


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SPIRIVA®  
/СПИРИВА/

18 микрограма, прах за инхалация, твърди капсули

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	11-0691/27.09.07
5/25.09.07	Подпис: 

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 22,5 mcg tiotropium bromide monohydrate еквивалентен на 18 микрограма tiotropium.

Дозата, която се освобождава (дозата, освободена от мундщука на устройството HandiHaler) е равна на 10 микрограма.

**Помощно вещество: Lactose monohydrate**

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, твърди капсули.

Светло зелени твърди капсули, върху които е отпечатан кода на продукта TI 01 и фирмен знак.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчителната доза tiotropium bromide е инхалиране на съдържанието на една капсула дневно, по едно и също време на деня, използвайки устройството HandiHaler.

Препоръчаната доза не трябва да се превишава.

Tiotropium bromide капсули не трябва да се гълтат.

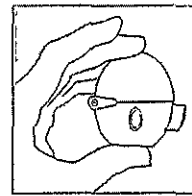
Tiotropium bromide трябва да се инхалира само с устройството HandiHaler.

#### Указания за употреба



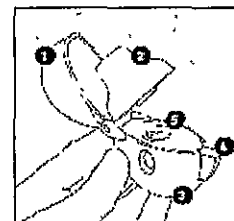
Не забравяйте да следвате стриктно инструкциите на Вашия лекар за употребата на SPIRIVA. Устройството HandiHaler е специално разработено за SPIRIVA. Не трябва да се използва за приложение на друг лекарствен продукт.

Устройството HandiHaler е подходящо за употреба до една година, за приложение на Вашето лекарство.

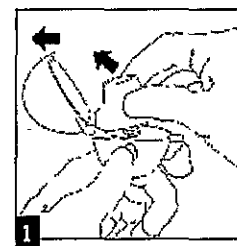


### HandiHaler

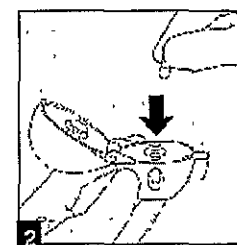
1. покривен капак
2. мундщук
3. основа
4. бутон за пробиване
5. основна камера



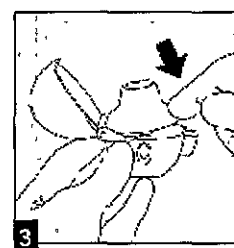
1. Отворете покривния капак, като го издърпате нагоре. След това отворете мундщука.



2. Извадете една капсула SPIRIVA от блистера (непосредствено преди употреба) и я поставете в основната камера (5), както е илюстрирано. Няма значение с коя страна поставяте капсулата в камерата.

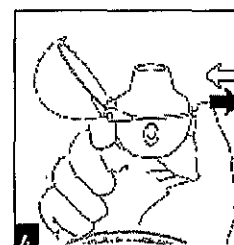


3. Затворете здраво мундщука, докато не чуete щракване. Оставете покривният капак отворен.



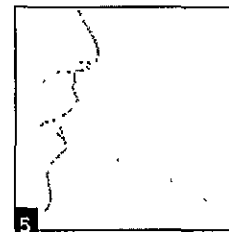
4. Задръжте устройството HandiHaler обърнато с мундщука нагоре и натиснете зеления бутон за пробиване веднъж, до край, след което го освободете.

По този начин се образуват дупки в капсулата, което позволява лекарството да се освободи, докато вдишвате.

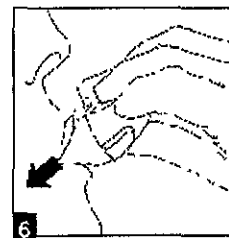


5. Издишайте дълбоко.

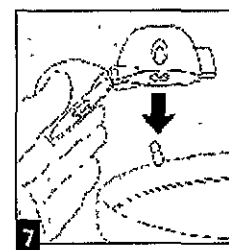
Важно: Винаги избягвайте да дишате в мундщука.



6. Повдигнете устройството HandiHaler до устата си и стиснете устните си здраво около мундщука. Задръжте главата си в изправено положение и вдишайте бавно и дълбоко, но така, че да чувате вибрирането на капсулата. Вдишвайте, докато почувствате дробовете си пълни. След това задръжте дишането си колкото можете, като в същото време извадете устройството HandiHaler от устата си. Възстановете нормалното си дишане. Повторете стъпки 5 и 6 още веднъж. По този начин ще изпразните напълно капсулата.

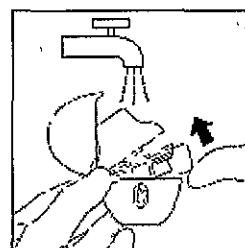


7. Отново отворете мундщука. Извадете капсулата и я изхвърлете. Затворете мундщука и покривния капак, за да съхраните устройството HandiHaler.



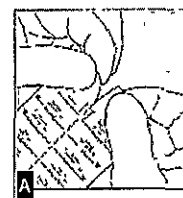
#### Почистване на устройството HandiHaler

Почиствайте устройството HandiHaler веднъж месечно. Отворете покривния капак и мундщука. После отворете основата чрез повдигане на бутона за пробиване. Изплакнете цялото устройство за инхалация с топла вода, за да отстраните остатъците от праха. Подсушете изцяло устройството HandiHaler, като попиете водата с хартиена кърпа и след това изсушете на въздух, като оставите покривния капак, мундщука и основата – отворени. Тъй като изсъхването отнема 24 часа, най-добре е да почистите устройството веднага след употреба, за да можете да го използвате за следващия ви дневен прием. Ако е необходимо, мундщукът може да се почисти от външната страна с влажна, но не мокра тъкан.

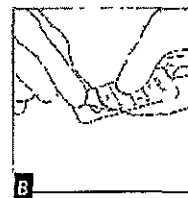


#### Употреба на блистера

A. Разделете двете блистерни ленти, като следвате перфорираната линия.

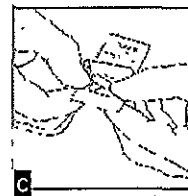


В. Обелете фолиото на блистера от задната страна, използвайки указаното място, докато не видите капсулата.



В случай, че неволно обелите фолиото и върху съседната капсула, то тя трябва да бъде изхвърлена.

С. Извадете капсулата.



SPIRIVA капсули съдържат само малко количество прах за инхалация, така че капсулата е частично пълна.

#### Специални популации:

Пациенти в напреднала възраст могат да използват tiotropium bromide, следвайки препоръчаната дозировка .

Пациенти с бъбречни увреждания могат да използват tiotropium bromide, следвайки препоръчаната дозировка. Пациенти със средна до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $\leq 50$  ml/min) вж. точка 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и точка 5.2 Фармакокинетични свойства)

Пациенти, страдащи от чернодробна недостатъчност могат да използват tiotropium bromide, следвайки препоръчаната дозировка (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства).

Пациенти в детска възраст: Безопасността и ефективността на tiotropium bromide при деца не е проучено, следователно продуктът не трябва да се използва при пациенти под 18 годишна възраст.

### 4.3 Противопоказания

Tiotropium bromide, прах за инхалация е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към tiotropium bromide, атропин или неговите производни, например ipratropium или oxitropium или към помощното вещество lactose monohydrate, **което съдържа млечен протеин.**

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Tiotropium bromide, представлява бронходилататор за поддържащо лечение, за приложение веднъж дневно, поради тази причина не трябва да се използва за инициално лечение на остър пристъп на бронхоспазм, т.е. спешна терапия.



Възможна е появата на реакции на свръхчувствителност от бърз тип след приложение на tiotropium bromide.

**Поради неговата антихолинергична активност, tiotropium bromide 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 Нежелани лекарствени реакции).**

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

Тъй като плазмените концентрации се увеличават при намалена бъбречна функция при пациенти със средна до тежка бъбречна недостатъчност (кретининов клирънс  $\leq 50$  ml/min), tiotropium bromide може да се прилага, само ако очакваната полза надвишава потенциалния риск. Няма дългосрочни данни за приложението на продукта при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2. Фармакокинетични свойства).

Пациентите трябва да бъдат предупредени да се внимава прахът да не попадне в очите. Трябва да бъдат предупредени също така, че това може да доведе до влошаване или обостряне на тесногълна 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 tiotropium bromide 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.

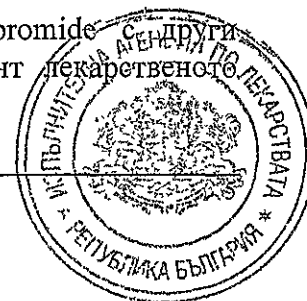
Tiotropium bromide не трябва да се прилага повече от веднъж дневно. (Вж. 4.9. Предозиране)

**SPIRIVA капсули съдържат 5,5 mg lactose monohydrate.**

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

Въпреки че, не са провеждани клинични проучвания върху лекарствените взаимодействия, tiotropium bromide, 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 се препоръчва едновременното приложение на tiotropium bromide с други антихолинергични лекарствени средства, тъй като до този момент лекарственото взаимодействие не е проучено.



#### 4.6 Бременност и кърмене

За *tiotropium bromide* няма документирани клинични данни за експозирани бременности.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност, свързана с токсичност върху майчиния организъм (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност). Потенциалният риск при хора не е известен.

*SPIRIVA* трябва да се използва при бременност, само когато е категорично показано.

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

#### 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 на главоболие може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### а) Общо описание

Много от изброените нежелани лекарствени реакции могат да се свържат с антихолинергичните свойства на *SPIRIVA*. В контролирани клинични проучвания, най-често наблюдаваната нежелана лекарствена реакция е сухота в устата, която се появява приблизително при 3 % от пациентите.

##### б) Таблица 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 *tiotropium bromide* от изследователите в проучването), наблюдавани в групата, лекувана с *tiotropium* (5 437 пациенти) в 19 обединени клинични проучвания с период на лечение, вариращ от четири седмици до една година.

Системо-органна класификация по MedDRA	Честота <sup>1</sup>
<u>Нарушения на нервната система</u>	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести



<i>Вкусови нарушения</i>	<i>Нечести</i>
<i>Нарушения на очите</i>	
<i>Замъглено виждане</i>	<i>Редки</i>
<i>Повишено вътреочно налягане</i>	<i>Редки</i>
<i>Глаукома</i>	<i>С неизвестна честота*</i>
<i>Сърдечни нарушения</i>	
<i>Тахикардия</i>	<i>Редки</i>
<i>Палпитация</i>	<i>Редки</i>
<i>Суправентрикуларна тахикардия</i>	<i>С неизвестна честота*</i>
<i>Атриална фибрилация</i>	<i>С неизвестна честота*</i>
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
<i>Бронхоспазъм</i>	<i>Нечести</i>
<i>Кашлица</i>	<i>Нечести</i>
<i>Фарингит и други дразнения на мястото на приложение</i>	<i>Нечести</i>
<i>Дисфония</i>	<i>Нечести</i>
<i>Епистаксис</i>	<i>Редки</i>
<i>Синузит</i>	<i>С неизвестна честота*</i>
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
<i>Сухога в устата</i>	<i>Чести</i>
<i>Орална кандидоза</i>	<i>Нечести</i>
<i>Гадене</i>	<i>Нечести</i>
<i>Гастроезофагеален рефлукс</i>	<i>Редки</i>
<i>Констипация</i>	<i>Редки</i>
<i>Зъбен кариес</i>	<i>С неизвестна честота*</i>
<i>Дисфагия</i>	<i>С неизвестна честота*</i>
<i>Интестинална обструкция, включително паралитичен илеус</i>	<i>С неизвестна честота*</i>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан,</i>	
<i>Нарушения на имунната система</i>	
<i>Обрив</i>	<i>Редки</i>
<i>Уртикария</i>	<i>Редки</i>
<i>Пруритус</i>	<i>Редки</i>
<i>Други реакции на свръхчувствителност (включително реакции от бърз тип)</i>	<i>Редки</i>



<i>Ангионеврален едем</i>	<i>С неизвестна честота*</i>
<i>Нарушения на бъбреците и никочните пътища</i>	
<i>Дизурия</i>	<i>Редки</i>
<i>Задръжка на урина</i>	<i>Редки</i>
<i>Инфекция на уринарния тракт</i>	<i>Редки</i>

<sup>1</sup> много чести >1/10; чести >1/100, <1/10; нечести >1/1000, <1/100; редки >1/10000, <1/1000 според честота по MedDRA конвенцията

\* няма реакции, които се свързват с tiotropium от изследователите в проучването при 5 437 пациенти, лекувани с tiotropium. Въпреки това, реакциите се считат за нежелани лекарствени реакции, свързани с tiotropium

с) Информация, характеризираща индивидуалните сериозни и/или често докладвани нежелани лекарствени реакции.

Най-често наблюдаваната антихолинергична нежелана лекарствена реакция, съобщена от пациенти с ХОББ, е сухота в устата. В повечето случаи сухотата в устата е слабо изразена. Продължителността е между 3 и 5 седмици. Често явлението отшумява, докато пациентите продължават терапията с tiotropium bromide. Сухотата в устата е причина за прекъсване на лечението, в проучвания с продължителност 1 година, при 3 от 906 пациенти (0,3 % от лекуваните пациенти).

*Сериозни нежелани реакции, свързани с антихолинергични ефекти включват, както констипация и интестинална обстукция, включително паралитичен илеус, така също и задръжка на урина, въпреки че нито една от тях не се свързва с tiotropium в групата от 5 437 пациенти, лекувана с tiotropium в обединени клинични проучвания.*

d) Фармакологичен клас – нежелани реакции

Няколко органни системи и функции са под контрола на парасимпатиковата нервна система и поради това могат да бъдат повлияни от антихолинергични средства. Възможните нежелани реакции, дължащи се на системни антихолинергични ефекти, включват пресъхване на устата и гърлото, увеличена сърдечна честота, замъглено зрение, *повишено вътреочно налягане*, глаукома, затруднения при уриниране, задръжка на урина и констипация. *Задръжка на урина обикновено е наблюдавана при възрастни мъже с предразполагащи фактори (например хиперплазия на простатната жлеза).*

Както и всички лекарствени продукти за инхалационно приложение, tiotropium може да предизвика инхалаторно-индуциран бронхоспазъм. В допълнение са наблюдавани явления на локално дразнене на горните дихателни пътища, при пациенти, лекувани с tiotropium bromide.

Възможна е повишена честота на прояви на сухота в устата и констипация при пациенти в напреднала възраст.





## 4.9 Предозиране

Високи дози tiotropium bromide могат да предизвикат антихолинергични признаци и симптоми.

Въпреки това, не бяха наблюдавани системни антихолинергични нежелани ефекти при здрави доброволци, след приложение на еднократна доза от 340 микрограма tiotropium bromide.

В допълнение, не бяха наблюдавани значими нежелани лекарствени реакции, освен пресъхване на устата, след 7 дневно приложение на 170 микрограма tiotropium bromide, веднъж дневно, при здрави доброволци.

В мултидозово проучване, при пациенти, страдащи от ХОББ, след приложение на максимална дневна доза 43 микрограма tiotropium bromide за четири седмици, не бяха наблюдавани нежелани ефекти.

Поради слабата системна абсорбция на tiotropium bromide, вероятността от остра интоксикация след перорално поглъщане на капсулите, е малко вероятна.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихолинергик, АТС код: R03В В04

Tiotropium bromide представлява продължително-действащ, специфичен антимускаринов агент, наричан в клиничната медицина – антихолинергичен агент. Посредством свързване с мускариновите рецептори на бронхиалната гладка мускулатура, tiotropium bromide инхибира холинергичните (бронхоконстриктивните) ефекти на ацетилхолина, освободен от парасимпатиковите нервни окончания. Притежава сходен афинитет към подтиповете мускаринови рецептори M<sub>1</sub> до M<sub>5</sub>.

В дихателните пътища, tiotropium bromide конкурентно и обратимо антагонизира M<sub>3</sub>-рецепторите, което води до релаксация. Ефектът беше дозо-зависим и продължителността му беше повече от 24 часа. Продължителността на ефекта вероятно се дължи на бавната дисоциация от M<sub>3</sub>-рецепторите, показвайки значително по-дълъг полуживот на дисоциация от наблюдавания при ipratropium. Като N-четвъртичен антихолинергичен агент, tiotropium bromide е локално (бронхо-) селективен след инхалационно приложение, като демонстрира приемливи терапевтични граници, преди проявата на системни антихолинергични ефекти.

Бронходилатацията след инхалационно приложение на tiotropium bromide е главно с локално-специфичен ефект, а не със системен.

Дисоциацията от M<sub>2</sub>-рецепторите е по-бърза отколкото от M<sub>3</sub>, което при функционални *in vitro* проучвания, разкри (кинетично контролирани) рецепторна субтипна селективност на M<sub>3</sub> спрямо M<sub>2</sub>. Високата ефективност и бавната дисоциация са в основата на клиничното съотношение между значителна и дълготрайна бронходилатация при пациенти с ХОББ.

Програмата за клинично разработване включваше четири еднократни и две месечни шестмесечни рандомизирани, двойно-слепи проучвания с 2663 пациенти (1308 от тях).



третиран с tiotropium bromide). Едногодишната програма се състоеше от две плацебо-контролирани и две ipratropium-контролирани проучвания. Всяко от двете шестмесечни проучвания бяха salmeterol- и плацебо-контролирани. Проучванията включваха белодробна функция и оценка на състоянието на диспнея, епизоди на обостряне и качеството на живот.

В горепосочените проучвания, приложението на tiotropium bromide веднъж дневно, доведе до значително подобрене на белодробната функция (форсиран експираторен обем за 1 секунда,  $FEV_1$  /  $FEV_1$  и форсиран витален капацитет, ФВК /FVC) 30 минути след приложението на първата доза и действието продължи 24 часа. Фармакодинамично равновесно състояние беше постигнато за една седмица, като бронходилатацията в повечето случаи, беше наблюдавана до третия ден. Tiotropium bromide значително подобри ВЕД /PEFR/ (върхов експираторен дебит /peak expiratory flow rate/) на сутринта и вечерта, измерен според дневните показатели на пациента. Бронходилатиращият ефект на tiotropium bromide беше 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 tiotropium bromide е приложен сутринта или вечерта.

По време на дългосрочните проучвания (шестмесечни и едногодишни), беше наблюдаван следният резултат:

Tiotropium bromide значително подобри състоянието на диспнея (оценено по Transitional Dyspnoea Index). Подобриеното се поддържаше през целия период на лечение.

В две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания на пациенти със средно тежка до тежка ХОББ е изследвано влиянието на tiotropium bromide върху подобряване на състоянието на диспнея и съответно върху прага на натоварване. В тези проучвания лечението със SPIRIVA значително подобрява ограниченото от симптомите на заболяването време на издръжливост на натоварване с 19,7 % при велоергометрия с 75 % от максималния работен капацитет (проучване А: 640 секунди при лечение със SPIRIVA спрямо 535 секунди при плацебо, в сравнение с базовата стойност преди лечението 492 секунди) и 28,3 % (проучване В: 741 секунди при лечение със SPIRIVA спрямо 577 секунди при плацебо, в сравнение с базовата стойност преди лечението 537 секунди) в сравнение с плацебо.

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на 1829 пациенти със средно тежка до много тежка ХОББ tiotropium bromide статистически значимо намалява броя на пациентите, които претърпяват обостряне на ХОББ (от 32,2 % на 27,8 %) и статистически значимо намалява броя на случаите на обостряне на ХОББ с 19 % (от 1,05 на 0,18 случая за пациент за една година на лечение). Освен това, 7,0 % от пациентите в групата на лечение с tiotropium bromide и 9,5 % от пациентите в групата на плацебо са хоспитализирани в следствие на обостряне на ХОББ ( $p=0,056$ ). Броят на хоспитализациите в следствие на обостряне на ХОББ е намален с 30 % (от 0,25 на 0,18 случая за пациент за една година на лечение).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### a.) Обща информация:

Tiotropium bromide представлява ахирално четвъртично амониево съединение, с умерена разтворимост във вода. Приложението на tiotropium bromide 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.

### b.) Обща характеристика на активното вещество след приложение на лекарствения продукт

Абсорбция: След инхалационно приложение на tiotropium bromide прах при млади, здрави доброволци, абсолютната бионаличност беше 19.5%, което предполага че, фракцията, достигаща белите дробове, е с висока бионаличност. Изхождайки от химичната структура на съединението (четвъртично амониево съединение), може да се очаква, че tiotropium bromide се абсорбира слабо в гастро-интестиналния тракт (10 – 15%). Пероралните разтвори на tiotropium bromide имат абсолютна бионаличност 2-3 %. Максималните плазмени концентрации бяха наблюдавани пет минути след инхалационното приложение. Не се очаква абсорбцията на tiotropium bromide да се повлияе от храна.

Разпределение: Лекарственото средство се свързва 72 % с плазмените протеини и показва обем на разпределение 32 L/kg. При пациенти с ХОББ, при равновесно състояние, пиковите плазмените нива на tiotropium bromide бяха 17 – 19 pg/ml, измерени 5 минути след инхалационно приложение на доза от 18 микрограма и впоследствие намаляха бързо, следвайки много-компартиментен модел. При равновесно състояние, осреднените плазмени концентрации бяха 3-4 pg/ml. 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, tiotropium bromide 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. Tiotropium bromide, 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 глутатйон конюгация до множество Phase II-метаболити.

In-vitro проучвания с човешки чернодробни микросоми показаха, че този ензимен път може да се инхибира от CYP<sub>450</sub> 2D6 (и 3A4) инхибитори, quinidine, ketoconazole и gestodene. Така CYP<sub>450</sub> 2D6 и 3A4 са включени в метаболитния път, отговорен за елиминирането на малка част от дозата. Tiotropium bromide, дори и в концентрации над



терапевтичните, не инхибира цитохром P<sub>450</sub> 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A в човешки чернодробни микросоми.

Елиминирани: Крайното време на полуживот на tiotropium bromide е между 5 и 6 дни след инхалационно приложение. Тоталният клирънс беше 880 ml/min след интравенозно дозиране при млади здрави доброволци с индивидуална променливост от 22 %. Приложен интравенозно tiotropium bromide се екскретира главно непроменен с урината (74 %). След респираторно приложение на прах за инхалация, уринната екскреция е 14% от дозата, а остатъкът, който не се абсорбира от червата, се елиминира с фекалиите. Бъбречният клирънс на tiotropium bromide надвишава креатининовия клирънс, което говори за отделяне в урината. След хронично инхалационно приложение, веднъж дневно, от пациенти с ХОББ, фармакокинетично равновесно състояние беше достигнато след 2-3 седмици, без последващо кумулиране.

Линейност/нелинейност: Tiotropium bromide демонстрира линейна фармакокинетика в терапевтичната област, както след интравенозно, така и след респираторно приложение на прах за инхалация.

#### с.) Характеризиране на пациентите

Пациенти в напреднала възраст: Както при всички лекарствени продукти, които се екскретират предимно през бъбреците, напредналата възраст се явява причина за намаляване на бъбречния клирънс на tiotropium bromide (326 ml/min при пациенти с ХОББ на възраст под 58 години; 163 ml/min при пациенти с ХОББ на възраст над 70 години). Този факт може да се обясни с намалена бъбречна функция. Екскрецията на tiotropium bromide с урината, след инхалационно приложение, намалява от 14% (при млади, здрави доброволци) до близо 7% (пациенти с ХОББ). Въпреки това плазмените концентрации не търпят съществена промяна при пациенти в напреднала възраст, страдащи от ХОББ, ако се сравни с интер- и интраиндивидуалната променливост (43 % повишение в AUC<sub>0-4h</sub> след респираторно приложение на прах за инхалация).

Пациенти с нарушения в бъбречната функция: Както при всички лекарствени продукти, които претърпяват предимно бъбречна екскреция, нарушенията в бъбречната функция водят до повишени лекарствени плазмени концентрации и понижен бъбречен клирънс, както след интравенозно, така и след респираторно приложение на прах за инхалация. При пациенти в напреднала възраст често се наблюдава слабо нарушение в бъбречната функция (CL<sub>CR</sub> 50-80 ml/min), в резултат на което се наблюдава незначително повишение в плазмени концентрации на tiotropium bromide (39 % повишение в AUC<sub>0-4h</sub> след интравенозна инфузия). При пациенти с ХОББ, страдащи от умерено до тежко бъбречно нарушение (CL<sub>CR</sub> <50 ml/min), се наблюдава удвояване на плазмените концентрации (82 % повишение в AUC<sub>0-4h</sub>), след интравенозно приложение на tiotropium bromide. Това беше потвърдено чрез плазмените концентрации след респираторно 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 tiotropium bromide. Освобождаването на tiotropium bromide е предимно посредством бъбречно елиминирани (74% при млади здрави доброволци) и просто не-ензимно естерно разцепване до фармакологично неактивни продукти.



Пациенти в детска възраст: Вж. т. 4.2. “Дозировка и начин на приложение”

d.) 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 tiotropium bromide. При животни бяха наблюдавани следните ефекти: намалена консумация на храна, намалено покачване на тегло, сухота в устата и носа, намалена слъзна и слюнна секреция, мидриаза и повишена сърдечна честота. Други наблюдавани важни промени бяха: 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. Tiotropium bromide не показва токсичност при плъхове и зайци. Респираторните (дразнене) и урогениталните (простатит) промени, както и репродуктивната токсичност, бяха наблюдавани при локално и системно натоварване пет пъти над терапевтичното.

Проучвания върху генотоксичността и карциногенния потенциал, не показаха опасност за човешкия организъм.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate (*която съдържа млечен протеин*)

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност на лекарствения продукт след първо отваряне на блистера: 9 дни

*Устройството HandiHaler трябва да се изхвърли 12 месеца след първата употреба.*

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C

Да не се замразява.

### 6.5 Данни за опаковката



Aluminium / PVC / Aluminium блистерна лента, съдържаща 10 капсули  
HandiHaler е инхалаторно устройство за прилагане на единична доза, направено от  
пластмасов материал и неръждаема стомана.

Видове опаковки:

- Картонена кутия, съдържаща 30 капсули (3 блистерни ленти)
- Картонена кутия, съдържаща 60 капсули (6 блистерни ленти)
- Картонена кутия, съдържаща 90 капсули (9 блистерни ленти)
  
- Картонена кутия, съдържаща устройство HandiHaler
- Картонена кутия, съдържаща устройство HandiHaler и 10 капсули (1 блистерна лента)
- Картонена кутия, съдържаща устройство HandiHaler и 30 капсули (3 блистерни ленти)
- Болнична опаковка: Опаковка съдържаща 5 картонени кутии, съдържащи устройство HandiHaler и 30 капсули
- Болнична опаковка: Опаковка съдържаща 5 картонени кутии, съдържащи 60 капсули

Възможно е някои от опаковките да не бъдат предоставени на пазара.

## **6.6 Специални указания за изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Straße 173  
D-552 16 Ingelheim am Rhein  
Germany

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**20020374**

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 16 Май 2002 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

