

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Verzija:

1. IME ZDRAVILA

Spiriva Respimat 2,5 mikrograma raztopina za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Prejeti odmerek je 2,5 mikrograma tiotropija z enim vpihom (2 vpiha sta en odmerek), kar ustreza 3,124 mikrograma tiotropijevega bromida monohidrata. Prejeti odmerek je odmerek, ki ga bolnik prejme po prehodu zdravila skozi ustnik.

Pomožna snov z znanim učinkom: to zdravilo vsebuje 0,0011 mg benzalkonijevega klorida ob vsaki sprožitvi.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za inhaliranje
prozorna, brezbarvna raztopina za inhaliranje

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

KOPB

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

Astma

Zdravilo Spiriva Respimat je indicirano kot dodatno vzdrževalno bronhodilatacijsko zdravljenje za bolnike, stare šest let ali več, s hudo astmo, ki so imeli v preteklem letu eno ali več hudih poslabšanj astme (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo je namenjeno samo za inhaliranje. Vložek lahko vstavimo samo v inhalator Respimat in ga lahko samo z njim tudi uporabljamo (glejte poglavje 4.2).

Z dvema vpihoma z inhalatorjem Respimat vnesemo en odmerek zdravila.

Priporočen odmerek za odrasle je 5 mikrogramov tiotropija z dvema vpihoma z inhalatorjem Respimat enkrat na dan, ob isti uri.

Priporočenega odmerka ni dovoljeno prekoračiti.

Popolna korist pri zdravljenju astme bo opazna po več odmerkih zdravila. Pri odraslih bolnikih s hudo astmo je potrebno tiotropij uporabljati dodatno ob inhalacijskih kortikosteroidih ($\geq 800 \mu\text{g}$ budezonida/dan ali enakovredno) in vsaj enem kontrolnem zdravilu.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki smejo uporabljati priporočene odmerke tiotropijevega bromida.

Bolniki z ledvično okvaro smejo uporabljati priporočene odmerke tiotropijevega bromida. Za bolnike z zmerno in hudo okvaro (kreatininski očistek $\leq 50 \text{ ml/min}$, glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro smejo uporabljati priporočene odmerke tiotropijevega bromida (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Astma

Za bolnike, stare 6-17 let, je priporočeni odmerek 5 mikrogramov tiotropija z dvema vpihoma z inhalatorjem Respimat enkrat na dan, ob isti uri.

Pri mladostnikih (12-17 let) s hudo astmo je potrebno tiotropij uporabljati dodatno ob inhalacijskih kortikosteroidih (> 800–1600 µg budezonida/dan ali ekvivalent) in enem kontrolnem zdravilu ali ob inhalacijskih kortikosteroidih (400–800 µg budezonida/dan ali ekvivalent) in dveh kontrolnih zdravilih.

Pri otrocih (6-11 let) s hudo astmo je potrebno tiotropij uporabljati dodatno ob inhalacijskih kortikosteroidih (> 400 µg budezonida/dan ali ekvivalent) in enem kontrolnem zdravilu ali ob inhalacijskih kortikosteroidih (od 200 do 400 µg budezonida/dan ali ekvivalent) in dveh kontrolnih zdravilih.

Varnost in učinkovitost zdravila Spiriva Respimat pri otrocih, starih 6-17 let, z zmerno astmo, ni dokazana.

Varnost in učinkovitost zdravila Spiriva Respimat pri otrocih, mlajših od 6 let, ni dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar odmerjanja ni možno priporočiti.

KOPB

Smotrne uporabe zdravila Spiriva Respimat pri otrocih pod 18 let ni.

Cistična fibroza

Učinkovitost in varnost zdravila Spiriva Respimat nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Način uporabe

To zdravilo je namenjeno le za inhaliranje. Vložek je lahko vstavljen in uporabljen le z inhalatorjem Respimat za večkratno uporabo. Respimat je pripomoček za inhaliranje, ki ustvarja meglico za inhaliranje. Namenjen je za uporabo pri enem bolniku in za vnos večkratnih odmerkov z enim vložkom.

Inhalator Respimat za večkratno uporabo dopušča menjavo vložkov in ga je možno uporabiti za do 6 vložkov.

Bolnik mora pred začetkom uporabe zdravila Spiriva Respimat prebrati navodila za uporabo inhalatorja Respimat za večkratno uporabo.

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

Navodila za ravnanje in uporabo inhalatorja Respimat za večkratno uporabo

Otroci naj inhalator Spiriva Respimat uporabljajo ob pomoči odrasle osebe.

Bolnik bo moral inhalator uporabljati samo ENKRAT NA DAN. Ob vsaki uporabi naj naredi DVA VPIHA.



- Če zdravilo Spiriva Respimat ni bilo uporabljeno več kot 7 dni, sprostitve en vpih proti tlom.
- Če zdravilo Spiriva Respimat ni bilo uporabljeno več kot 21 dni, ponovite postopke v korakih od 4 do 6 v poglavju "Priprava za uporabo", dokler se ne pojavi viden oblaček. Nato še trikrat ponovite postopke v korakih od 4 do 6.

Kako skrbeti za inhalator Respimat za večkratno uporabo





Ustnik in kovinski del v ustniku očistite samo z vlažno krpico ali robčkom vsaj enkrat na teden. Manjša obarvanost ustnika ne vpliva na delovanje inhalatorja Respimat za večkratno uporabo. Če je potrebno, z vlažno krpico obrišite zunanost inhalatorja Respimat za večkratno uporabo.



Kdaj zamenjati inhalator

Ko bolnik uporabi en inhalator s 6 vložki, naj si priskrbi novo pakiranje zdravila Spiriva Respimat, ki vsebuje inhalator.



Priprava za uporabo

<p>1. Snemite prozorno dno</p> <ul style="list-style-type: none">• Pokrovček naj bo zaprt.• Pritisnite na varnostni zatič in z drugo roko izvlecite prozorno dno.	
<p>2. Vstavite vložek</p> <ul style="list-style-type: none">• Vložek vstavite v inhalator.• Postavite inhalator na trdno podlago in ga močno potisnite navzdol, dokler se ne zaskoči.	
<p>3. Vložek zabeležite in prozorno dno namestite nazaj</p> <ul style="list-style-type: none">• Označite krožec na nalepki inhalatorja, da boste beležili število vložkov.• Prozorno dno namestite nazaj, dokler se ne zaskoči.	
<p>4. Zavrtite</p> <ul style="list-style-type: none">• Pokrovček naj bo zaprt.• Zavrtite prozorno dno v smeri puščice na nalepki, dokler se ne zaskoči (za polovico obrata).	

<p>5. Odprite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokrovček odprite do konca. 	
<p>6. Pritisnite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalator nagnite proti tlom. • Pritisnite na gumb za sprostitvev odmerka. • Zaprite pokrovček. • Ponavljajte postopke v korakih od 4 do 6, dokler se ne pojavi viden oblaček. • Ko se pojavi viden oblaček, še trikrat ponovite postopke v korakih od 4 do 6. <p>Inhalator je zdaj pripravljen za uporabo, in sicer za 60 vpihov (ali 30 odmerkov).</p>	

Vsakodnevna uporaba

ZAVRTITE

- Pokrovček naj bo zaprt.
- **ZAVRTITE** prozorno dno v smeri puščic na nalepki, dokler se ne zaskoči (za polovico obrata).



ODPRITE

- **ODPRITE** pokrovček do konca.



PRITISNITE

- Počasi in globoko izdihnite.
- Stisnite ustnice okrog ustnika in pazite, da ne bi prekrili reža za zrak. Inhalator usmerite proti žrelu.
- Med počasnim in globokim vdihom skozi usta **PRITISNITE** na gumb za sprostitvev odmerka in nadaljujte s počasnim vdihom, dokler je mogoče.
- Zadržite dih 10 sekund ali dokler ga lahko brez težav zadržite.
- Ponovite postopke **ZAVRTITE**, **ODPRITE**, **PRITISNITE**, da boste skupaj vdihnili 2 vpiha.
- Zaprite pokrovček do naslednje uporabe inhalatorja.



Kdaj je potrebno zamenjati vložek Spiriva Respimat

Prikazovalnik odmerkov pokaže, koliko vpihov je še v vložku.



Na voljo je še 60 vpihov.



Na voljo je še manj kot 10 vpihov. Priskrbite nov vložek.



Vložek je izprazen. Obrnite prozorno dno, da ga sprostite. Inhalator je zdaj zaklenjen. Odstranite vložek iz inhalatorja. Vstavite nov vložek tako, da se zaskoči (glejte korak 2). Nov vložek bo gledal ven bolj kot prvi vložek (nadaljujte s 3. korakom). Ne pozabite namestiti prozornega dna nazaj, da sprostite inhalator.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na tiotropijev bromid ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1, ali na atropin ali njegove derivate, na primer ipratropij ali oksitropij.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pomožne snovi

Benzalkonijev klorid lahko povzroči sopenje in težave z dihanjem. Pri bolnikih z astmo je tveganje za tovrstne neželene učinke povečano.

Tiotropijev bromid je bronhodilatator za vzdrževalno zdravljenje z enim odmerkom na dan in ga ne smemo uporabljati za začetno zdravljenje akutnih epizod bronhospazma ali odpravo akutnih simptomov. Pri akutnem napadu je treba uporabiti hitro delujoči beta₂-agonist.

Zdravila Spiriva Respimat se pri astmi ne sme uporabljati kot monoterapijo. Bolnikom z astmo je treba svetovati, naj po uvajanju zdravila Spiriva Respimat nadaljujejo zdravljenje s protivnetnimi zdravili, tj. inhalacijskimi kortikosteroidi, in ga ne spreminjajo, četudi se simptomi izboljšajo.

Po uporabi raztopine tiotropijevega bromida za inhaliranje se lahko pojavijo takojšnje preobčutljivostne reakcije.

Skladno z antiholinergično aktivnostjo tiotropijevega bromida, ga je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih z glavkomom ozkega zakotja, s hiperplazijo prostate ali zaporo vratu sečnega mehurja.

Zdravila za inhaliranje lahko povzročijo 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 (stopnje 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 (kreatininski očistek ≤ 50 ml/min) koncentracija v plazmi veča s stopnjo zmanjšanja ledvičnega delovanja, smemo tiotropijev bromid pri

njih uporabiti le, kadar je korist zdravljenja večja od možnega tveganja. Za bolnike s hudo ledvično okvaro ni na voljo dolgotrajnejših izkušenj (glejte 5.2).

Bolnike moramo opozoriti, naj pazijo, da pršila ne bi zanesli v oči. Poučiti jih moramo, da lahko vnos pršila v oči povzroči ali poslabša glavkom ozkega zakotja, očesno bolečino ali nelagodje, prehodno motnost vida, učinek halo (zaznavanje mavričnih okvirjev okrog virov svetlobe) ali zaznavanje barvnih podob ob sočasni pordelosti oči zaradi kongestije veznice in edema roženice. Če se razvije kakršnakoli kombinacija naštetih očesnih simptomov, morajo bolniki prenehati jemati tiotropijev bromid in se nemudoma posvetovati s specialistom.

Zaradi suhih ust, ki so jih zasledili med zdravljenjem z antiholinergičnimi zdravili, se lahko med dolgotrajnejšo uporabo pojavi zobna gniloba.

Tiotropijevega bromida bolnik ne sme uporabljati pogosteje kot enkrat na dan (glejte poglavje 4.9).

Zdravilo Spiriva Respimat ni priporočljivo pri cistični fibrozi. Če ga uporabimo pri bolnikih s cistično fibrozo, lahko zdravilo Spiriva Respimat okrepi znake in simptome cistične fibroze (npr. resni neželeni dogodki, poslabšanje pljučnega delovanja, okužbe dihal).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uradnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli, toda med sočasno uporabo z drugimi zdravili, ki jih običajno uporabljajo v zdravljenju KOPB in astme, na primer s simpatomimetičnimi bronhodilatatorji, metilksantini, peroralnimi in inhalacijskimi steroidi, antihistaminiki, mukolitiki, modifikatorji levkotrienov, kromoni in anti-IgE, niso zasledili kliničnih znakov, ki bi kazali na medsebojno delovanje.

Dolgodelujoči beta-agonisti in inhalacijski kortikosteroidi niso spremenili izpostavljenosti tiotropiju.

Sočasne uporabe tiotropijevega bromida z drugimi antiholinergičnimi zdravili niso raziskovali in je zato 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 na sposobnost razmnoževanja po odmerkih, ki so primerni za klinično rabo (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Spiriva Respimat bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se tiotropijev bromid izloča v materino mleko. Čeprav so študije pri glodavcih pokazale, da se v materino mleko izloči le majhna količina tiotropijevega bromida, uporabe zdravila Spiriva Respimat med dojenjem ne priporočamo. Tiotropijev bromid je dolgo delujoča spojina. Pri odločitvi o nadaljevanju ali prekinitvi dojenja oziroma nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Spiriva Respimat je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Omotica ali zamegljen vid lahko zmanjšata sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Številne od naštetih neželenih učinkov lahko pripišemo antiholinergičnim učinkom tiotropijevega bromida.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Navedeni podatki temeljijo na grobih ocenah stopenj pogostnosti neželenih učinkov (dogodkov pripisanih tiotropiju) v skupinah bolnikov, ki so uporabljali tiotropij, dobljenih v 7 s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri KOPB (3282 bolnika) in 12 s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri odraslih in pediatričnih bolnikih z astmo (1930 bolnikov), v katerih so trajala obdobja zdravljenja od štirih tednov do enega leta.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost po naslednjih kriterijih:

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 ($< 1/10.000$),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem / priporočeni izraz po MedDRA	Pogostnost pri KOPB	Pogostnost pri astmi
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>		
dehidracija	neznana	neznana
<u>Bolezni živčevja</u>		
omotica	občasni	občasni
glavobol	občasni	občasni
nespečnost	redki	občasni
<u>Očesne bolezni</u>		
meglen vid	redki	neznana
povečan očesni tlak	redki	neznana
glavkom	redki	neznana
<u>Srčne bolezni</u>		
atrijska fibrilacija	redki	neznana
palpitacije	redki	občasni
supraventrikularna tahikardija	redki	neznana
tahikardija	redki	neznana
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>		
kašelj	občasni	občasni
faringitis	občasni	občasni
disfonija	občasni	občasni
epistaksa	redki	redki
bronhospazem	redki	občasni
laringitis	redki	neznana
sinusitis	neznana	neznana
<u>Bolezni prebavil</u>		
suha usta	pogosti	občasni

Organski sistem / priporočeni izraz po MedDRA	Pogostnost pri KOPB	Pogostnost pri astmi
zaprtost	občasni	redki
orofaringealna kandidoza	občasni	občasni
disfagija	redki	neznana
gastroezofagealna refluksna bolezen	redki	neznana
zobni karies	redki	neznana
gingivitis	redki	redki
glositis	redki	neznana
stomatitis	neznana	redki
zapora črevesa, tudi paralitični ileus	neznana	neznana
slabost	neznana	neznana
<u>Bolezni kože in podkožja, bolezni imunskega sistema</u>		
izpuščaj	občasni	občasni
srbež	občasni	redki
angionevrotični edem	redki	redki
urtikarija	redki	redki
kožna okužba/kožna razjeda	redki	neznana
suha koža	redki	neznana
preobčutljivostne reakcije (tudi takojšnje reakcije)	neznana	redki
anafilaktična reakcija	neznana	neznana
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>		
otekanje sklepov	neznana	neznana
<u>Bolezni ledvic in sečil</u>		
dizurija	občasni	neznana
zastoj seča	občasni	neznana
okužba sečil	redki	redki

Opis izbranih neželenih učinkov

V nadzorovanih kliničnih študijah pri KOPB so bili opaženi pogosti antiholinergični neželeni učinki, kot npr. suha usta, pojavili pa so se pri približno 2,9 % bolnikov. Pri bolnikih z astmo je bila pojavnost suhih ust 0,83 %.

V 7 kliničnih študijah pri KOPB so zaradi suhih ust zdravljenje prekinili pri 3 od 3282 s tiotropijem zdravljenih bolnikov (0,1 %). V 12 kliničnih študijah pri astmi (1930 bolnikov) niso poročali o nobenem primeru prekinitve zdravljenja zaradi suhih ust.

Resni neželeni učinki, ki se ujemajo z antiholinergičnimi učinki, so glavkom, zaprtost, zapora črevesa vključno s paralitičnim ileusom in zastoj seča.

Pediatrična populacija

Zbirka podatkov o varnosti vključuje 560 pediatričnih bolnikov (296 bolnikov, starih od 1 do 11 let, in 264 bolnikov, starih od 12 do 17 let) iz 5 s placebom kontroliranih kliničnih preizkušanj z obdobji zdravljenja, ki so trajala od 12 tednov do enega leta. Pogostnost, vrsta in resnost neželenih reakcij pri pediatričnih populacijah so podobne kot pri odraslih.

Druge posebne skupine bolnikov

Antiholinergični učinki so lahko pri višji starosti pogostejši.

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 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Visoki odmerki tiotropijevega bromida lahko povzročijo antiholinergične znake in simptome.

Vendar po enkratni inhalaciji odmerka do 340 mikrogramov tiotropijevega bromida pri zdravih prostovoljcih ni bilo sistemskih antiholinergičnih neželenih učinkov. Poleg tega so pri zdravih osebah po 14 dneh jemanja do 40 mikrogramov raztopine tiotropija za inhaliranje, razen suhih ust ali grla in suhe nosne sluznice, od pomembnejših neželenih učinkov zasledili le izrazito manjše izločanje sline od 7. dne naprej.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, za inhaliranje, antiholinergiki, oznaka ATC: R03B B04

Mehanizem delovanja

Tiotropijev bromid je dolgodelujoči, specifični antagonist muskarinskih receptorjev. Njegova afiniteta za podtipe receptorjev M_1 do M_5 je podobna. Tiotropijev bromid se v dihalnih poteh kompetitivno in reverzibilno veže na receptorje M_3 v gladkih mišicah bronhijev, in tako zavira holinergični (bronhokonstriktivni) učinek acetilholina, kar povzroči sproščanje gladkih mišic bronhijev. Učinek je bil odvisen od velikosti odmerka in je trajal dlje od 24 ur. Tiotropijev bromid je N-kvarterni antiholinergik, zato deluje na površini (bronho-) selektivno, kadar ga dajemo z inhalacijo, kar se kaže v sprejemljivem terapevtskem območju, preden se lahko pojavijo sistemski antiholinergični učinki.

Farmakodinamični učinki

Tiotropij se zelo počasi odcepi od receptorjev, zlasti od M_3 , in ima pomembno daljšo razpolovno dobo ločitve kot ipratropij. Odcepitev od receptorjev M_2 je hitrejša kot z M_3 , kar se je v funkcionalnih študijah in vitro pokazalo kot (kinetično nadzorovana) selektivnost za podtip receptorjev M_3 glede na M_2 . Visoka učinkovitost in počasna odcepitev od receptorjev se pri bolnikih s KOPB in astmo klinično izražata s pomembnim in dolgotrajnim bronhodilatacijskim učinkom.

Klinična učinkovitost in varnost pri KOPB

V sklopu kliničnega razvojnega programa III. faze so opravili dve enoletni, dve 12-tedenski in dve 4-tedenski randomizirani, dvojno slepi študiji pri 2901 bolnikih s KOPB (1038 jih je prejelo odmerek tiotropija po 5 mikrogramov). V enoletnem programu so opravili dve s placebom nadzorovani preskušanjih. V dveh 12-tedenskih preskušanjih so uporabili aktivni (ipratropijski) nadzor in nadzor s placebom. V vseh šestih študijah so merili pljučno funkcijo. Poleg tega so v obeh enoletnih študijah za oceno izida zdravljenja kot merila uporabili dispnejo, z zdravjem povezano kakovost življenja in poslabšanje bolezni.

S placebom nadzorovane študije

Pljučna funkcija

Raztopina tiotropija za inhaliranje ob uporabi enkrat na dan je v primerjavi s placebom pomembno izboljšala pljučno funkcijo (forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi in forsirano vitalno kapaciteto) v 30 minutah po prvem odmerku (srednje izboljšanje FEV₁ po 30 minutah: 0,113 litra; 95-odstotni interval zaupanja (CI): 0,102 do 0,125 litra, $p < 0,0001$). V primerjavi s placebom je doseženo izboljšanje pljučne funkcije v ravnovesnem stanju trajalo 24 ur (srednje izboljšanje FEV₁: 0,122 litra; 95-odstotni CI: 0,106 do 0,138 litra, $p < 0,0001$)
Farmakodinamično ravnovesje se je vzpostavilo v enem tednu.

Inhalator Spiriva Respimat je v primerjavi s placebom pomembno izboljšal jutranji in večerni največji pretok zraka med izdihom (PEFR), določen na podlagi bolnikovih dnevnih zapisov (srednje izboljšanje PEFR: srednje izboljšanje zjutraj: 22 l/min; 95-odstotni CI: 18 do 55 l/min, $p < 0,0001$; zvečer: 26 l/min; 95-odstotni CI: 23 do 30 l/min, $p < 0,0001$). Med njegovo uporabo se je v primerjavi s placebom zmanjšala uporaba olajševalnih bronhodilatatorjev (srednje zmanjšanje uporabe olajševalcev je bilo za 0,66-krat na dan, 95-odstotni CI: 0,51- do 0,81-krat na dan, $p < 0,0001$).

Bronhodilatacijsko delovanje inhalatorja Spiriva Respimat je trajalo ves čas enoletnega zdravljenja, ne da bi se razvila toleranca.

Dispneja, z zdravjem povezana kakovost življenja, poslabšanja KOPB v dolgoročnih, enoletnih študijah

Dispneja

Zdravilo Spiriva Respimat je v primerjavi s placebom pomembno izboljšal dispnejo (ocenjeno z indeksom TDI (transition dyspnea index) (srednje izboljšanje 1,05 enote; 95-odstotni CI: 0,73 do 1,38 enote, $p < 0,0001$). Izboljšanje je trajalo celotno obdobje zdravljenja.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Izboljšanje srednje skupne ocene bolnikove kakovosti življenja (po vprašalniku bolnišnice St. George o respiratornih simptomih) je ob uporabi zdravila Spiriva Respimat v primerjavi s placebom ob koncu obeh enoletnih študijah znašalo 3,5 enote (95-odstotni CI: 2,1 do 4,9, $p < 0,0001$). Zmanjšanje za 4 enote velja za klinično pomembno.

Poslabšanja KOPB

V treh enoletnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih zdravljenja z zdravilom Spiriva Respimat so dokazali pomembno zmanjšanje tveganja poslabšanja KOPB v primerjavi s placebom. Poslabšanje KOPB je bilo opredeljeno kot "najmanj dva respiratorna dogodka ali simptoma, ki trajata tri dni ali dlje, zaradi katerih je potrebna sprememba zdravljenja (recept za antibiotike in/ali sistemske kortikosteroide in/ali večja sprememba predpisanih zdravil za dihala)". Zdravljenje z zdravilom Spiriva Respimat je zmanjšalo tveganje za sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja KOPB (pomembna razlika v veliki študiji o poslabšanju bolezni z ustrezno statistično močjo).

Analizo združenih podatkov iz dveh preskušanj III. faze in ločene analize podatkov iz dodatnega preskušanja o poslabšanju bolezni prikazuje Preglednica 1. Dovoljeno je bilo sočasno zdravljenje z vsemi zdravili za dihala, in sicer s hitrodelujočimi agonisti beta, inhalacijskimi kortikosteroidi in ksantini, razen z antiholinergiki in dolgodelujočimi agonisti beta. V preskušanju o poslabšanju bolezni je bilo dovoljeno uporabiti tudi dolgodelujoče agoniste beta.

Preglednica 1. Statistična analiza podatkov poslabšanja KOPB in poslabšanja, ki je zahtevalo bolnišnično zdravljenje, pri bolnikih z zmerno do zelo hudo KOPB

Študija (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Opazovani dogodek	Spiriva Respimat	Placebo	Odstotek zmanjšanja tveganja (95-% IZ) ^a	P - vrednost
1-letne študije III. faze, analiza združenih podatkov ^d (670, 653)	dnevi do prvega poslabšanja KOPB	160 ^a	86 ^a	29 (16 do 40) ^b	< 0,0001 ^b
	srednja stopnja pojavnosti poslabšanja na bolnik-let	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8 do 33) ^c	0,002 ^c
	čas do prvega bolnišničnega zdravljenja poslabšanja KOPB			25 (-16 do 51) ^b	0,20 ^b
	srednja stopnja pojavnosti v bolnišnici zdravljenega poslabšanja na bolnik-let	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4 do 38) ^c	0,096 ^c
1-letna študija faze IIIb o poslabšanju bolezni (1939, 1953)	dnevi do prvega poslabšanja KOPB	169 ^a	119 ^a	31 (23 do 37) ^b	< 0,0001 ^b
	srednja stopnja pojavnosti poslabšanja na bolnik-let	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13 do 28) ^c	< 0,0001 ^c
	čas do prvega bolnišničnega zdravljenja poslabšanja KOPB			27 (10 do 41) ^b	0,003 ^b
	srednja stopnja pojavnosti v bolnišnici zdravljenega poslabšanja na bolnik-let	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7 do 30) ^c	0,004 ^c

^a Čas do prvega dogodka: dnevi zdravljenja, po katerih se je KOPB pri 25 % bolnikov najmanj enkrat poslabšala ali je bilo zaradi njenega poslabšanja potrebno bolnišnično zdravljenje. V študiji A je pri 25 % bolnikov, ki so jemali placebo, prišlo do poslabšanja bolezni do dneva 112, pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Spiriva Respimat, pa je prišlo do poslabšanja bolezni pri 25 % bolnikov do dneva 173 (p = 0,09); v študiji B se je bolezen pri 25 % bolnikov poslabšala do 74. dneva pri tistih, ki so jemali placebo, in do 149. dneva pri tistih, ki so uporabljali zdravilo Spiriva Respimat (p < 0,0001).

^b Razmerja ogroženosti (HR) so ocenili s Coxovim modelom sorazmernega tveganja. Odstotno zmanjšanje tveganja je 100 (1 - razmerje ogroženosti).

^c Poissonova regresija. Zmanjšanje tveganja je 100 (1 - razmerje odstotkov).

^d Združevanje so podrobno opredelili med načrtovanjem študij. Opazovani dogodki poslabšanja so se po ločenih analizah podatkov iz dveh enoletnih študij izboljšali.

Dolgoročna, z aktivno učinkovino nadzorovana študija o tiotropiju

V veliki, dolgoročni, randomizirani, dvojno slepi, z aktivno učinkovino nadzorovani študiji so v 3-letnem opazovalnem obdobju primerjali učinkovitost in varnost zdravil Spiriva Respimat in Spiriva HandiHaler (5711 bolnikov je uporabljalo zdravilo Spiriva Respimat, 5694 bolnikov pa zdravilo Spiriva HandiHaler). Primarna opazovana dogodka sta bila čas do prvega poslabšanja KOPB in čas do 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 Respimat in Spiriva HandiHaler številčno podoben (razmerje ogroženosti med zdraviloma Spiriva Respimat in Spiriva HandiHaler je 0,98; 95-odstotni IZ pa 0,93 do 1,03). Mediana števila dni do prvega poslabšanja KOPB je bila pri zdravilu Spiriva Respimat 756 dni, pri zdravilu Spiriva HandiHaler pa 719 dni.

Bronhodilatacijski učinek zdravila Spiriva Respimat se je ohranjal skozi obdobje 120 tednov in je bil podoben kot pri zdravilu Spiriva HandiHaler. Srednja razlika za FEV₁ med zdraviloma Spiriva Respimat in Spiriva HandiHaler je bila -0,010 l (95-odstotni IZ -0,038 do 0,018 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 pri obeh, in razmerje ogroženosti, ki je bilo 0,96 (95-odstotni IZ pa 0,84 do 1,09). Izpostavljenost zdravilu je bila 13.135 oziroma 13.050 bolnik-let.

V s placebom nadzorovanih študijah, v katerih so sledili vitalno stanje do konca načrtovanega obdobja zdravljenja, so poročali, da je bila umrljivost iz vseh vzrokov pri zdravilu Spiriva Respimat v primerjavi z umrljivostjo pri placebu številčno večja glede na razmerje stopenj (95-odstotni IZ) 1,33

(0,93, 1,92) ob izpostavljenosti zdravilu Spiriva Respimat 2.574 bolnik-let; čezmerno umrljivost pa so zasledili pri bolnikih z znanimi motnjami ritma. Pri zdravilu Spiriva HandiHaler se je ogroženost zaradi smrti za 13 % zmanjšala glede na razmerje ogroženosti, vključno s sledenjem vitalnega stanja (tiotropij/placebo) = 0,87; 95-odstotni IZ, 0,76 do 0,99). Izpostavljenost zdravilu Spiriva HandiHaler je bila 10.927 bolnik-let. Niti v podskupini bolnikov z znanimi motnjami ritma v s placebom nadzorovani študiji o zdravilu Spiriva HandiHaler niti v študiji TIOSPIR, v kateri so primerjali zdravili Spiriva Respimat in HandiHaler, niso zasledili čezmerne ogroženosti zaradi smrti.

Klinična učinkovitost in varnost pri astmi

Klinični program III. faze za perzistentno astmo pri odraslih je vključeval dve enoletni randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji s skupno 907 bolniki z astmo (od katerih jih je 453 prejelo zdravilo Spiriva Respimat), zdravljenih s kombinacijo inhalacijskih kortikosteroidov (≥ 800 μg budezonida/dan ali ekvivalent) in dolgodelujočega beta2-agonista. Študije so kot primarna opazovana dogodka vključevale meritve pljučne funkcije in huda poslabšanja.

Študije PrimoTinA-asthma

V dveh 1-letnih študijah pri bolnikih s simptomatično boleznijo med vzdrževalnim zdravljenjem, ki je zajemalo vsaj inhalacijski kortikosteroid (≥ 800 mikrogramov budezonida na dan ali enakovredno zdravljenje) in dolgodelujoči beta-agonist, je zdravilo Spiriva Respimat kot dodatno zdravilo ob osnovnem zdravljenju v primerjavi s placebom klinično relevantno izboljšalo pljučno funkcijo.

Po 24 tednih je srednje izboljšanje največjega in najmanjšega FEV₁ doseglo 0,110 litra (95-odstotni IZ: 0,063 do 0,158, $p < 0,0001$) oziroma 0,093 litra (95-odstotni IZ: 0,050 do 0,137 litra, $p < 0,0001$). Izboljšanje je v primerjavi s placebom trajalo 24 ur.

V študijah PrimoTinA-asthma je sočasno zdravljenje z inhalacijskim kortikosteroidom, dolgodelujočim beta-agonistom in tiotropijem pri bolnikih s simptomatično boleznijo ($n = 453$) zmanjšalo ogroženost zaradi hudih poslabšanj astme, in sicer za 21 % v primerjavi z bolniki s simptomatično boleznijo ($n = 454$), ki so uporabljali inhalacijski kortikosteroid, dolgodelujoči beta-agonist in placebo. Srednje zmanjšanje tveganja za hudo poslabšanje astme na bolnik-leto je bilo 20-odstotno.

To sta potrdili zmanjšani tveganja za poslabšanje astme za 31 % in srednjega števila poslabšanj astme na bolnik-leto za 24 % (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Poslabšanja pri bolnikih s simptomatično boleznijo med zdravljenjem z inhalacijskim kortikosteroidom (≥ 800 mikrogramov budezonida na dan ali enakovredno zdravljenje) in dolgodelujočim beta-agonistom (študije PrimoTinA-asthma)

Študija	Opazovani dogodek	Spiriva Respimat, dodatno ob vsaj inhalacijskem kortikosteroidu ^a in dolgodelujočem beta-agonistu (n = 453)	Placebo, dodatno ob vsaj inhalacijskem kortikosteroidu ^a in dolgodelujočem beta-agonistu (n = 454)	Zmanjšanje tveganja v % (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Dve 1-letni študiji III. faze, analiza združenih podatkov	dnevi do 1. hudega poslabšanja astme	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0,38)	0,0343
	srednje število hudih poslabšanj astme na bolnik-letu	0,530	0,663	20 ^d (0,36)	0,0458
	dnevi do prvega poslabšanja astme	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18,42)	< 0,0001
	srednje število poslabšanj astme na bolnik-letu	2,145	2,835	24 ^d (9,37)	0,0031

^a ≥ 800 mikrogramov budezonida na dan ali enakovredno zdravljenje

^b Razmerje ogroženosti, interval zaupanja in p-vrednost iz Coxovega modela sorazmernih tveganj, z zdravljenjem kot edinim učinkom v modelu. Odstotni delež zmanjšanja tveganja je 100 (1 – razmerje stopenj).

^c Čas do prvega dogodka: dnevi zdravljenja do dneva, ko je imelo 25 oziroma 50 % bolnikov najmanj eno hudo poslabšanje/poslabšanje astme.

^d Razmerje stopenj je bilo dobljeno s Poissonovo regresijo z logaritmom izpostavljenosti (po letih) kot izravnavo (offset). Odstotni delež zmanjšanja tveganja je 100 (1 – razmerje stopenj).

Pediatrična populacija

KOPB

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

Astma

Vse študije astme v kliničnem programu III. faze za perzistentno astmo pri pediatričnih bolnikih (1-17 let) so bile randomizirane, dvojno slepe in nadzorovane s placebom. Pri vseh bolnikih se je izvajalo osnovno zdravljenje, ki je vključevalo inhalacijske kortikosteroide.

Huda astma

Mladostniki (12 -17 let)

V 12-tedensko študijo PensieTinA-asthma je bilo vključenih skupno 392 bolnikov (130 jih je prejelo zdravilo Spiriva Respimat), ki so bili simptomatski pri visokem odmerku inhalacijskih kortikosteroidov z enim kontrolnim zdravilom ali pri srednjem odmerku inhalacijskih kortikosteroidov z dvema kontrolnima zdraviloma.

Pri bolnikih, starih 12 -17 let, je bil visok odmerek inhalacijskih kortikosteroidov opredeljen kot odmerek > 800-1600 µg budezonida/dan ali ekvivalent, srednji odmerek inhalacijskih kortikosteroidov pa kot 400-800 µg budezonida/dan ali ekvivalent. Poleg tega so lahko bolniki, stari 12-14 let, prejeli

odmerek inhalacijskih kortikosteroidov > 400 µg budezonida/dan ali ekvivalent in vsaj eno kontrolno zdravilo ali ≥ 200 µg budezonida/dan ali ekvivalent in vsaj dve kontrolni zdravili.

V tej študiji je zdravilo Spiriva Respimat, uporabljeno kot dodatek k osnovnemu zdravljenju, pokazalo izboljšanje pljučne funkcije v primerjavi s placebom, vendar pa razlike med najvišjim in najnižjim FEV1 niso bile statistično značilne.

- V 12. tednu sta bili povprečni izboljšanja najvišjega in najnižjega FEV1 0,090 litra (95 odstotni IZ: od -0,019 do 0,198 litra, $p = 0,1039$) oziroma 0,054 litra (95 odstotni IZ: od -0,061 do 0,168 litra, $p = 0,3605$).
- V 12. tednu je zdravilo Spiriva Respimat značilno izboljšalo jutranji in večerni PEF (zjutraj 17,4 l/min; 95 odstotni IZ: od 5,1 do 29,6 l/min; zvečer 17,6 l/min; 95 odstotni IZ: od 5,9 do 29,6 l/min).

Otroci (6 -11 let)

V 12-tedensko študijo VivaTinA-asthma je bilo vključenih skupno 400 bolnikov (130 jih je prejelo zdravilo Spiriva Respimat), ki so bili simptomatski pri visokem odmerku inhalacijskih kortikosteroidov z enim kontrolnim zdravilom ali pri srednjem odmerku inhalacijskih kortikosteroidov z dvema kontrolnima zdraviloma. Visok odmerek inhalacijskih kortikosteroidov je bil opredeljen kot odmerek > 400 µg budezonida/dan ali ekvivalent, srednji odmerek pa kot 200-400 µg budezonida/dan ali ekvivalent.

V tej študiji je zdravilo Spiriva Respimat, uporabljeno kot dodatek k osnovnemu zdravljenju, pokazalo značilno izboljšanje pljučne funkcije v primerjavi s placebom.

- V 12. tednu sta bili povprečni izboljšanja najvišjega in najnižjega FEV1 0,139 litra (95 odstotni IZ: od 0,075 do 0,203 litra, $p < 0,0001$) oziroma 0,087 litra (95 odstotni IZ: od 0,019 do 0,154 litra, $p < 0,0117$).

Zmerna astma

Mladostniki (12 -17 let)

V enoletni študiji RubaTinA-asthma s skupno 397 bolniki (134 jih je prejelo zdravilo Spiriva Respimat), ki so bili simptomatski pri srednjem odmerku inhalacijskih kortikosteroidov (bolniki stari 12-14 let: 200-800 µg budezonida/dan ali ekvivalent, ali bolniki, stari 15-17 let: 400-800 µg budezonida/dan ali ekvivalent) je zdravilo Spiriva Respimat, uporabljeno kot dodatek k osnovnemu zdravljenju, pokazalo značilno izboljšanje pljučne funkcije v primerjavi s placebom.

Otroci (6 -11 let)

V enoletni študiji CanoTinA-asthma s skupno 401 bolnikom (135 jih je prejelo zdravilo Spiriva Respimat), ki so bili simptomatski pri srednjem odmerku inhalacijskih kortikosteroidov (200-400 µg budezonida/dan ali ekvivalent), je zdravilo Spiriva Respimat, uporabljeno kot dodatek k osnovnemu zdravljenju, pokazalo značilno izboljšanje pljučne funkcije v primerjavi s placebom.

Otroci (1 -5 let)

Ena 12-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana klinična študija II./III. faze (NinoTinA-asthma) je bila opravljena na skupno 101 otroku (31 jih je prejelo zdravilo Spiriva Respimat) z astmo, zdravljenim z osnovnimi zdravili, vključno z inhalacijskimi kortikosteroidi. Pri 98 bolnikih je bil za aplikacijo preizkušane zdravila uporabljen nastavek z ventilom Aerochamber Plus Flow-Vu® z obrazno masko.

Primarni cilj študij je bila varnost; ocene učinkovitosti so bile eksploratorne.

Število in odstotek poročenih neželenih dogodkov pri bolnikih, ne glede na povezanost, sta prikazana v preglednici 3. Število z astmo povezanih neželenih dogodkov je bilo pri zdravilu Spiriva Respimat manjše kot pri placebo. Eksploratorne ocene učinkovitosti niso pokazale razlik med zdravilom Spiriva Respimat in placebo.

Preglednica 3: pogostnost bolnikov z neželenimi dogodki, poročano za ≥ 5 bolnikov v študiji NinoTinA-asthma (otroci, stari 1-5 let)

	placebo, N (%)	Spiriva Respimat, N (%)
število bolnikov	34 (100,0)	31 (100,0)
bolniki s katerim koli neželenim dogodkom	25 (73,5)	18 (58,1)
nazofaringitis	5 (14,7)	2 (6,5)
okužba zgornjih dihal	1 (2,9)	5 (16,1)
astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
pireksija	6 (17,6)	3 (9,7)

*Po MedDRA se pod priporočenim izrazom »astma« nahajata »otežena astma« in »poslabšanje astme«.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Spiriva Respimat za podskupino pediatričnih bolnikov, mlajših od enega leta (glejte poglavje 4.2 za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji).

Klinična učinkovitost in varnost pri cistični fibrozi (CF)

Program kliničnega razvoja pri cistični fibrozi je obsegal 3 multicentrične študije, ki so zajele 959 bolnikov, v starosti 5 mesecev in starejših. Mlajši bolniki od 5 let so uporabljali nastavek (AeroChamber Plus®) z obrazno masko in bili vključeni le v ocenjevanje varnosti. V dveh osrednjih študijah (študija II. faze za ugotavljanje odmerka in potrditvena študija III. faze) so primerjali učinke na pljučno delovanje (odstotek pričakovane vrednosti FEV₁ AUC_{0-4h} in najmanjšo vrednost FEV₁) pri zdravilu Spiriva Respimat (tiotropij, 5 mikrogramov: 469 bolnikov) in placebo (315 bolnikov) v 12-tedenskih, randomiziranih, dvojno slepih obdobjih; študija III. faze je imela dolgotrajno odprto podaljšanje, ki je trajalo do 12 mesecev. V obeh študijah je bila dovoljena sočasna uporaba vseh zdravil za dihalo (npr. dolgodelujočih agonistov beta, mukolitikov in antibiotikov) razen antiholinergikov.

Učinki na pljučno delovanje so prikazani v preglednici 4. Pomembnega izboljšanja simptomov in zdravstvenega stanja (poslabšanj, ocenjenih z vprašalnikom o respiratornih in sistemskih simptomih, ter kakovosti življenja, ocenjene z vprašalnikom o cistični fibrozi) niso ugotovili.

Preglednica 4: Prilagojena srednja razlika v primerjavi s placebo za absolutne spremembe glede na izhodiščne vrednosti po 12 tednih

	II. faza		III. faza			
	vsi bolniki (N _{Spiriva} = 176, N _{placebo} = 168)		vsi bolniki (N _{Spiriva} = 293, N _{placebo} = 147)		≤ 11 let (N _{Spiriva} = 95, N _{placebo} = 47)	≥ 12 let (N _{Spiriva} = 198, N _{placebo} = 100)
	srednja vrednost (95-% IZ)	vrednost p	srednja vrednost t (95-% IZ)	vrednost p	srednja vrednost (95-% IZ)	srednja vrednost (95-% IZ)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (% pričakovane vrednosti) ^a <i>absolutne spremembe</i>	3,39 (1,67; 5,12)	< 0,001	1,64 (- 0,27; 3,55)	0,092	-0,63 (- 4,58; 3,32)	2,58 (0,50; 4,65)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (litri)	0,09 (0,05; 0,14)	< 0,001	0,07 (0,02; 0,12)	0,010	0,01 (- 0,07; 0,08)	0,10 (0,03; 0,17)

	II. faza		III. faza			
	vsi bolniki (N _{Spiriva} = 176, N _{placebo} = 168)		vsi bolniki (N _{Spiriva} = 293, N _{placebo} = 147)		≤ 11 let (N _{Spiriva} = 95, N _{placebo} = 47)	≥ 12 let (N _{Spiriva} = 198, N _{placebo} = 100)
	srednja vrednost (95-% IZ)	vrednost p	srednja vrednost t (95-% IZ)	vrednost p	srednja vrednost (95-% IZ)	srednja vrednost (95-% IZ)
<i>absolutne spremembe</i>						
Najmanjša vrednost FEV ₁ (% pričakovane vrednosti) ^a <i>absolutne spremembe</i>	2,22 (0,38; 4,06)	0,018	1,40 - 0,50; 3,30	0,150	-1,24 (-5,20; - 271)	2,56 (0,49; 4,62)
Najmanjša vrednost FEV ₁ (litri) <i>absolutne spremembe</i>	0,06 (0,01; 0,11)	0,028	0,07 (0,02; 0,12)	0,012	- 0,01 (- 0,08; 0,06)	0,10 (0,03; 0,17)

^a so-primarni opazovani dogodki

Vsi neželeni učinki zdravila, ki so jih zabeležili v študijah CF, so znani neželeni učinki tiotropija (glejte 4.8). Najpogosteje opažena neželena dogodka, ki veljata za z zdravilom povezana, v 12-tedenskem dvojno slepem obdobju, sta bila kašelj (4,1 %) in suha usta (2,8 %).

Število in odstotek bolnikov, ki so poročali o neželenih dogodkih, zlasti pomembnih pri cistični fibrozi, sta ne glede na njuno povezanost z zdravilom prikazana v preglednici 5. Znaki in simptomi, za katere velja, da so posledice cistične fibroze, so se pri zdravljenju s tiotropijem zlasti pri bolnikih starih ≤ 11 let, številčno povečali, vendar njihovo povečanje ni bilo statistično značilno.

Preglednica 5: Prikaz deleža bolnikov z neželenimi dogodki, posebej pomembnimi pri cistični fibrozi, med 12-tedenskim zdravljenjem, po starostnih skupinah in ne glede na povezanost z zdravilom (združeni podatki iz II. in III. faze)

	≤ 11 let		≥ 12 let	
	N _{placebo} = 96	N _{Spiriva} = 158	N _{placebo} = 215	N _{Spiriva} = 307
Bolečina v trebuhu	7,3	7,0	5,1	6,2
Zaprtje	1,0	1,9	2,3	2,6
Sindrom zapore distalnega dela črevesa	0,0	0,0	1,4	1,3
Okužbe dihalnih poti	34,4	36,7	28,4	28,3
Povečana količina sputuma	1,0	5,1	5,6	6,2
Poslabšanja	10,4	14,6	18,6	17,9

'Sindrom zapore distalnega dela črevesa' in 'povečana količina sputuma' sta priporočena izraza po MedDRA. Poimenovanje 'okužbe dihalnih poti' je po MedDRA izraz na višji ravni. 'Bolečina v trebuhu', 'zaprtje' in 'poslabšanja' so v zbirki priporočenih izrazov po MedDRA.

34 (10,9 %) bolnikov randomiziranih na placebo in 56 (12,0 %) bolnikov randomiziranih na zdravilo Spiriva Respimat, je imelo resen neželeni dogodek.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Spiriva Respimat pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 1 leta.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

a) Splošni uvod

Tiotropijev bromid je nekiralna kvarтерна amonijeva spojina, ki je slabo topna v vodi. Na voljo je v obliki raztopine za inhaliranje z inhalatorjem Respimat. Približno 40 % vdihanega odmerka se odlaga v pljučih kot tarčnem organu, preostala količina pa se odlaga v prebavilih. Nekateri v nadaljevanju navedeni farmakokinetični podatki so bili doseženi z odmerki, ki so bili večji od sicer priporočenih za zdravljenje.

b) Splošne značilnosti zdravilne učinkovine po dajanju zdravila

Absorpcija: Podatki o izločanju s sečem pri mladih, zdravih prostovoljcih kažejo, da doseže po inhalaciji raztopine približno 33 % vdihanega odmerka sistemski obtok. Absolutna biološka uporabnost peroralnih raztopin tiotropijevega bromida je 2 do 3 %. Hrana predvidoma ne vpliva na absorpcijo te kvarterne amonijeve spojine.

Koncentracija tiotropija v plazmi je bila največja 5 do 7 minut po inhalaciji.

V stanju dinamičnega ravnovesja so bolniki s KOPB dosegli najvišjo raven tiotropija v plazmi 10,5 pg/ml, ki pa se je hitro znižala po večdelni poti. Raven v plazmi pred naslednjim odmerkom je bila v stanju dinamičnega ravnovesja 1,60 pg/ml. Največja koncentracija tiotropija v stanju dinamičnega ravnovesja, 5,15 pg/ml, je bila dosežena 5 minut po dajanju enakega odmerka bolnikom z astmo. Sistemska izpostavljenost tiotropiju je bila po inhalaciji tiotropija z inhalatorjem Respimat podobna kot po inhalaciji tiotropija z inhalatorjem HandiHaler.

Porazdelitev: Na beljakovine v plazmi se veže 72 % zdravila, volumen porazdelitve pa je 32 l/kg. Lokalna raven v pljučih ni znana, toda glede na način dajanja je raven v pljučih znatno višja. Študije na podganah kažejo, da tiotropij skozi krvno-možgansko pregrado ne prehaja v pomembnejši količini.

Biotransformacija: Obseg biotransformacije je majhen. Na to kaže podatek, da se 74 % učinkovine po intravenskem dajanju mladim, zdravim prostovoljcem izloči v nespremenjeni obliki. Ester tiotropijev bromid se neencimsko cepi v alkohol (N-metilskopin) in kislinsko sestavino (ditienuilglikolno kislino), ki sta na muskarinskih receptorjih neaktivna. Poskusi in vitro s človeškimi jetrnimi mikrosomi in človeškimi hepatociti kažejo, da se določena dodatna količina zdravila (< 20 % odmerka po intravenskem dajanju) presnavlja z oksidacijo, odvisno od citokroma P450 (CYP), in nato s konjugacijo glutationa v niz presnovkov II. faze. Študije in vitro z jetrnimi mikrosomi so odkrile, da lahko encimsko pot zavirajo zaviralci CYP 2D6 (in 3A4), kinidin, ketokonazol in gestoden. Torej sodelujeta CYP 2D6 in 3A4 v presnovni poti, po kateri poteka odstranjevanje manjšega deleža odmerka.

Tiotropijev bromid niti v supratrapevtskih koncentracijah v jetrnih mikrosomih ne zavira CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A.

Izločanje: Efektivna razpolovna doba izločanja tiotropija je 27 do 45 ur po inhalaciji pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s KOPB. Efektivna razpolovna doba pri bolnikih z astmo je bila 34 ur. Skupni očistek je bil po intravenskem dajanju mladim, zdravim prostovoljcem 880 ml/min. Tiotropij se po intravenskem dajanju pretežno izloča nespremenjen s sečem (74 %). Po inhalaciji raztopine se pri KOPB bolnikih do stanja dinamičnega ravnovesja s sečem izloči 18,6 % (0,93 mikrogramov) odmerka, preostanek je večinoma neabsorbirano zdravilo v črevesu, ki se izloči z blatom. Po inhalaciji raztopine se pri zdravih prostovoljcih s sečem izloči 20,1 do 29,4 % odmerka, preostanek je večinoma neabsorbirano zdravilo v črevesu, ki se izloči z blatom. Pri bolnikih z astmo se 11,9 % (0,595 mikrogramov) odmerka v 24 urah po dajanju v stanju dinamičnega ravnovesja izloči v nespremenjeni obliki s sečem. Ledvični očistek tiotropija je večji od kreatininskega očistka, kar kaže na izločanje v seč.

Pri kroničnem zdravljenju z eno inhalacijo na dan je bilo pri bolnikih s KOPB farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja doseženo do 7. dneva, ne da bi se zatem zdravilo kopičilo.

Linearnost/Nelinearnost: Za tiotropij je pri terapevtskem območju značilna linearna farmakokinetika ne glede na formulacijo.

c) Značilnosti pri bolnikih

Starejši bolniki: Kot je pričakovano za vsa zdravila, ki se pretežno izločajo skozi ledvice, je pri starejših bolnikih ledvični očistek tiotropija manjši (347 ml/min pri bolnikih s KOPB, ki so mlajši od 65 let; do 275 ml/min pri bolnikih s KOPB, ki so stari 65 let ali več). To ni povzročilo ustreznega povečanja vrednosti $AUC_{0-6,ss}$ ali $C_{max,ss}$. Podatki niso pokazali razlik v izpostavljenosti tiotropiju med različno starimi bolniki z astmo.

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 je po intravenskem dajanju enkratnega odmerka tiotropija skupna izpostavljenost podvojila (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.

Pri astmatičnih bolnikih z blago ledvično okvaro (CL_{CR} 50-80 ml/min) izpostavljenost tiotropiju po inhalaciji ni bila pomembno večja kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem.

Bolniki z jetrno okvaro: Zmanjšano jetrno delovanje predvidoma ne vpliva pomembno na farmakokinetiko tiotropija. Tiotropij se pretežno odstranjuje skozi ledvice (74 % pri mladih, zdravih prostovoljcih) in z neencimsko estrsko cepitvijo 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 Japoncih 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 ni na voljo dovolj farmakokinetičnih podatkov.

Pediatrična populacija:

Astma

Najvišja in skupna (AUC in izločanje z urinom) izpostavljenost tiotropiju je primerljiva med bolniki z astmo, starimi od 6 do 11 let, od 12 do 17 let in ≥ 18 let. Glede na izločanje z urinom je bila skupna izpostavljenost tiotropiju pri bolnikih, starih od 1 do 5 let, za 52 do 60 % manjša kot v drugih starostnih skupinah. Podatki o skupni izpostavljenosti, prilagojeni površini telesa, so bili primerljivi med vsemi starostnimi skupinami. Bolniki, stari od 1 do 5 let, so zdravilo Spiriva Respimat prejeli z nastavkom z ventilom in obrazno masko.

KOPB

Program za KOPB ni zajel pediatričnih bolnikov (glejte 4.2).

Cistična fibroza

Po inhalaciji 5 mikrogramov tiotropija je bila njegova raven v plazmi bolnikov s CF, starih ≥ 5 let, 10,1 pg/ml 5 minut po odmerjanju v ravnovesnem stanju in se je nato hitro znižala. Del odmerka, ki so ga izmerili pri bolnikih s CF, starih < 5 let, ki so uporabljali nastavek in masko, je bil približno 3- do 4-krat manjši kot pri bolnikih s CF, starih 5 let in več. Pri bolnikih s CF, starih < 5 let, je bila izpostavljenost tiotropiju povezana s telesno maso.

d) Farmakokinetično/Farmakodinamično razmerje

Med farmakokinetiko in farmakodinamiko ni neposredne povezave.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Za številne učinke, ki so jih zasledili v konvencionalnih študijah v sklopu farmakologije varnosti ter študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja, so ugotovili, da so posledica antiholinergičnih lastnosti tiotropijevega bromida. Značilni učinki pri živalih so bili manjša ješčnost, manjši prirast telesne mase, suha usta in nos, manjše solzenje in slinjenje, midriaza in povečana srčna frekvenca. Drugi pomembni učinki, ki so jih zasledili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, so bili: blag dražeč učinek v dihalnih poteh pri podganah in miših, ki se je kazal v obliki rinitisa in s spremembami epitelija v nosni votlini in grlu, nadalje še prostatitis in beljakovinski depoziti ter litiaze v sečnem mehurju pri podganah.

Pri mladih podganah, ki so bile izpostavljene od 7. dne po rojstvu do spolne zrelosti, so ugotovili enake neposredne in posredne farmakološke spremembe kot v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, kot tudi rinitis. Sistemske toksičnosti niso ugotovili, opazili pa niso niti toksikološko pomembnih učinkov na ključne razvojne parametre, razvoj traheje ali pomembnih organov.

Škodljive učinke na brejost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj so zasledili le pri odmerkih, ki so bili toksični za samice. Tiotropijev bromid pri podganah in 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. Toksične učinke na dihala (draženje), sečila in rodila (prostatitis) ter sposobnost razmnoževanja so zasledili pri lokalni ali sistemski izpostavljenosti, ki je več kot petkrat presegala tisto ob terapevtski uporabi. Študije o genotoksičnosti in karcinogenem delovanju niso odkrile posebne nevarnosti za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
dinatrijev edetat
voda, prečiščena
klorovodikova kislina 3,6 % (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti vložka po prvi uporabi: 3 mesece.

Rok uporabnosti inhalatorja po prvi uporabi: 1 leto.

Priporočena uporaba: 6 vložkov na inhalator

Opomba: Delovanje inhalatorja RESPIMAT za večkratno uporabo je bilo dokazano v preskusih za 540 sprožitvev (kar ustreza 9 vložkom).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrsta in material stičnega vsebnika:

Raztopina je polnjena v polietilenski/polipropilenski vložek s polipropilensko zaporko in integrirano silikonsko tesnilno objemko. Vložek je zaprt v aluminijastem valju.

En vložek vsebuje 4 ml inhalacijske raztopine.

Velikosti pakiranja in priloženi pripomočki:

Enojno pakiranje: 1 inhalator Respimat za večkratno uporabo in 1 vložek, ki omogoča 60 vpihov (30 odmerkov).

Trojno pakiranje: 1 inhalator Respimat za večkratno uporabo in 3 vložki, ki omogočajo vsak 60 vpihov (30 odmerkov).

Enojno pakiranje za ponovno polnjenje: 1 vložek, ki omogoča 60 vpihov (30 odmerkov).

Trojno pakiranje za ponovno polnjenje: 3 vložki, ki omogočajo vsak 60 vpihov (30 odmerkov).

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 Z ZDRAVILOM

H/07/01452/001, 003, 005 - 006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 26. 9. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 11. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 12. 2022