум (коефициент на риска (тиотропиум/плацебо) = 0,84, 95% ДИ = 0,73, 0,97). Лечението с тиотропиум намалява риска от дихателна недостатъчност (както е отбелязано според съобщенията за нежелани реакции) с 19% (2,09 спрямо 1,68 случая на 100 пациентогодини, относителен риск (тиотропиум/плацебо) = 0,81, 95% ДИ = 0,65, 0,999).

Активно контролирано клинично проучване на тиотропиум

Проведено е дългосрочно, обширно, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване с период на проследяване до 3 години, за сравнение на ефикасността и безопасността на тиотропиев бромид прах за инхалация и тиотропиев бромид инхалатор с леко замъгляване (5 694 пациенти са приемали тиотропиев бромид прах за инхалация, 5 711 пациенти са приемали тиотропиев бромид инхалатор с леко замъгляване). Първичните крайни цели са били времето до първото обостряне на ХОББ, времето до смърт поради всички причини и в под-проучване (906 пациенти) най-нисък ФЕО₁ (преди прилагане на доза). Времето до първото обостряне на ХОББ е числено подобно при проучването с тиотропиев бромид прах за инхалация и тиотропиев бромид инхалатор с леко замъгляване (коефициент на риск (тиотропиев бромид прах за инхалация/тиотропиев бромид инхалатор с леко замъгляване) 1,02 с 95% ДИ от 0,97 до 1,08). Средният брой дни до първото обостряне на ХОББ е 719 дни за тиотропиев бромид прах за инхалация и 756 дни за тиотропиев бромид инхалатор с леко замъгляване.

Бронходилаторният ефект на тиотропиев бромид прах за инхалация продължава над 120 седмици и е сходен с този на тиотропиев бромид инхалатор с леко замъгляване. Средната разлика при сравнение на ФЕО₁ на тиотропиевия бромид прах за инхалация спрямо тиотропиев бромид инхалатор с леко замъгляване е била -0,010 l (95% ДИ -0,018 до 0,038 l).

В проучването в периода след пускане на пазара, сравняващо тиотропиевия бромид прах за инхалация спрямо тиотропиев бромид инхалатор с леко замъгляване, смъртността поради всяка причина, включително проследяване на жизнения статус, е била сходна при тиотропиевия бромид прах за инхалация и тиотропиев бромид инхалатор с леко замъгляване (коефициент на



риск тиотропиев бромид прах за инхалация/тиотропиев бромид инхалатор с леко замъгляване) 1,04 с 95% ДИ от 0,91 до 1,19).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата е отменила задължението за предоставяне на резултати от проучвания с тиотропиев бромид при всички подгрупи от педиатричната популация с ХОББ (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата при педиатрична популация).

5.2 Фармакокинетични свойства

Тиотропиев бромид представлява ахирално четвъртично амониево съединение, с умерена разтворимост във вода. Приложението на тиотропиев бромид е респираторно (прах за инхалация). Обикновено, посредством респираторния (инхалаторния) начин на приложение, по-голяма част от приложената доза се депозира в стомашно-чревния тракт и в по-малка степен в очаквания орган на белия дроб. Повечето от описаните по-долу фармакокинетични данни, са получени, използвайки дози, по-високи от препоръчителните за терапия.

Абсорбция

След инхалаторно приложение на тиотропиев бромид прах при млади, здрави доброволци, абсолютната бионаличност е 19,5%, което предполага, че фракцията, достигаща белите дробове, е с висока бионаличност. Пероралните разтвори на тиотропиум имат абсолютна бионаличност 2-3%. Максималните плазмени концентрации на тиотропиум са наблюдавани 5-7 минути след инхалаторно приложение.

При пациенти с ХОББ, при равновесно състояние, пиковите плазмените нива на тиотропиум са 12,9 pg/ml, и впоследствие намаляват бързо, следвайки многокомпартиментен модел. При равновесно състояние, осреднените плазмени концентрации са 1,71 pg/ml. Системната експозиция след инхалация на тиотропиев бромид прах за инхалация е сходна с тази на тиотропиев бромид инхалатор с леко замъгляване.

Разпределение

Тиотропиум се свързва 72% с плазмените протеини и показва обем на 32 l/kg. Не са известни локалните белодробни концентрации, но имайки предвид начина на приложение, могат да се очакват значителни концентрации в белия дроб. Проучванията при плъхове показват, че тиотропиев бромид 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. Тиотропиев бромид, представлява естер, не-ензимно разграден до алкохол (N-метилскопин) и киселинно съединение (дитиенилгликолова киселина), които не се свързват с мускариновите рецептори. *In-vitro* експерименти с човешки чернодробни микросоми и хепатоцити предполагат, че малка част от лекарственото средство (<20% от дозата след интравенозно приложение) се метаболизира от цитохром P450 независимо окисление и последваща глутатион конюгация до множество Фаза II-метаболити.

In-vitro проучвания с човешки чернодробни микросоми показват, че този ензимен път може да се инхибира от CYP450 2D6 (и 3A4) инхибитори, хинидин, кетоконазол и гестоден. Така CYP450 2D6 и 3A4 са включени в метаболитния път, отговорен за елиминирането на малка част от дозата. Тиотропиев бромид, дори и в концентрации над терапевтичните, не инхибира цитохром P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A в човешки чернодробни микросоми.

Елиминиране

Действителният полуживот на тиотропиум е между 27 и 45 часа при пациенти с ХОББ. Тоталният клирънс е 880 ml/min след интравенозно дозиране при млади здрави доброволци. Приложен интравенозно тиотропиум се екскретира главно непроменен с урината (74%). След респираторно приложение на прах за инхалация при пациенти с ХОББ в стабилно състояние,



уринната екскреция е 7% (1,3 микрограма) от непромененото лекарство след повече от 24 часа, а остатъкът, който не се абсорбира от червата, се елиминира с фекалиите. Бъбречният клирънс на тиотропиум надвишава креатининовия клирънс, което говори за отделяне в урината. След хронично инхалаторно приложение, веднъж дневно, от пациенти с ХОББ, фармакокинетично равновесно състояние е достигнато до 7-ия ден, без последващо кумулиране.

Линейност/нелинейност

Тиотропиум демонстрира линейна фармакокинетика в терапевтичната област независимо от лекарствената форма.

Специални популации пациенти

Пациенти в старческа възраст: Както при всички лекарствени продукти, които се екскретират предимно през бъбреците, напредналата възраст се явява причина за намаляване на бъбречния клирънс на тиотропиум (365 ml/min при пациенти с ХОББ на възраст под 65 години до 271 ml/min при пациенти с ХОББ, които са на възраст на и над 65 години). Това не води до съответно увеличение на стойностите на $AUC_{0-6,ss}$ или $C_{max,ss}$.

Бъбречно увреждане: 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 увреждане ($CL_{CR} <50$ ml/min), след интравенозно приложение на 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 потвърдено от плазмените концентрации след инхалаторно приложение на прах за инхалация.

Чернодробно увреждане: 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 неензимно естерно разцепване до фармакологично неактивни продукти.

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

Педиатрична популация: Вижте точка 4.2.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

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 и репродуктивна токсичност, могат да се обяснят с антихолинергичните свойства на тиотропиев бромид. Обикновено при животни са наблюдавани следните ефекти: намалена консумация на храна, намалено покачване на телло, сухота в устата и носа, намалена слъзна и слонна секреция, мидриаза и повишена сърдечна честота. Други наблюдавани важни промени 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.



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. Тиотропиев бромид не показва токсичност при плъхове и зайци. В основното изпитване за репродуктивност и фертилитет при плъхове, не са открити признаци за никакви нежелани ефекти върху фертилитета или способността за възпроизвеждане на третираните родители или тяхното потомство, независимо от прилаганите дози.

Респираторните (дразнене) и урогениталните (простатит) промени, както и репродуктивната токсичност, са наблюдавани при локално и 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

Лактоза монохидрат (която съдържа млечен протеин)

Капсулата се състои от хидроксипропилметил целулоза (HPMC), често известна като хипромелоза.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

След първо отваряне: 30 дни (бутилка с 15 капсули) или 60 дни (бутилка с 30 капсули)

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени с полипропиленови (PP) капачки на винт с полиетиленов (PE) защитен пръстен и капсула от полиетилен с ниска плътност (LDPE), съдържаща сушител силика гел. Всяка бутилка съдържа 15 или 30 капсули, поставени в картонена опаковка заедно с инхалатор Zonda.

Инхалаторът Zonda е едnodозово инхалаторно устройство със зелено тяло и капачка и бял бутон, направен от пластмасов материал акрилонитрил бутадиев стирен (ABS) и неръждаема стомана.

Единична опаковка, съдържаща 15 или 30 капсули и инхалатор Zonda.

Многокомпонентна опаковка, съдържаща или 60 капсули (2 опаковки по 30), и 2 инхалатора Zonda, или 90 капсули (3 опаковки по 30), и 3 инхалатора Zonda.

Комплект: 30 капсули (бутилка) в картонена кутия в комплект с 1 инхалатор Zonda, опакован в отделна картонена кутия.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20160252

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

Дата на първо разрешаване: 05 август 2016
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

