

20210188  
BG1MK7MP-60749-JV  
01-11-2022

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Плубром 18 микрограма, прах за инхалация, твърди капсули  
Plubrom 18 microgram, inhalation powder, hard capsules

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка капсула съдържа 21.7 микрограма тиотропиум бромид (*tiotropium bromide*), еквивалентен на 18 микрограма тиотропиум (*tiotropium*).  
Дозата, която се освобождава (дозата, освободена от мундшука на устройството), е 10 микрограма тиотропиум.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 5.5 милиграма лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за инхалация, твърда капсула

Прозрачни безцветни, твърди капсули размер 3, с размери 16 mm и надпис „T10“, отпечатан върху капсулата.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

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

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Лекарственият продукт е предназначен само за инхалаторно приложение.

Препоръчителната доза тиотропиум бромид е инхалиране на съдържанието на една капсула веднъж дневно, използвайки инхалаторното устройство MRX003-T10 DPI (инхалатор за сух прах - Dry Powder Inhaler, DPI), по едно и също време на деня.

Препоръчаната доза не трябва да се превишава.

Тиотропиум бромид капсули са предназначени само за инхалация, а не за перорален прием.

Тиотропиум бромид капсули не трябва да се гълтат.

Тиотропиум бромид капсули трябва да се инхалират само с MRX003-T10 DPI.

Специални популации

*Пациенти в напреднала възраст*

Пациенти над 65-годишна възраст могат да използват тиотропиум бромид, следвайки препоръчаната дозировка.

*Бъбречни увреждания*



Пациенти с бъбречни увреждания могат да използват тиотропиум бромид, следвайки препоръчаната дозировка. Пациенти със средна до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $\leq 50$  ml/min) вж. точка 4.4 и точка 5.2.

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

#### Педиатрична популация

##### ХОББ

Няма съответно приложение при педиатричната популация (под 18 години) в показанието, посочено в точка 4.1.

##### Кистозна фиброза

Безопасността и ефикасността на Плубром 18 микрограма не са установени при деца и юноши. Няма налични данни.

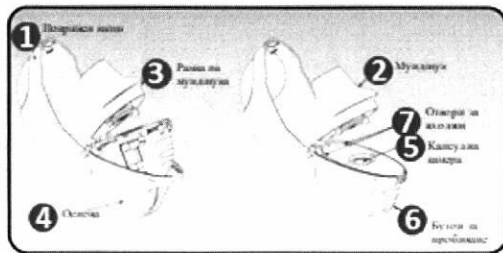
##### Начин на приложение

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

##### Указания за работа и употреба

Инхалаторът за сух прах MRX003-T10 е специално предназначено за употреба с капсулите Плубром; пациентите не трябва да го използват за да приемат с него каквито и да е други лекарства.

Вашият продукт пристига с капсулите Плубром в блистерна опаковка и с инхалатор. Използвайте новия инхалатор, предоставен заедно с Вашето лекарство.

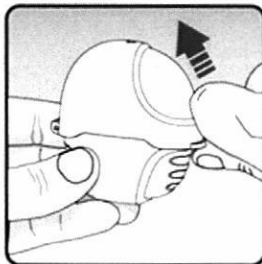


Инхалаторът за сух прах MRX003-T10 включва:

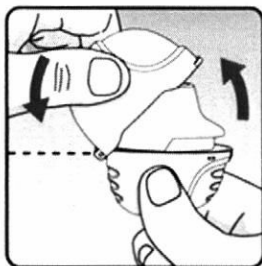
- 1 Покривен капак
- 2 Мундшук
- 3 Рамка на мундшука
- 4 Основа
- 5 Капсулна камера
- 6 Бутон за пробиване
- 7 Отвори за входящ въздух

**Приемането на Вашата пълна дневна доза от лекарството изисква извършването на 4 основни стъпки**

**Стъпка 1. Отворете Вашия инхалатор:**

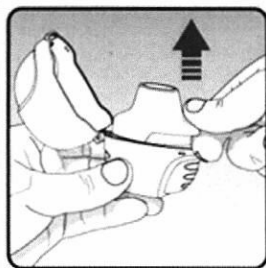


Отворете покривния капак като повдигнете предния край.



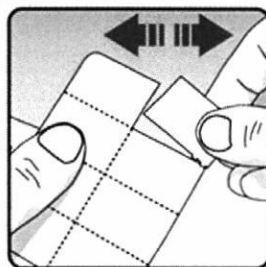
Издърпайте нагоре покривния капак, отдалечавайки го от основата, за да откриете мундшука.



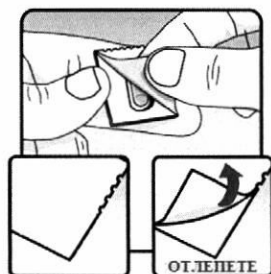


Отворете мундшука като издърпате рамката на мундшука нагоре, отдалечавайки го от основата, за да се покаже капсулната камера.

### Стъпка 2. Поставяне на капсулата във Вашия инхалатор:

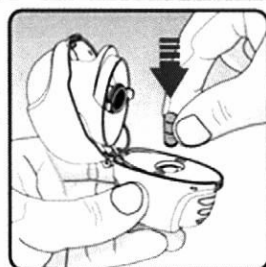


Всеки ден, отделяйте само 1 блистер от блистерната карта, като го откъснете, следвайки перфорираната линия.

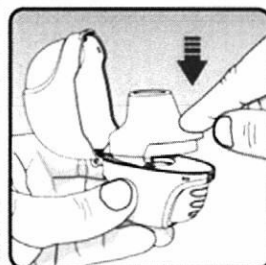


Извадете една капсула Плубром от блистера:

- Не срязвайте фолиото и не използвайте остри инструменти за да извадите капсулата от блистера.
- Огънете единия край на блистера, указан със стрелка, и отделете слоевете алуминиево фолио.
- Обелете фолиото на блистера от задната страна, докато не видите цялата капсула.
- В случай, че неволно обелите фолиото и изложите на въздух повече от 1 блистер, то допълнително отворената капсула не трябва да се използва и трябва да бъде изхвърлена.



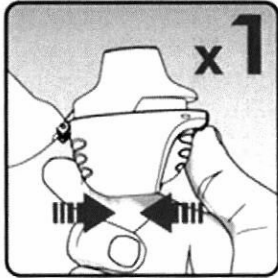
Поставете капсулата в капсулната камера на Вашия инхалатор.



Притиснете плътно мундшука към основата, докато чуете щракване. Оставете покривния капак отворен.

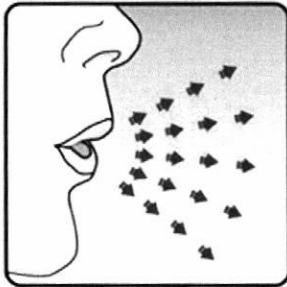
### Стъпка 3. Пробиване на капсулата:





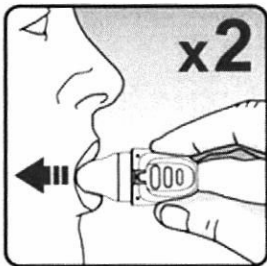
- Задръжете Вашия инхалатор с мундшука насочен нагоре.
- Натиснете навътре бутона за пробиване само веднъж, докрай, докато спре, след което го освободете. По този начин се образуват дупки в капсулата, което позволява лекарството да се освободи, докато вдишвате.
- **Не натискайте** бутона за пробиване повече от един път.
- **Не разклащайте** Вашия инхалатор .
- Пробиването на капсулата може да доведе до появата на малки частици от нея. Някои от тези малки частици могат да преминат през мундшука на Вашия инхалатор и да навлязат в устата или гърлото Ви, докато вдишвате лекарството си. Това е нормално. Тези малки частици от капсулата няма да Ви навредят.

**Стъпка 4. Приемане на Вашата дневна доза (2 вдишвания от една и съща капсула):**



**Издъшайте дълбоко и напълно**, като освободите белите си дробове от въздух.

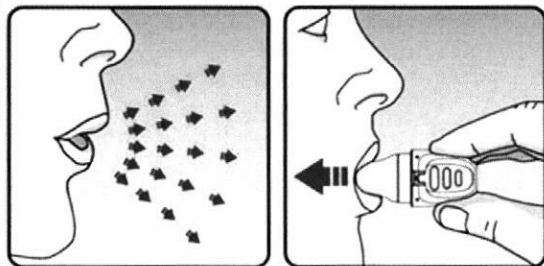
**Важно: Не дишайте** във Вашия инхалатор.



Със следващото Ви вдишване, приемете лекарството:

- **Задръжете главата си в изправено положение, като гледате право напред.**
- Повдигнете Вашия инхалатор до устата си, като го държите в хоризонтална позиция. Не запушвайте отворите за входящ въздух.
- Стиснете устните си здраво около мундшука.
- Вдишвайте бавно и дълбоко, докато почувствате дробовете си пълни. В това време Вие трябва да чувате и/или усещате как капсулата вибрира (потраква).
- Задръжете дишането си за няколко секунди, като в същото време извадете Вашия инхалатор от устата си.
- Възстановете нормалното си дишане.





За да получите пълната си дневна доза, трябва да издишате дълбоко и напълно за втори път: Поставете инхалатора в устата си, преди да вдишате отново от същата капсула.

**Важно: Не натискайте бутона** за пробиване втори път.

Запомнете: За да приемете Вашата пълна доза от лекарството всеки ден, трябва да вдишате два пъти от една и съща капсула. Уверете се, че сте издишали дълбоко и напълно всеки път преди да вдишате от Вашия инхалатор

#### Полагане на грижи и съхраняване за Вашия инхалатор:

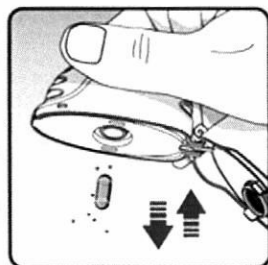
След като приемете дневната Ви доза, отворете мундшука и изхвърлете използваната капсула, без да я докосвате, в кошчето за боклук.

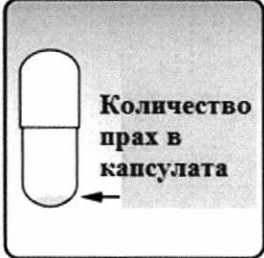
- Отстранете всички останали частици от капсулата или наслоявания от прах за инхалация, без да ги докосвате, като обърнете уреда с горната му част, сочеща надолу, и внимателно, но рязко го изпразните. След това затворете мундшука и покривния капак и приберете устройството.

**Не съхранявайте** Вашия инхалатор и капсули (блистери) Плубром на влажно място. Винаги съхранявайте капсулите Плубром във фабрично запечатаните им блистери.

**Почиствайте** инхалатора веднъж месечно.

- Отворете покривния капак и мундшука.
- Отворете основата чрез натискане на бутона за пробиване нагоре.
- Уверете се визуално, че в капсулната камера не са останали частици от капсулата или наслоявания на праха за инхалация. Ако има такива, ги отстранете.
- Изплакнете Вашия инхалатор с топла вода, като натискате бутона няколко пъти, така че капсулната камера и пробиващата игла да бъдат под течащата вода. Уверете се, че всякакви наслоявания от праха за инхалация и от капсулните частици са отстранени.
- Подсушете Вашия инхалатор добре, като попиете водата с хартиена кърпа. След това изсушете на въздух, като оставите покривния капак, мундшука и основата отворени в напълно разтворено положение, така че те да изсъхнат напълно.
- **Не използвайте** сешоар за да изсушите Вашия инхалатор.



|   |  |
|---|--|
|   | <p><b>Не използвайте</b> Вашия инхалатор, докато е мокро. Ако е необходимо, можете да почистите външната страна на мундшука с чиста влажна кърпа.</p>  |
|  | <p>Плубром капсули съдържат само малко количество прах за инхалация, което е 1 пълна доза, приемана с две последователни вдишвания.</p> <p><b>Не отваряйте</b> капсулата, тъй като е възможно тя да не проработи нормално.</p> |

Плубром капсули съдържат само малко количество прах, поради което капсулата е частично пълна.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество 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

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

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

Поради неговата антихолинергична активност, тиотропиум 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).

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

Тиотропиум трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с прекаран наскоро миокарден инфаркт 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 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  $\leq 50$  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 предупредени да внимават прахът да не попадне в очите. Трябва да бъдат предупредени също така, че това може да доведе до влошаване или обостряне на



тесноъгълна 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 карисии.

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

Плубром съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Помощното вещество лактоза може да съдържа малки количества млечни протеини, които може да предизвикат алергични реакции.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Въпреки, че не са провеждани клинични проучвания относно взаимодействията, тиотропиум бромид, прах за инхалиране, 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 инхалационно приложение, често прилагани при лечението на ХОББ.

Не е установена промяна на експозицията на тиотропиум при употреба на дългодействащи бета2-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 репродуктивната токсичност при дози от клинично значение (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка се препоръчва употребата на Плубром 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 Плубром не се препоръчва в периода на кърмене. Тиотропиум бромид е вещество с продължително действие. Когато се взема решение за продължаване/прекратяване на кърменето или продължаване/прекратяване на лечението със Плубром, трябва да се вземе под внимание очакваната за детето полза от кърменето и очакваната за майката полза от лечението със Плубром.

##### Фертилитет

Клинични данни върху фертилитета не са налични за тиотропиум. Неклинично изпитване, проведено с тиотропиум, не е показало никакви нежелани лекарствени реакции върху 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

##### Кратко представяне на профила на безопасност

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

##### Таблично кратко представяне на нежеланите лекарствени реакции

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

Честотните категории са определени по следната конвенция:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ), с неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни).

| Системо органиен клас/ MedDRA предпочитан термин             | Честота              |
|--|----------------------|
| <b><u>Нарушения на метаболизма и храненето</u></b>           |                      |
| Дехидратация   | С неизвестна честота |
| <b><u>Нарушения на нервната система</u></b>                  |                      |
| Замаяност  | Нечести              |
| Главоболие   | Нечести              |
| Вкусови нарушения  | Нечести              |
| Безсъние   | Редки                |
| <b><u>Нарушения на очите</u></b>                             |                      |
| Замъглено виждане  | Нечести              |
| Глаукома   | Редки                |
| Повишено вътреочно налягане                                  | Редки                |
| <b><u>Сърдечни нарушения</u></b>                             |                      |
| Предсърдно мъждене   | Нечести              |
| Надкамерна тахикардия  | Редки                |
| Тахикардия   | Редки                |
| Палпитации   | Редки                |
| <b><u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u></b> |                      |
| Фарингит   | Нечести              |
| Дисфония   | Нечести              |
| Кашлица  | Нечести              |
| Бронхоспазъм   | Редки                |
| Епистаксис   | Редки                |
| Ларингит   | Редки                |
| Синузит  | Редки                |
| <b><u>Стомашночревни нарушения</u></b>                       |                      |
| Сухота в устата  | Чести                |
| Гастроезофагеален рефлукс                                    | Нечести              |





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

#### Описание на някои нежелани лекарствени реакции

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

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

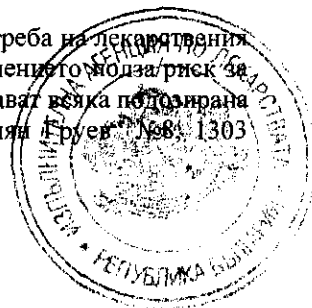
Сериозни нежелани реакции, свързани с антихолинергични ефекти, включват както глаукома, констипация и интестинална обструкция, включително паралитичен илеус, така също и задръжка на урина.

#### Друга специална популация

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамяна Ебуев“ №8, 1303 София, тел: +35928903417; уебсайт: [www.bda.bg](http://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, след 7-дневно приложение на дози до 170 микрограма тиотропиум бромид, веднъж дневно, при здрави доброволци. В мултидозово проучване, при пациенти, страдащи от ХОББ, след приложение на максимална дневна доза от 43 микрограма тиотропиум бромид за четири седмици, не са наблюдавани съществени нежелани ефекти.

Поради слабата системна абсорбция на тиотропиум бромид, вероятността от остра интоксикация след перорално поглъщане 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

Тиотропиум бромид представлява продължително-действащ, специфичен антимускаринов агент, наричан в клиничната медицина „антихолинергичен агент“. Посредством свързване с мускариновите рецептори на бронхиалната гладка мускулатура, тиотропиум бромид инхибира холинергичните (бронхоконстриктивните) ефекти на ацетилхолина, освободен от парасимпатиковите нервни окончания. Притежава сходен афинитет към подтипозите мускаринови рецептори  $M_1$  до  $M_5$ . В дихателните пътища, тиотропиум бромид конкурентно и обратимо антагонизира  $M_3$ -рецепторите, което води до релаксация. Ефектът беше дозозависим и продължителността му е повече от 24 часа. Продължителността на ефекта вероятно се дължи на бавната дисоциация от  $M_3$ -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

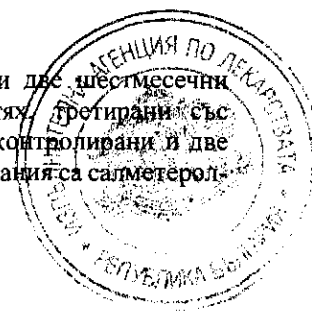
Бронходилатацията след инхалационно приложение на тиотропиум бромид е главно с локално-специфичен ефект (върху дихателните пътища), а не със системен. Дисоциацията от  $M_2$ -рецепторите е по-бърза, отколкото от  $M_3$ , което при функционални *in vitro* проучвания, разкри (кинетично контролирана) рецепторна субтипна селективност на  $M_3$  спрямо  $M_2$ . Високата ефективност и бавната рецепторна 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, приемът на 18 микрограма и на 54 микрограма тиотропиум (т.е. три пъти терапевтичната доза) в продължение на 12 дни не удължава значимо QT интервалите на електрокардиограмата.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Програмата за клинично разработване включваше четири едногодишни и две шестмесечни рандомизирани, двойнослепи проучвания с 2663 пациента (1308 от тях третирани със тиотропиум бромид). Едногодишната програма се състои от две плацебо-контролирани и две ипратропиум-контролирани проучвания. 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 тиотропиум бромид веднъж дневно, води до значително подобрене на белодробната функция (форсиран експираторен обем за 1 секунда - ФЕО<sub>1</sub> и форсиран витален капацитет - ФВК 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. Тиотропиум бромид значително подобрява върховия експираторен дебит (ВЕД) на сутринта и вечерта, измерен според дневните показатели на пациента. Бронходилатиращият ефект на тиотропиум бромид е поддържан през целия едногодишен период на приложение, без признаци на поява 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 лекарството е приложено сутринта или вечерта.

#### Клинични изпитвания (до 12 месеца)

##### *Диспнея, Праг на натоварване*

Тиотропиум бромид значително подобри състоянието на диспнея (оценено по Transitional Dyspnoea Index). Подобриенето се поддържа през целия период на лечение.

В две рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания на 433 пациенти със средно тежка до тежка ХОББ е изследвано влиянието на подобреното състояние на диспнея върху прага на натоварване. В тези проучвания лечението с тиотропиум в продължение на шест седмици 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 9-месечно, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване на 492 пациенти тиотропиум подобрява здравословно-обусловеното качество на живот, което се определя чрез общия резултат по St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Съотношението на пациентите, лекувани с тиотропиум, 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 тиотропиум 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). Подобриенето на субскалите на резултата по SGRQ е 8,19 единици за „симптоми“, 3,91 единици за „активност“ и 3,61 единици за „влияние върху ежедневния живот“. Подобриенето на всички тези отделни субскали е статистически значимо.

##### *Обостряне на ХОББ*

В рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване на 1 829 пациенти с умерена до тежка ХОББ, тиотропиум бромид статистически значимо намалява процента на 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 пациенто-година на експозиция). Допълнително, 7,0% от пациентите от групата, приемаща тиотропиум бромид, и 9,5% от групата, приемаща плацебо са хоспитализирани поради обостряне на ХОББ ( $p=0,056$ ). Броят на хоспитализации, дължащи се на ХОББ, е понижен с 30% (0,25 до 0,18 събития на една пациенто-година на експозиция).

Едногодишно, рандомизирано, двойно сляпо, двойно заслепено, изпитване с 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.

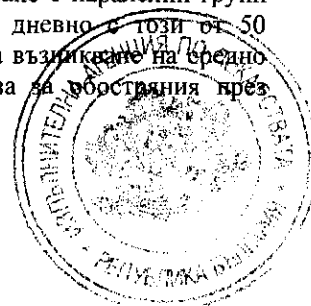


Таблица 1: Кратко представяне на крайните точки при обостряне

| Крайна точка   | Тиотропиум<br>18 микрограма<br>N = 3 707 | Салметерол<br>50 микрограма<br>(HFA pMDI)<br>N = 3 669 | Отношение<br>(95% CI) | p-<br>стойност |
|--|--|--|-----------------------|----------------|
| Време [дни] до първо обостряне <sup>†</sup>  | 187                                      | 145  | 0.83<br>(0.77 - 0.90) | <0.001         |
| Време до първо тежко обостряне (довело до хоспитализация) <sup>§</sup>             | -  | -  | 0.72<br>(0.61 - 0.85) | <0.001         |
| Пациенти с $\geq 1$ обостряне, n (%) <sup>*</sup>                                  | 1,277 (34.4)                             | 1,414 (38.5)   | 0.90<br>(0.85 - 0.95) | <0.001         |
| Пациенти с $\geq 1$ тежко обостряне (довело до хоспитализация), n (%) <sup>*</sup> | 262 (7.1)                                | 336 (9.2)  | 0.77<br>(0.66 - 0.89) | <0.001         |

<sup>†</sup> Време [дни] се отнася до първия квартил от пациенти. „Време до събитие“ анализът е извършен чрез пропорционален рисков регресионен модел на Cox с (обединен) център и лечение като ковариат; отношението се отнася до съотношение на риска.

<sup>§</sup> „Време до събитие“ анализът е извършен чрез пропорционален рисков регресионен модел на Cox с (обединен) център и лечение като коварианта; отношението се отнася до съотношение на риска. Време [дни] за първия квартил от пациенти не може да бъде изчислено, тъй като делът на пациенти с тежки обостряния е твърде нисък.

<sup>\*</sup> Броят на пациентите със събитие бе анализиран чрез Cochran-Mantel-Haenszel тест, стратифициран по обединен център; отношението се отнася до съотношение на риска.

В сравнение със салметерол, тиотропиум увеличава времето до първото обостряне (187 дни спрямо 145 дни), със 17% намаление на риска (степен на риск, 0.83; 95% доверителен интервал [CI], 0.77 до 0.90; P<0.001). Пубром също е увеличил времето до първото тежко (хоспитализирани) обостряне, довело до хоспитализация (степен на риск, 0.72; 95% CI, 0.61 до 0.85; P<0.001).

#### Дългосрочни клинични проучвания (над 1 година, не повече от 4 години)

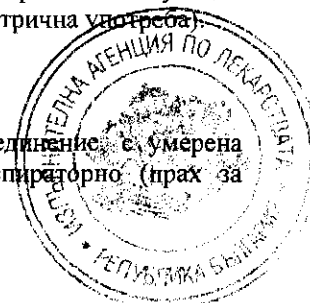
В четиригодишно, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване на 5 993 рандомизирани пациенти (3 006 пациенти, приемащи плацебо и 2 987 пациенти, приемащи тиотропиум), подобрението на ФЕО<sub>1</sub> в резултат на прилагане на тиотропиум в сравнение с плацебо остава постоянно през 4-те години. По-голям процент пациенти от групата, приемала тиотропиум, са завършили лечението след  $\geq 45$  месеца в сравнение с групата, приемала плацебо (63,8% спрямо 55,4%, p<0,001). Годишният процент на понижаване на ФЕО<sub>1</sub>, в сравнение с плацебо е бил сходен с този при тиотропиум и плацебо. По време на лечението е наблюдавано 16% намаление на риска от смърт. Процентът на смъртност е 4,79 на 100 пациенто-години в групата, приемала плацебо, спрямо 4,10 на 100 пациенто-години 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 пациенто-години, относителен риск (тиотропиум/плацебо) = 0,81, 95% ДИ = 0,65, 0,999).

#### Педиатрична популация

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

#### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Тиотропиум бромид представлява ахирално четвъртично амониено съединение с умерена разтворимост във вода. Приложението на тиотропиум бромид е респираторно (прах за



инхалация). Обикновено, посредством респираторния (инхалационния) 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, бяха получени, използвайки дози, по-високи от препоръчителните за терапия.

#### Абсорбция

След инхалационно приложение на тиотропиум 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 от 2-3 %. Максималните плазмени концентрации на тиотропиум са наблюдавани 5-7 минути след инхалационното приложение.

При пациенти с ХОББ, при равновесно състояние, пиковите плазмени нива на тиотропиум бяха 12,9 pg/ml, и впоследствие намаляха бързо, следвайки много-компартиментен модел. При равновесно състояние, осреднените плазмени концентрации бяха 1,71 pg/ml. Системната експозиция след инхалация на тиотропиум, приложен чрез устройството MRX003-T10 DPI, е била сходна с тази на тиотропиум, приложен чрез инхалатор Респимат.

#### Разпределение

Тиотропиум се свързва на 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 значителни концентрации в белия дроб. Проучвания при плъхове показаха, че тиотропиум 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. Тиотропиум бромид, представлява естер, не-ензимно разграден до алкохол (N-methylscopine) 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-зависимо окисление и последваща глутатион конюгация до множество Phase II-метаболити.

*In-vitro* проучвания с човешки чернодробни микросоми показват, че този ензимен път може да се инхибира от CYP450 2D6 (и 3A4) инхибитори, квинидин, кетоконазол и гестоден. Така CYP450 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 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 беше 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% (1,3µg) 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 инхалационно приложение, веднъж дневно, от пациенти с ХОББ, фармакокинетично равновесно състояние беше достигнато до 7-ия ден, без последващо кумулиране.

#### Линейност/нелинейност

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

#### Специални популации



*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 (365 ml/min при пациенти с ХОББ на възраст под 65 години до 271 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  $C_{max,ss}$ .

*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 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.

*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 разграждане до фармакологично неактивни продукти.

*Пол/Раса:* 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 японски пациенти в сравнение с пациенти от европейската раса. Няма достатъчно данни за фармакокинетиката при други етноси или раси.

*Педиатрични пациенти:* вж. точка 4.2.

#### Фармакокинетични/фармакодинамични взаимодействия

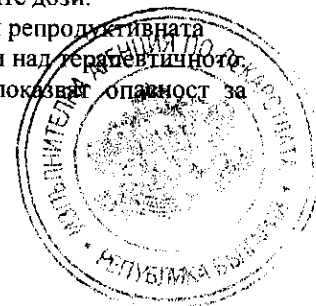
Не съществува директна зависимост между фармакокинетиката и фармакодинамиката.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Много от ефектите, наблюдавани при конвенционални проучвания за безопасност, проучвания с многократно дозиране и 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 телло, сухота в устата и носа, намалена слъзна и слюнна секреция, мидриаза и повишена сърдечна честота. Други наблюдавани важни ефекти в проучванията върху токсичността при многократно дозиране бяха: слабо дразнене на горните дихателни пътища при плъхове и мишки, проявено чрез ринит и промени в епитела на носната кухина и ларинкса, както и 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. Тиотропиум бромид не показва тератогенен ефект при плъхове и зайци. В основното изпитване за репродуктивност и фертилитет при плъхове, не са открити признаци за някакви нежелани ефекти върху фертилитета или способността за възпроизвеждане на третирани родители или тяхното потомство, независимо от прилаганите дози.

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

#### *Съдържание на капсулата*

Лактоза монохидрат (която може да съдържа малки количества млечни протеини).

#### *Капсулна обвивка*

Хипромелоза.

#### *Печатно мастило*

Концентриран амонячен разтвор (E527)

Бутилов алкохол

Безводен етанол (E1510)

Черен железен оксид (E172)

Изопропилов алкохол

Калиев хидроксид (E525)

Пропилен гликол (E1520)

Шеллак (E904)

Пречистена вода

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

24 месеца

Използвайте капсулата веднага след отварянето на блистера.

#### Срок на годност на инхалатора

Инхалаторът трябва да се изхвърли най-късно 6 месеца след първоначалната употреба.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфориран отлепващ се блистер (OPA/Al/PVC//PET/Al), съдържащ 10 капсули. Блистерите са опаковани в картонена кутия, заедно с MRX003-T10 инхалатор за сух прах.

Състав на формовъчния филм и покриващия материал:

Слоеве на долния формовъчен филм:

OPA фолио, PVC фолио, Алуминиево фолио

Слоеве на покриващия материал:

PET фолио, Алуминиево фолио

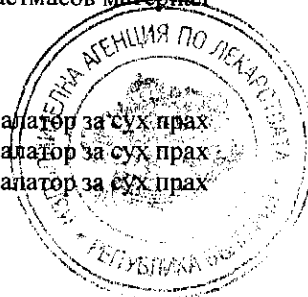
Устройството MRX003-T10 DPI (Инхалатор за сух прах) е инхалаторно устройство за прилагане на единична доза, изработено от акрилонитрил бутадиеен стирен (ABS), от пластмасов материал и неръждаема стомана с бял корпус и червен бутон за натискане.

Видове опаковки:

Картонена кутия, съдържаща 30 капсули (3 блистера) и един MRX003-T10 инхалатор за сух прах

Картонена кутия, съдържаща 60 капсули (6 блистера) и един MRX003-T10 инхалатор за сух прах

Картонена кутия, съдържаща 90 капсули (9 блистера) и един MRX003-T10 инхалатор за сух прах



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**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130,  
Dolní Měcholupy  
102 37, Prague 10  
Чешка република

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20210188

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

Дата на първо разрешаване: 12.07.2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

19.06.2022 г.

