

1. IME ZDRAVILA

Spiriva 18 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

2. KVALITATIVNA IN KVANTITATIVNA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 18 mikrogramov tiotropija v obliki 22,5 mikrograma tiotropijevega bromida monohidrata.

Vneseni odmerek (odmerek, ki ga bolnik vdihne iz ustnika vdihovalnika HandiHaler) je 10 mikrogramov tiotropija.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 5,5 mg laktoze (kot monohidrat).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

Svetlo zelene trde kapsule, ki vsebujejo prašek za inalaranje, z vtisnjenima šifro izdelka TI 01 in logom podjetja na kapsuli.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Spiriva je indicirano za vzdrževalno bronhodilatacijsko zdravljenje, ki zmanjša simptome pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo je namenjeno samo za inhaliranje.

Priporočeni odmerek tiotropijevega bromida je inhalacija vsebine ene kapsule 1-krat na dan ob enakem času z vdihovalnikom HandiHaler.

Priporočenega odmerka ne smemo preseči.

Kapsule Spiriva so le za inhalacijo in se jih ne sme jemati peroralno.

Bolnik kapsul Spiriva ne sme pogoltniti.

Kapsule Spiriva sme bolnik inhalirati le z vdihovalnikom HandiHaler.

Posebne skupine bolnikov

Starejše bolnike smemo zdraviti s priporočenim odmerkom tiotropijevega bromida.

S priporočenim odmerkom tiotropijevega bromida smemo zdraviti tudi bolnike z ledvično okvaro. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2.

S priporočenim odmerkom tiotropijevega bromida smemo zdraviti tudi bolnike z jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

KOPB

Ni primerno za uporabo pri mladostnikih (mlajših do 18 let) za indikacijo, navedeno v poglavju 4.1.

Cistična fibroza

Varnost in učinkovitost zdravila Spiriva 18 mikrogramov pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

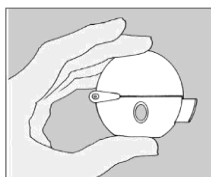
Vdihovalnik HandiHaler je posebej oblikovan, tako da omogoča bolnikom inhaliranje zdravila, ki ga vsebujejo kapsule Spiriva.

Vdihovalnika Handihaler ne smete uporabiti za jemanje drugih zdravil. To je enkratni bolnikov pripomoček namenjen za večkratno uporabo.

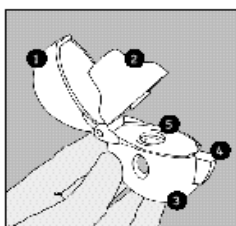
Da bi zagotovil pravilno jemanje zdravila, mora zdravnik ali kateri drugi zdravstveni delavec bolniku pokazati, kako naj uporablja vdihovalnik.

Navodila za pripravo in ravnanje

Bolniki naj za uporabo vdihovalnika HandiHaler sledijo naslednjim korakom.

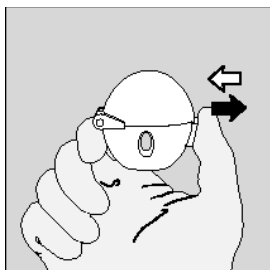


Ravnajte natančno po zdravnikovih navodilih glede uporabe zdravila Spiriva.. Po prvi uporabi smete vdihovalnik HandiHaler uporabljati največ eno leto.

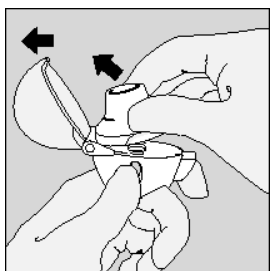


Vdihovalnik HandiHaler

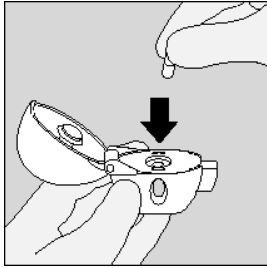
1. Pokrovček
2. Ustnik
3. Osnova
4. Prebodni gumb
5. Osrednja komora



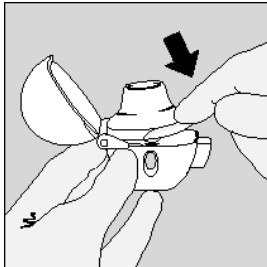
1. Pokrovček sprostite tako, da potisnete prebodni gumb do konca in ga spustite.



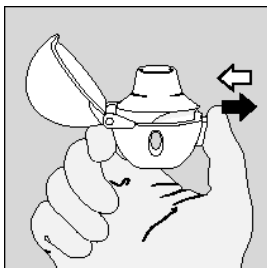
2. Pokrovček povlecite navzgor in ga do konca odprite. Nato odprite ustnik, tako da ga povlečete navzgor.



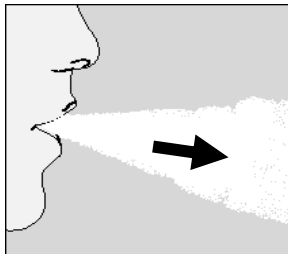
3. Iz pretisnega omota vzemite kapsulo zdravila Spiriva (še le tik pred uporabo) in jo vstavite v osrednjo komoro (5), kot kaže slika. Pri tem ni pomembno, kako je kapsula obrnjena.



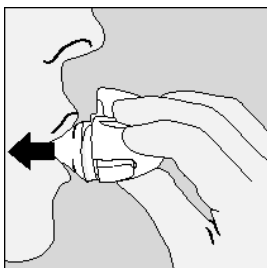
4. Ustnik tesno zaprite, da se slišno zaskoči, pokrovček pa pustite odprt.



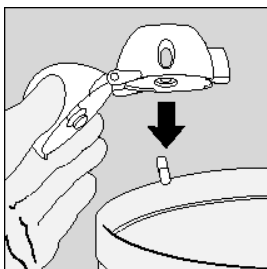
5. Primite vdihovalnik HandiHaler tako, da bo ustnik obrnjen navzgor, samo enkrat do konca pritisnite prebodni gumb in ga spustite. Prebodni gumb pri tem preluknja kapsulo tako, da boste lahko inhalirali zdravilo.



6. Izdihnite zrak, kolikor morete.
Pozor: Ves čas pazite, da ne bi dihali v ustnik.

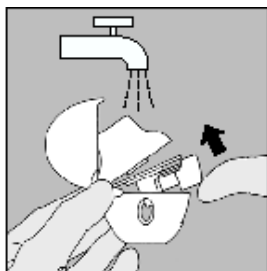


7. Vdihovalnik HandiHaler ponesite k ustom in z ustnicami tesno objemite ustnik. Glavo držite pokončno ter počasi in globoko vdihnite, toda dovolj hitro, da boste slišali ali čutili tresenje kapsule. Vdihavajte, dokler se pljuča ne napolnijo z zrakom, nato dih zadržujte, kolikor brez težav zmorete, in istočasno vdihovalnik vzemite iz ust. Normalno zadihajte. Še enkrat ponovite postopek po navodilih v točkah 6 in 7, tako da boste kapsulo popolnoma izpraznili.



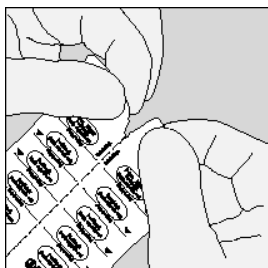
8. Odprite ustnik. Iztresite prazno kapsulo in jo zavržite. Ustnik in pokrovček zaprite in vdihovalnik HandiHaler shranite.

Čiščenje vdihovalnika HandiHaler

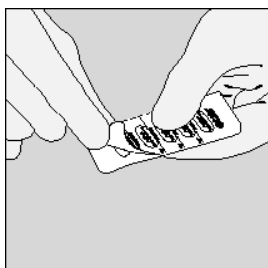


Vdihovalnik HandiHaler enkrat mesečno očistite. Odprite pokrovček in ustnik. Nato odprite osnovo, tako da prebodni gumb potisnete navzgor. Z mlačno vodo sperite iz vdihovalnika ostanke praška. Vdihovalnik HandiHaler temeljito posušite tako, da iztresete odvečno vodo nad papirno brisačo in ga nato z odprtim pokrovčkom, ustnikom in osnovo sušite na zraku. Sušiti se mora 24 ur, zato ga očistite takoj po uporabi, tako da bo pripravljen za naslednji odmerek zdravila. Če je potrebno, lahko zunanji del ustnika očistite z vlažno (ne moko) krpico.

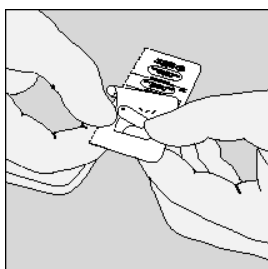
Odpiranje pretisnega omota



A. Prelomite (ločite) pretisni omot zdravila Spiriva in sicer tako, da ga pretrgate vzdolž perforacije.



B. Tik pred uporabo povlecite za jeziček in folijo toliko snemite (potegnite), tako da je povsem vidna ena kapsula. V primeru, da je bila pri tem druga kapsula nenamerno izpostavljena zraku, jo morate zavreči.



C. Vzemite kapsulo.

Kapsule zdravila Spiriva vsebujejo le majhno količino praška, tako da so le delno polnjene.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali atropin ali njegove derivate, npr. ipratropij ali oksitropij.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tiotropijev bromid je bronhodilatator za vzdrževalno zdravljenje z enim odmerkom na dan in ga ne smemo uporabljati za začetno zdravljenje akutnih epizod bronhospazma t.j. kot reševalno zdravilo. Po dajanju tiotropijevega bromida v obliki praška za inhaliranje se lahko pojavijo takojšnje preobčutljivostne reakcije.

V skladu z njegovim antiholinergičnim delovanjem, je treba tiotropijev bromid previdno uporabljati pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja, hiperplazijo prostate ali zaporo vratu sečnega mehurja (glejte poglavje 4.8).

Pri zdravilih za inhaliranje lahko inhalacija sproži bronhospazem.

Tiotropij je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so imeli nedavno, pred manj kot 6 meseci, miokardni infarkt; v preteklem letu nestabilno ali življenjsko nevarno srčno aritmijo ali srčno aritmijo, pri kateri sta bili potrebni intervencija ali sprememba zdravljenja z zdravili; ali so se v preteklem letu zdravili v bolnišnici zaradi srčnega popuščanja (funkcijski razred III ali IV po NYHA). Takšni bolniki so bili izključeni iz kliničnih preskušanj, na naštetih stanja pa lahko vpliva antiholinergično delovanje zdravila.

Ker se pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) raven tiotropijevega bromida v plazmi zaradi zmanjšane ledvične funkcije poveča, ga smemo pri njih uporabiti samo, kadar je pričakovana korist zdravljenja večja od morebitnega tveganja. Z dolgotrajno uporabo pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni izkušenj (glejte poglavje 5.2).

Bolnike je treba opozoriti, naj pazijo, da ne bi zdravila v prašku zanesli v oči. Poučiti jih je treba, da bi lahko prašek v očeh povzročil ali poslabšal glavkom zaprtega zakotja, očesno bolečino ali neprijeten občutek v očeh, začasno zamegljen vid, videnje barvnih odsevov okrog luči ali barvnih madežev, ki se skupaj s pordelostjo oči pojavijo zaradi kongestije veznice in edema roženice. Če se naštetih očesni simptomi razvijejo v katerikoli kombinaciji, morajo bolniki tiotropijev bromid prenehati jemati in se nemudoma posvetovati s specialistom.

Suha usta, učinek, ki ga opažajo pri zdravljenju z antiholinergiki, so lahko dolgoročno povezana z zobnim kariesom.

Tiotropijevega bromida bolniki ne smejo uporabljati pogosteje kot enkrat na dan (glejte poglavje 4.9).

Zdravilo Spiriva kapsule vsebujejo 5,5 mg laktoze monohidrata. Ta količina običajno ne povzroča težav bolnikom z neprenašanjem laktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, kot je npr. galaktozemija, ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. Pomožna snov laktoza monohidrat lahko vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili niso izvajali, vendar pri sočasni uporabi tiotropijevega bromida v obliki praška za inhaliranje in drugih zdravil niso zasledili kliničnih znakov interakcij. Ta zdravila so bila simpatikomimetični bronhodilatatorji, metilksantini ter peroralni in inhalacijski steroidi, ki jih pogosto uporabljamo v zdravljenju KOPB.

Dolgodelujoči beta-agonisti (LABA) in inhalacijski kortikosteroidi (ICS) niso spremenili izpostavljenosti tiotropiju.

Sočasno dajanje tiotropijevega bromida z drugimi antiholinergičnimi zdravili ni raziskano, zato ga ne priporočamo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi tiotropija pri nosečnicah je na voljo zelo malo podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov klinično relevantnih odmerkov na sposobnost

razmnoževanja (glejte 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Spiriva.

Dojenje

Ni znano, ali tiotropijev bromid prehaja v materino mleko. Čeprav so raziskave pri glodavcih pokazale, da se z mlekom izloča le majhna količina tiotropijevega bromida, uporabe zdravila Spiriva med dojenjem ne priporočamo. Tiotropijev bromid je dolgodelujoča spojina. Pri odločitvi o nadaljevanju ali prenehanju dojenja oziroma nadaljevanju ali ukinitvi zdravljenja z zdravilom Spiriva je treba presoditi med koristjo dojenja za otroka in koristjo zdravljenja matere.

Plodnost

Za tiotropij ni na voljo kliničnih podatkov o plodnosti. Neklinična študija o tiotropiju pa ni pokazala nikakršnega škodljivega učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

O učinkih na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvajali študij. Pojav omotice, meglene vida ali glavobola lahko zmanjša sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Številne od naštetih neželenih učinkov lahko pripišemo antiholinergičnemu delovanju zdravila Spiriva.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Pogostnosti navedenih neželenih učinkov temeljijo na grobih ocenah njihove pojavnosti (to je dogodkih, ki so jih pripisali tiotropiju raziskovalci v preskušanjih), dobljenih v skupini s tiotropijem (9.647 bolnikov), v 28 s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je obdobje zdravljenja trajalo od štirih tednov do štiri leta.

Navedba pogostnosti po MedDRA:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem/priporočeni izraz po MedDRA	pogostnost
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	
dehidracija	neznano
<u>Bolezni živčevja</u>	
omotica	občasno
glavobol	občasno
motnje okušanja	občasno
nespečnost	redko
<u>Očesne bolezni</u>	
meglen vid	občasno
glavkom	redko
povečan očesni tlak	redko
<u>Srčne bolezni</u>	
atrijska fibrilacija	občasno

supraventrikularna tahikardija	redko
tahikardija	redko
palpitacije	redko
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	
faringitis	občasno
disfonija	občasno
kašelj	občasno
bronhospazem	redko
epistaksa	redko
laringitis	redko
sinusitis	redko
<u>Bolezni prebavil</u>	
suha usta	pogosto
gastroezofagealna refluksna bolezen	občasno
zaprtost	občasno
orofaringealna kandidoza	občasno
črevesna zapora, tudi paralitični ileus	redko
gingivitis	redko
glositis	redko
disfagija	redko
stomatitis	redko
navzea	redko
zobni karies	neznano
<u>Bolezni kože in podkožja, boleznimi imunskega sistema</u>	
izpuščaj	občasno
urtikarija	redko
pruritus	redko
preobčutljivosti (tudi takojšnje reakcije)	redko
angioedem	redko
anafilaktična reakcija	neznano
kožna okužba in kožna razjeda	neznano
suha koža	neznano
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	
otekanje sklepov	neznano
<u>Bolezni sečil</u>	
dizurija	občasno
zastoj seča	občasno
okužba sečil	redko

Opis izbranih neželenih učinkov

V nadzorovanih kliničnih študijah so bili pogosti antiholinergični neželeni učinki, kot so suha usta, ki jih je imelo približno 4 % bolnikov.

V 28 kliničnih preskušanjih so prekinili zdravljenje zaradi suhih ust pri 18 od 9.647 s tiotropijem zdravljenih bolnikov (0,2 %).

Resni neželeni učinki, ki so posledica antiholinergičnih učinkov, so: glavkom, zaprtost, črevesna zapora (vključno s paraličnim ileusom) in zastoj seča.

Druga posebna populacija

Z naraščajočo starostjo se lahko povečajo antiholinergični učinki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Veliki odmerki tiotropijevega bromida lahko povzročijo antiholinergične znake in simptome.

Vendar enkratni inhalacijski odmerek do 340 mikrogramov tiotropijevega bromida pri zdravih prostovoljcih ni imel neželenih sistemskih antiholinergičnih učinkov. Tudi pri odmerjanju do 170 mikrogramov tiotropijevega bromida na dan 7 dni pri zdravih prostovoljcih razen suhosti ust niso zasledili pomembnejših neželenih učinkov. V študiji o učinkih večkratnih odmerkov pri bolnikih s KOPB, v kateri je bil največji dnevni odmerek 43 mikrogramov tiotropijevega bromida, v štirih tednih niso zasledili pomembnejših neželenih učinkov.

Akutna zastrupitev s pomotoma zaužitimi kapsulami tiotropijevega bromida zaradi majhne peroralne biološke uporabnosti je malo verjetna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, za inhalacijo, antiholinergiki, Oznaka ATC: R03B B04

Mehanizem delovanja

Tiotropijev bromid je specifičen antagonist na muskarinskih receptorjih z dolgotrajnim delovanjem, ki ga v klinični medicini pogosto imenujejo antiholinergik. Z vezavo na muskarinske receptorje v gladkih mišicah bronhijev zavira holinergične (bronhokonstriktivne) učinke acetilholina, ki se sprošča iz parasimpatičnih živčnih končičev. Ima podobno afiniteto za podvrste muskarinskih receptorjev M₁ do M₅. Tiotropijev bromid s kompetitivnim in reverzibilnim zaviranjem receptorjev M₃ povzroči relaksacijo dihalnih poti. Učinki so bili odvisni od velikosti odmerka in so trajali dlje kot 24 ur. Predvidoma je dolgotrajen učinek tiotropija posledica zelo počasne ločitve od receptorjev M₃, razpolovna doba disociacije tiotropija je značilno daljša kot pri ipratropiju. Tiotropij deluje kot N-kvarterni antiholinergik lokalno selektivno (bronhoselektivno), kadar ga dajemo z inhalacijo, in ima sprejemljiv terapevtski razpon še preden se začnejo pojavljati sistemski antiholinergični učinki.

Farmakodinamični učinki

Bronhodilatacija primarno učinkuje lokalno (na dihala) in ne sistemsko.

V funkcionalnih preizkusih *in vitro* je bila izkazana selektivnost (nadzorovana kinetika) za podvrsto receptorjev M₃ glede na podvrsto M₂, saj ločitev od receptorjev M₂ poteka hitreje kot od receptorjev M₃. Močan učinek in počasna ločitev od receptorjev se pri bolnikih s KOPB klinično izražata kot značilna in dolgotrajna bronhodilatacija.

Elektrofiziologija srca

Elektrofiziologija: V študiji namenjeni merjenju QT intervala, ki je vključevala 53 zdravih prostovoljcev, zdravilo Spiriva 18 mikrogramov in 54 mikrogramov (trikratni priporočeni terapevtski odmerki) v roku 12 dni ni pomembno podaljšalo QT intervala v EKG zapisu.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnem delu razvojnega programa so izvedli štiri enoletne in dve 6-mesečni randomizirani, dvojno slepi študiji pri 2663 naključno izbranih bolnikih (1308 jih je prejelo tiotropijev bromid). V enoletnem programu so izvedli dve s placebom nadzorovani preskušanja in dve preskušanja z aktivno kontrolo (ipratropij). V obeh 6-mesečnih preskušanjih so za kontrolo uporabili salmeterol in placebo. Uspešnost zdravljenja so ocenili glede na pljučno funkcijo, dispnejo, poslabšanje bolezni in z zdravjem povezano kakovost življenja.

Pljučna funkcija

Tiotropijev bromid v enem odmerku na dan je pomembno izboljšal pljučno funkcijo (forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi, FEV₁ in forsirano vitalno kapaciteto, FVC) v 30 minutah po prvem odmerku, učinek pa je trajal 24 ur. Farmakodinamično ravnovesje se je vzpostavilo v enem tednu, bronhodilatacijski učinek pa se je pretežno razvil že do tretjega dne. Tiotropijev bromid je značilno izboljšal jutranji in večerni PEFR (peak expiratory flow rate - največji pretok zraka med izdihom), kar so pokazali zapiski bolnikov, ki so vsak dan zapisovali izmerjene vrednosti. Bronhodilatacijski učinki tiotropijevega bromida so bili ohranjeni ves čas enoletnega zdravljenja in niso kazali znakov razvoja tolerance.

Randomizirana, s placebom nadzorovana klinična študija, v kateri je sodelovalo 105 naključno izbranih bolnikov s KOPB, je pokazala, da je trajal bronhodilatacijski učinek v primerjavi s placebom vseh 24 ur med dvema odmerkoma ne glede na to, ali so bolniki zdravilo jemali zjutraj ali zvečer.

Klinična preskušanja (do 12 mesecev)

Dispneja, prenašanje telesnega napora

Zdravljenje s tiotropijevim bromidom je pomembno ublažilo dispnejo (ocenjeno z indeksom za ocenjevanje dispneje, Transition Dyspnoea Index). Izboljšanje je trajalo ves čas zdravljenja.

Vpliv izboljšanja dispneje na telesno zmogljivost so proučevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih pri 433 naključno izbranih bolnikih z zmerno do hudo KOPB. V teh preskušanjih je šest-mesečno zdravljenje z zdravilom Spiriva značilno podaljšalo čas prenašanja telesnega napora, skrajšan zaradi simptomov, kar so pokazale meritve z ergometrom na kolesu pri 75 % največje delovne zmogljivosti, in sicer za 19,7 % (preskušanje A) oziroma za 28,3 % (preskušanje B) v primerjavi s placebom.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

V 9-mesečnem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem kliničnem preskušanju, v katerem je sodelovalo 492 bolnikov, je zdravilo Spiriva pomembno izboljšalo z zdravjem povezano kakovost življenja, ki so jo ovrednotili s skupno oceno na vprašalniku bolnišnice St. George o respiratornih simptomih (SGRQ - St. George's Respiratory Questionnaire). Delež bolnikov s pomembnim izboljšanjem skupne ocene na vprašalniku (to je za > 4 enote) je bil 10,9 % višji v skupini, ki je uporabljala zdravilo Spiriva, v primerjavi s kontrolno skupino (59,1 % v skupini, ki je uporabljala zdravilo Spiriva in 48,2 % v kontrolni skupini, p = 0,029). Srednja razlika med skupinama

je bila 4,19 enote ($p = 0,001$). Pri posameznih delih vprašalnika SGRQ se je ocena simptomov izboljšala za 8,19 enote, ocena aktivnosti za 3,91 enote in ocena vpliva na življenje za 3,61 enote. Izboljšanje je bilo pri vseh treh delih vprašalnika statistično značilno.

Poslabšanja KOPB

V randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 1.829 naključno izbranih bolnikih z zmerno do zelo hudo KOPB je tiotropijev bromid statistično značilno zmanjšal delež bolnikov z epizodami poslabšanja KOPB (z 32,2 % na 27,8 %) in statistično pomembno zmanjšal število epizod poslabšanja, in sicer za 19 % (z 1,05 na 0,85 primerov na bolnik-let). Poleg tega je bilo zaradi poslabšanja KOPB bolnišnično zdravljenih 7,0 % bolnikov v skupini, ki je jemala tiotropijev bromid, in 9,5 % bolnikov v skupini s placebom ($p = 0,056$). Število sprejemov v bolnišnico zaradi KOPB se je zmanjšalo za 30 % (z 0,25 na 0,18 primerov na bolnik-let).

V enoletnem randomiziranem, dvojno slepem, dvojno s placebom primerjanem preskušanju vzporednih skupin so primerjali učinek zdravljenja z 18 mikrogrami zdravila Spiriva, enkrat na dan in s 50 mikrogrami salmeterola HFA pMDI, dvakrat na dan, na pojavnost zmernih in hudih poslabšanj bolezni pri 7.376 bolnikih s KOPB in s poslabšanji v preteklem letu.

Preglednica 1: Povzetek opazovanih dogodkov poslabšanja

Opazovani dogodek	Spiriva 18 mikrogramov (HandiHaler) N = 3.707	Salmeterol 50 mikrogramov (HFA pMDI) N = 3.669	Razmerje (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Čas [dnevi] do prvega poslabšanja [†]	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	< 0,001
Čas do prvega hudega poslabšanja (sprejem v bolnišnico) [§]	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	< 0,001
Bolniki z ≥ 1 poslabšanjem, n (%) [*]	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	< 0,001
Bolniki z ≥ 1 hudim poslabšanjem (sprejem v bolnišnico), n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	< 0,001

[†] Čas [v dnevih] se nanaša na 1. kvartil bolnikov. Analizo časa do dogodka so izvedli s Coxovim regresijskim modelom za proporcionalne ogroženosti z (združenim) centrom in zdravljenjem kot sospremenljivko; razmerje se nanaša na stopnjo ogroženosti.

[§] Analizo časa do dogodka so izvedli s Coxovim regresijskim modelom za proporcionalne ogroženosti z (združenim) centrom in zdravljenjem kot sospremenljivko; razmerje se nanaša na stopnjo ogroženosti. Časa [v dnevih] za 1. kvartil bolnikov ni možno izračunati, ker je delež tistih s hudim poslabšanjem premajhen.

^{*} Za analizo števila bolnikov z dogodkom so uporabili Cochran-Mantel-Haenszelov test s stratifikacijo po združenem centru; razmerje se nanaša na stopnjo ogroženosti.

Zdravilo Spiriva je v primerjavi s salmeterolom podaljšalo čas do prvega poslabšanja (187 dni v primerjavi s 145 dnevi), ob 17-odstotnem zmanjšanju tveganja (razmerje ogroženosti 0,83; 95odstotni IZ 0,77 do 0,90; $P < 0,001$). Zdravilo Spiriva je hkrati podaljšalo čas do prvega hudega poslabšanja (sprejem v bolnišnico, ko doseže razmerje ogroženosti 0,72; 95-odstotni IZ 0,61 do 0,85; $P < 0,001$).

Dolgoročna klinična preskušanja (več kot 1 leto, do 4 leta)

V 4-letnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je zajelo 5.993 naključno izbranih bolnikov (3.006 jih je dobivalo placebo in 2.987 zdravilo Spiriva), je bilo izboljšanje FEV₁ ob zdravljenju z zdravilom Spiriva v primerjavi s placebom konstantno vsa 4 leta. V skupini, ki je uporabljala zdravilo Spiriva, je ≥ 45 -mesečno zdravljenje zaključil večji delež bolnikov v primerjavi s skupino, ki je uporabljala placebo (63,8 % proti 55,4 %, $p < 0,001$). Letni upad FEV₁ je bil ob zdravljenju z zdravilom Spiriva podoben kot pri placebu. Med zdravljenjem se je za 16 % zmanjšalo tveganje za smrt. Stopnja pojavnosti smrti je bila v skupini, ki je uporabljala placebo, 4,79 na 100 bolnik-let, v skupini, ki je uporabljala tiotropijev bromid, pa 4,10 na 100 bolnik-let (razmerje tveganja (tiotropij/placebo) = 0,84, 95-odstotni IZ = 0,73, 0,97). Zdravljenje s tiotropijem je za 19 % zmanjšalo tveganje za odpoved dihanja (na podlagi poročil o neželenih učinkih) (z 2,09 na 1,68 primerov na 100 bolnik-let, relativno tveganje (tiotropij/placebo) = 0,81, 95-odstotni IZ = 0,65, 0,999).

Z aktivno učinkovino nadzorovana študija o tiotropiju

V veliki, dolgoročni, dvojno slepi, z aktivno učinkovino nadzorovani študiji so v do 3-letnem opazovalnem obdobju pri naključno razvrščenih preizkušancih primerjali učinkovitost in varnost zdravil Spiriva HandiHaler in Spiriva Respimat (5.694 bolnikov je uporabljalo zdravilo Spiriva HandiHaler, 5.711 bolnikov pa zdravilo Spiriva Respimat). Primarna opazovana dogodka sta bila čas do prvega poslabšanja KOPB in čas do nastopa smrti (umrljivost iz vseh vzrokov), v podštudiji (906 bolnikov) pa še FEV₁ izmerjen ob koncu odmernega intervala (pred naslednjim odmerkom).

Čas do prvega poslabšanja KOPB je bil v študiji z zdraviloma Spiriva HandiHaler in Spiriva Respimat številčno podoben (razmerje ogroženosti med zdraviloma Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat je 1,02; 95-odstotni IZ pa 0,97 do 1,08). Mediana števila dni do prvega poslabšanja KOPB je bila pri zdravilu Spiriva HandiHaler 719 dni, pri zdravilu Spiriva Respimat pa 756 dni.

Bronhodilatacijski učinek zdravila Spiriva HandiHaler se je ohranjal skozi obdobje 120 tednov in je bil podoben kot pri zdravilu Spiriva Respimat. Srednja razlika med FEV₁ pri uporabi zdravila Spiriva HandiHaler in zdravila Spiriva Respimat je bila 0,010 l (95-odstotni IZ -0,018 do 0,038 l).

V študiji TioSpir, ki je potekala po začetku trženja zdravila in v kateri so primerjali zdravila Spiriva Respimat in Spiriva HandiHaler, je bila umrljivost iz vseh vzrokov, vključno z obdobjem sledenja vitalnega statusa, podobna (razmerje ogroženosti med zdraviloma Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat je 1,04; 95-odstotni IZ pa 0,91 do 1,19).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti za predložitev rezultatov študij z zdravilom Spiriva pri KOPB in cistični fibrozi za vse podskupine pediatrične populacije (glejte poglavje 4.2, za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

a) Splošni uvod

Tiotropijev bromid je nekiralna kvarтерна amonijeva spojina in je slabo topen v vodi. Bolniki ga jemljejo v obliki suhega praška za inhaliranje. Pri dajanju z inhalacijami se večina odmerka odlaga v prebavilih in manj v pljučih, ki so tarčni organ. Veliko opisanih farmakokinetičnih podatkov velja za večje odmerke od priporočenih za zdravljenje.

b) Splošne značilnosti učinkovine po dajanju zdravila

Absorpcija: Absolutna biološka uporabnost, ki je bila pri mladih zdravih prostovoljcih po inhalaciji suhega praška 19,5 %, kaže, da ima delež odmerka, ki doseže pljuča, veliko biološko uporabnost. Absolutna biološka uporabnost peroralnih raztopin tiotropija je 2 do 3 %. Največje koncentracije tiotropija v plazmi so izmerili 5-7 minut po inhalaciji.

V stanju ravnovesja so bile največje koncentracije tiotropija v plazmi bolnikov s KOPB 12,9 pg/ml in so se hitro zmanjševale s porazdelitvijo v različne telesne predele. Najmanjše koncentracije v plazmi so bile v ravnovesnem stanju 1,71 pg/ml. Sistemska izpostavljenost tiotropiju je bila po inhalaciji tiotropija z inhalatorjem HandiHaler podobna kot po inhalaciji tiotropija z inhalatorjem Respimat.

Porazdelitev: Na beljakovine v plazmi se veže 72 % tiotropija, volumen porazdelitve pa je 32 l/kg. Lokalne koncentracije v pljučih niso znane, vendar so zaradi načina vnašanja predvidoma precej večje. Študije pri podganah so pokazale, da skozi krvnomožgansko pregrado ne prehaja pomembnejša količina tiotropijevega bromida.

Biotransformacija: Presnavlja se majhna količina spojine, saj se pri mladih zdravih prostovoljcih po intravenskem dajanju s sečem izloči 74 % snovi v nespremenjeni obliki. Ester tiotropijevega bromida se neencimsko cepi na alkohol (N-metilskopin) in kislino (ditienilglikolno kislino), ki sta na muskarinskih receptorjih neaktivna. Preskusi *in vitro* s humanimi jetrnimi mikrosomi in humanimi hepatociti kažejo, da se del preostalega zdravila (< 20 % odmerka po intravenskem dajanju) presnavlja z od citokroma P450 (CYP) odvisno oksidacijo in nato s konjugacijo z glutationom v različne presnovke II. faze.

Študije *in vitro* z jetrnimi mikrosomi kažejo, da lahko encimsko pot zavirata inhibitorja CYP 2D6 (in 3A4) ter kinidin, ketokonazol in gestoden. Torej CYP 2D6 in 3A4 sodelujeta v presnovni poti, po kateri se izloči manjši del odmerka. Tiotropijev bromid v človeških jetrnih mikrosomih celo pri koncentracijah, ki so večje od terapevtskih, ne zavira encimov citokroma CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A.

Izločanje: Efektivni razpolovni čas izločanja tiotropija pri bolnikih KOPB je v razponu 27 do 45 ur. Skupni očistek je bil pri mladih zdravih prostovoljcih po intravenskem odmerku 880 ml/min. Po intravenskem dajanju se tiotropijev bromid pretežno izloči nespremenjen s sečem (74 %). Po inhalaciji suhega praška se pri KOPB bolnikih do stanja dinamičnega ravnovesja s sečem v 24 urah izloči 7 % (1,3 mikrogramov) nespremenjenega zdravila, večina preostanka pa je neabsorbirano zdravilo v črevesju, ki se izloči z blatom. Ledvični očistek tiotropijevega bromida je večji od kreatininskega očistka, kar kaže na izločanje v seč. Pri bolnikih s KOPB se je pri 1-krat dnevnem vnašanju z inhalacijami farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja vzpostavilo do 7. dneva. Zdravilo se zatem ni kopičilo.

Linearnost/ nelinearnost: Za terapevtski razpon odmerjanja tiotropija je značilna linearna farmakokinetika, ne glede na formulacijo.

c) Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši bolniki: Kot pri vseh zdravilih, ki se pretežno izločajo skozi ledvice, je bil pri starejših bolnikih ledvični očistek tiotropija manjši kot pri mlajših (365 ml/ pri bolnikih s KOPB, mlajših od 65 let, 271 ml/min pri bolnikih s KOPB, starejših od 65 let). To ni povzročilo ustreznega povečanja vrednosti $AUC_{0-6,ss}$ ali $C_{max,ss}$.

Bolniki z ledvično okvaro: Po enkratnih inhalacijah tiotropija na dan do stanja dinamičnega ravnovesja je bila pri KOPB bolnikih z blago ledvično okvaro (CL_{CR} 50 do 80 ml/min) v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo ($CL_{CR} > 80$ ml/min) $AUC_{0-6,ss}$ blago povečana (za 1,8 do 30 % večja), vrednosti $C_{max,ss}$ pa so bile podobne.

Pri KOPB bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro ($CL_{CR} < 50$ ml/min) se skupna izpostavljenost po intravenskem dajanju tiotropija podvoji (za 82 % večja AUC_{0-4h} in za 52 % večja C_{max}) v primerjavi z KOPB bolniki z normalno ledvično funkcijo, kar potrjujejo tudi koncentracije v plazmi po inhalaciji suhega praška.

Bolniki z jetrno okvaro: Zmanjšano jetrno delovanje predvidoma ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko tiotropija. Tiotropij se pretežno izloča skozi ledvice (74 % pri mladih zdravih prostovoljcih) in z enostavno, neencimsko cepitvijo estra v farmakološko neaktivne produkte.

Japonski bolniki s KOPB: Pri navzkrižni primerjavi preskušanja so bile srednje koncentracije tiotropija v plazmi 10 minut po dajanju odmerka v stanju dinamičnega ravnovesja pri japonskih bolnikih s KOPB po inhalaciji tiotropija za 20 do 70 % večje kot pri belcih s KOPB, vendar pa pri japonskih bolnikih v primerjavi z belci s KOPB ni bilo signala o večji umrljivosti ali srčni ogroženosti. Za druge etnične skupine ali rase ni na voljo dovolj farmakokinetičnih podatkov.

Pediatrična populacija: Glejte poglavje 4.2.

d) Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Med farmakokinetiko in farmakodinamiko ni neposredne povezave.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Številne učinke, ki so jih zasledili na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja, lahko pojasnimo z antiholinergičnim delovanjem tiotropijevega bromida. Značilni učinki pri živalih so bili slabša ješčnost, zaviranje prirasta telesne mase, suha usta in nos, zmanjšano solzenje in slinjenje, midriaza in povečana srčna frekvenca. Drugi pomembnejši učinki v študijah o toksičnosti ponovljenih odmerkov so bili: blag dražeč učinek v dihalih pri podganah in miših, ki je povzročil rinitis in spremembe epitelijskega v nosni votlini in grlu, ter prostatitis in beljakovinski depoziti ter litiaza v mehurju pri podganah.

Škodljive učinke na brejost, razvoj zarodka oz. ploda, kotitev ali razvoj zaroda so zasledili samo po dajanju odmerkov, ki so bili toksični za samice. Tiotropijev bromid pri podganah ali kuncih ni imel teratogenih učinkov. Splošna študija o rodnosti in plodnosti podgan pri nobenem odmerku ni pokazala škodljivega učinka na plodnost ali paritev samic ali samcev, ki so prejeli zdravilo, niti na njihove potomce.

Spremembe v dihalih (iritacija), sečilnih in rodilih (prostatitis) ter reproduktivna toksičnost so bile opažene pri več kot petkratni terapevtski lokalni ali sistemski izpostavitvi. Študije o genotoksičnosti in kancerogenih učinkih niso odkrile posebne nevarnosti za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat (ki lahko vsebuje majhno količino mlečnih beljakovin)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju pretisnega omota: uporabiti v naslednjih 9 dneh
Vdihovalnik HandiHaler 12 mesecev po prvi uporabi zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/PVC/aluminij snemljiv pretisni omot po 10 kapsul.
Vdihovalnik HandiHaler je enoodmerni vdihovalnik, izdelan iz plastičnih snovi akrilonitril butadien stirena (ABS) in nerjavečega jekla. Komora kapsule je izdelana iz plastične snovi metil metakrilat akrilonitril butadien stirena (MABS) ali polikarbonata (PC).

Velikost pakiranja in priloženi vdihovalnik:

- Kartonasta škatla po 30 kapsul (3 pretisni omoti)
- Kartonasta škatla po 60 kapsul (6 pretisnih omotov)
- Kartonasta škatla po 90 kapsul (9 pretisnih omotov)
- Kartonasta škatla z vdihovalnikom HandiHaler in 10 kapsulami (1 pretisni omot)
- Kartonasta škatla z vdihovalnikom HandiHaler in 30 kapsulami (3 pretisni omoti)
- Bolnišnično pakiranje: kombinirano pakiranje 5 kartonastih škatel s 30 kapsulami in vdihovalnikom HandiHaler
- Bolnišnično pakiranje: kombinirano pakiranje 5 kartonastih škatel s 60 kapsulami

Vdihovalnik HandiHaler je pakiran/na voljo v kartonski škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/02/02008/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 3. 9. 2002
Datum zadnjega podaljšanja: 13. 4. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 3. 2023