

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Spiriva[®] Respimat[®], 2,5 mikrograma/potisak, rastvor za inhalaciju

INN: tiotropijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Oslobodena doza je 2,5 mikrograma tiotropijuma po jednom potisku (2 potiska predstavljaju jednu dozu leka) što odgovara 3,124 mikrograma tiotropijum-bromid, monohidrata.

Oslobodena doza je doza koja je dostupna pacijentu posle prolaska kroz nastavak za usta.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Lek sadrži 0,0011 mg benzalkonijum-hlorida u jednom potisku.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za inhalaciju

Bistar, bezbojni rastvor za inhalaciju

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

HOBP

Lek Spiriva Respimat je indikovao kao bronhodilatatorna terapija održavanja za ublažavanje simptoma kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP).

Astma

Lek Spiriva Respimat je indikovao kao dodatna bronhodilatatorna terapija održavanja kod pacijenata uzrasta 6 godina i starijih sa teškom astmom, koji su imali jednu ili više teških egzacerbacija astme u protekloj godini (videti odeljke 4.2 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Ovaj lek je namenjen samo za inhalacionu upotrebu. Uložak se može umetnuti i koristiti samo sa Respimat inhalatorom (videti odeljak 4.2).

Dva potiska iz Respimat inhalatora predstavljaju jednu dozu leka.

Preporučena doza za odrasle iznosi 5 mikrograma tiotropijuma datih u vidu dva potiska iz Respimat inhalatora, jednom dnevno, uvek u isto doba dana.

Preporučena doza se ne sme prekoračiti.

Za terapiju astme, puna korist će biti vidljiva posle nekoliko doza ovog leka. Kod odraslih pacijenata sa teškom astmom, tiotropijum treba primenjivati kao dodatnu terapiju uz inhalacione kortikosteroide ($\geq$ 800 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta) i najmanje jedan lek za kontrolu astme.

Posebne populacije

Gerijatrijski pacijenti mogu da koriste tiotropijum-bromid u preporučenoj dozi.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega mogu da koriste tiotropijum-bromid u preporučenoj dozi. Za pacijente sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 mL/min), videti odeljke 4.4 i 5.2.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre mogu da koriste tiotropijum-bromid u preporučenoj dozi (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Astma

Preporučena doza za pacijente uzrasta od 6 do 17 godina iznosi 5 mikrograma tiotropijuma datog u dva potiska iz Respimat inhalatora, jednom dnevno, uvek u isto doba dana.

Kod adolescenata (uzrasta 12 - 17 godina) sa teškom astmom, tiotropijum treba primenjivati kao dodatnu terapiju uz inhalacione kortikosteroide ($> 800 - 1600$ mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta) i jedan lek za kontrolu astme ili kao dodatnu terapiju uz inhalacione kortikosteroide ($400 - 800$ mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta) i dva leka za kontrolu astme.

Za decu (uzrasta 6 - 11 godina) sa teškom astmom, tiotropijum treba primenjivati kao dodatnu terapiju uz inhalacione kortikosteroide (> 400 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta) i jedan lek za kontrolu astme ili kao dodatnu terapiju uz inhalacione kortikosteroide ($200 - 400$ mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta) i dva leka za kontrolu astme.

Bezbednost i efikasnost leka Spiriva Respimat kod dece uzrasta 6 - 17 godina sa umerenom astmom nisu utvrđene. Bezbednost i efikasnost leka Spiriva Respimat kod dece uzrasta ispod 6 godina nisu utvrđene. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 5.1 i 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

HOBP

Nema relevantne upotrebe leka Spiriva Respimat kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina.

Cistična fibroza

Efikasnost i bezbednost leka Spiriva Respimat nisu utvrđene (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Način primene

Ovaj lek je namenjen samo za inhalacionu upotrebu. Respimat je inhalator koji stvara sprej za inhalaciju. Namenjen je za upotrebu od strane jednog pacijenta i namenjen je da jedan uložak isporučuje više doza.

Pacijenti treba da pročitaju uputstva kako da koriste Respimat inhalator pre nego što započnu korišćenje leka Spiriva Respimat.

Da bi se obezbedila ispravna upotreba leka, lekar ili drugi zdravstveni radnik treba da pokažu pacijentu kako da koristi inhalator.

Uputstva za rukovanje i upotrebu Respimat inhalatora

Deca treba da upotrebljavaju lek Spiriva Respimat uz asistenciju odrasle osobe.

Ovaj inhalator se koristi samo JEDNOM DNEVNO. Prilikom svakog korišćenja, primeniti DVA POTISKA.



- Ako lek Spiriva Respimat nije korišćen duže od 7 dana, ispustite jedan potisak prema zemlji.
- Ako lek Spiriva Respimat nije korišćen duže od 21 dan, ponovite korake 4 do 6 navedene u delu „Priprema za prvu upotrebu”, dok se ne vidi oblak. Zatim ponovite korake 4 do 6 još tri puta.
- Ne dirajte element za probijanje unutar providne osnove.

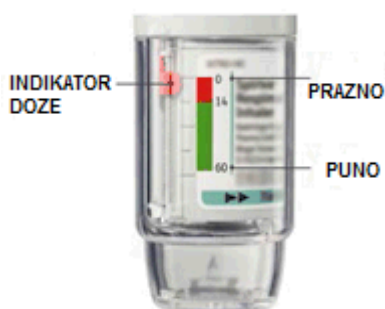
Kako da održavate Vaš Respimat inhalator

Čistite nastavak za usta, uključujući i metalni deo unutar nastavka za usta, samo sa vlažnom krpicom ili maramicom, najmanje jednom nedeljno.

Manja promena boje nastavka za usta ne utiče na učinak Vašeg Respimat inhalatora.

Ako je potrebno, obrišite i spoljašnji deo Vašeg Respimat inhalatora vlažnom krpicom.

Kada da uzmete novi Spiriva Respimat

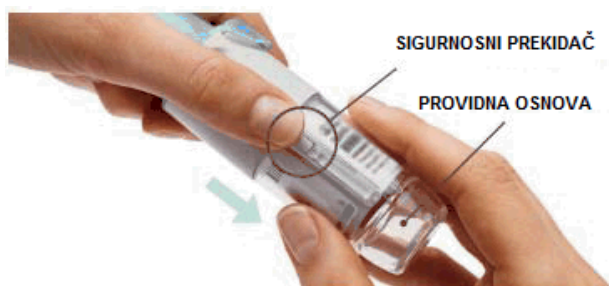


- Vaš Spiriva Respimat inhalator sadrži 60 potisaka (30 terapijskih doza) ako se primenjuje prema uputstvu (dva potiska/jednom dnevno).
- Indikator doze pokazuje približno koliko leka je preostalo.
- Kada indikator doze dođe do crvenog dela na skali, tada je potrebno da uzmete novi recept, ostalo Vam je leka za još otprilike 7 dana (14 potisaka).
- Kada indikator doze dođe do kraja crveno označenog dela na skali, Spiriva Respimat inhalator se automatski zaključava – nijedna doza se ne može više otpustiti. U tom trenutku, providna osnova se više ne može okretati.
- Spiriva Respimat inhalator se mora baciti nakon tri meseca od kada ste ga pripremili za prvu primenu, čak i ako nije potpuno iskorišćen ili nije uopšte korišćen.

Priprema za prvu upotrebu

1. Uklonite providnu osnovu

- Držite poklopac zatvoren.
- Pritisnite sigurnosni prekidač, dok čvrsto izvlačite providnu osnovu drugom rukom.



2. Postavljanje uloška

- Ubacite **uži** kraj uloška u inhalator.
- Postavite inhalator na čvrstu površinu, snažno ga pritisnite dok ne upadne na mesto.
- Treba da čujete „klik” kada upadne do kraja.
- Uložak ne smete vaditi pošto ste ga jednom postavili u inhalator.



3. Vratite providnu osnovu na mesto

- Vratite providnu osnovu na mesto, dok ne „klikne”.
- Providnu osnovu više nemojte skidati.



4. Okrećite

- Poklopac mora biti zatvoren.
- Okrećite providnu osnovu u pravcu strelica na etiketi dok ne „klikne” (pola kruga).



5. Otvorite

- Otvorite poklopac tako da bude potpuno otvoren.



6. Pritisnite • Usmerite inhalator ka zemlji. • Pritisnite dugme za davanje doze. • Zatvorite poklopac. • Ponavljajte korake 4 – 6 dok ne vidite oblak. • Nakon što vidite oblak, ponovite korake 4 - 6 još tri puta. Vaš inhalator je sada spreman za upotrebu. Ovi koraci neće uticati na broj raspoloživih doza. Posle pripreme, Vaš inhalator će moći da obezbedi 60 potisaka (30 terapijskih doza).	
--	--

Svakodnevna upotreba

OKREĆITE • Poklopac mora biti zatvoren. • OKREĆITE providnu osnovu u pravcu strelica na etiketi dok ne klikne (polu kruga).	
OTVORITE • OTVORITE poklopac tako da bude potpuno otvoren.	
PRITISNITE • Izdahnite vazduh polako i potpuno. • Obuhvatite usnama nastavak za usta ne pokrivajući otvor za vazduh. Usmerite inhalator ka zadnjem delu grla. • Dok polako i duboko udišete na usta, PRITISNITE dugme za davanje doze i nastavite da udišete polako dokle god Vam je ugodno. • Zadržite vazduh 10 sekundi ili koliko god Vam je ugodno. • Ponovite faze OKREĆITE, OTVORITE, PRITISNITE za ukupno dva potiska.	

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Zatvorite poklopac do sledeće upotrebe inhalatora. | |
|--|--|

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na tiotropijum-bromid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili na atropin ili njihove derivate, npr. ipratropijum ili oksitropijum.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pomoćne supstance

Benzalkonijum-hlorid može prouzrokovati zviždanje u grudima i probleme sa disanjem. Pacijenti sa astmom imaju povećani rizik za ove neželjene događaje.

Tiotropijum-bromid, kao bronhodilatator u terapiji održavanja koji se primenjuje jednom dnevno, ne treba da se koristi kao inicijalna terapija akutnih epizoda bronhospazma ili za olakšanje akutnih simptoma. U slučaju akutnog napada treba primeniti brzodelujuće beta-2 agoniste.

Lek Spiriva Respimat ne treba koristiti kao monoterapiju u astmi. Pacijentima sa astmom se mora savetovati da nastave da uzimaju nepromenjenu antiinflamatornu terapiju, tj. inhalacione kortikosteroide i nakon uvođenja leka Spiriva Respimat, čak i kada se simptomi ublaže.

Posle primene tiotropijum-bromid rastvora za inhalaciju mogu nastupiti momentalne reakcije preosetljivosti.

Kao i druge antiholinergičke lekove, tiotropijum-bromid treba da se koristi uz oprez kod pacijenata koji imaju glaukom zatvorenog ugla, hiperplaziju prostate ili opstrukciju vrata mokraćne bešike.

Inhalirani lek može izazvati bronhospazam prouzrokovan inhalacijom.

Tiotropijum treba oprezno koristiti kod pacijenata koji su nedavno imali infarkt miokarda (pre manje od 6 meseci); kod svih sa nestabilnim ili po život opasnim srčanim aritmijama ili srčanim aritmijama koje su iziskivale intervenciju ili promenu medikamentozne terapije tokom prethodne godine; koji su tokom prethodne godine hospitalizovani zbog srčane insuficijencije (NYHA klasa III ili IV). Ovi pacijenti su bili isključeni iz kliničkih studija, a na ova stanja može da utiče antiholinergički mehanizam dejstva.

Budući da se koncentracija u plazmi povećava sa smanjenjem bubrežne funkcije, kod pacijenata čija je bubrežna funkcija umereno ili teško oštećena (klirens kreatinina ≤ 50 mL/min) tiotropijum-bromid treba da se koristi samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik. Nema dugoročnog iskustva sa pacijentima koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Pacijente treba upozoriti da moraju da vode računa da sprej ne dođe u dodir sa očima. Treba da znaju da ovo može da dovede do pojave ili pogoršanja glaukoma zatvorenog ugla, bola ili neprijatnosti u oku, privremene zamagljenosti vida, pojave krugova ili obojenih prizora povezanih sa crvenilom u oku usled kongestije konjunktive i edema rožnjače. Ukoliko se pojavi bilo koja kombinacija ovih simptoma pacijent mora odmah da prestane da koristi tiotropijum-bromid i hitno potraži savet lekara.

Suva usta, koja su zabeležena sa antiholinergičkom terapijom, mogu dugoročno da budu povezana sa pojavom zubnog karijesa.

Tiotropijum-bromid ne treba da se upotrebljava češće od jednom dnevno (videti odeljak 4.9).

Lek Spiriva Respimat se ne preporučuje u cističnoj fibrozi (CF). Ako se koristi kod pacijenta sa CF, lek Spiriva Respimat može pojačati znake i simptome CF (npr. ozbiljne neželjene događaje, pulmonalne egzacerbacije, infekcije respiratornog trakta).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Iako formalne studije interakcije između lekova nisu sprovedene, tiotropijum-bromid je korišćen istovremeno sa drugim lekovima koji se često upotrebljavaju u terapiji HOBP i astme, uključujući simpatomimetičke bronhodilatatore, metilksantine, oralne i inhalacione kortikosteroide, antihistaminike, mukolitike, modifikatore leukotriena, kromone, anti-IgE terapiju bez ikakvih kliničkih dokaza o postojećoj interakciji sa tim lekovima.

Nije utvrđeno da upotreba dugodelujućih beta-agonista ili inhalacionih kortikosteroida utiče na izloženost tiotropijumu.

Istovremeno davanje tiotropijum-bromida sa drugim antiholinergičkim lekovima nije ispitivano, pa se zato i ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Veoma malo podataka je dostupno o upotrebi tiotropijuma kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u vezi sa reproduktivnom toksičnošću pri uzimanju klinički relevantnih doza (videti odeljak 5.3). Kao mera predostrožnosti, savetuje se da se ipak izbegava upotreba leka Spiriva Respimat tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se tiotropijum-bromid izlučuje u majčino mleko. Uprkos ispitivanjima na glodarima koja su pokazala da do izlučivanja tiotropijum-bromida u majčino mleko dolazi samo u sasvim malim količinama, upotreba leka Spiriva Respimat se ne preporučuje tokom dojenja. Tiotropijum-bromid je lek dugog dejstva. Odluka o tome da li da se dojenje nastavi/prekine ili da se nastavi/prekine terapija lekom Spiriva Respimat treba da se donese uzimajući u obzir koristi od dojenja za dete, i koristi od terapije lekom Spiriva Respimat za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o uticaju tiotropijuma na plodnost. Nekliničke studije nisu ukazale da tiotropijum ispoljava bilo kakvo neželjeno dejstvo na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije dejstva na psihofizičke sposobnosti. Međutim, pojava vrtoglavica i zamagljenog vida može da utiče na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Veliki broj od navedenih neželjenih dejstava mogu se pripisati antiholinergičkom dejstvu tiotropijum-bromida.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalosti pripisane dole navedenim neželjenim dejstvima zasnivaju se na grubim stopama incidence neželjenih reakcija na lek (tj. događaja pripisanih tiotropijumu) koje su zabeležene u grupi koja je primala tiotropijum objedinjeno iz 7 placebom kontrolisanih kliničkih studija sa 3282 pacijenta obolelih od HOBP i 12 placebom kontrolisanih kliničkih studija sa 1930 odraslih i pedijatrijskih pacijenata obolelih od astme, koje su trajale od četiri nedelje do godinu dana.

Učestalost je definisana koristeći sledeću konvenciju:

Veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa/MedDRA terminologija	Učestalost HOBP	Učestalost Asthma
<u>Poremećaji metabolizma i ishrane</u>		
Dehidracija	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>		
Vrtoglavica	Povremeno	Povremeno
Glavobolja	Povremeno	Povremeno
Insomnija	Retko	Povremeno
<u>Poremećaji oka</u>		
Glaukom	Retko	Nepoznato
Povećani intraokularni pritisak	Retko	Nepoznato
Zamagljeni vid	Retko	Nepoznato
<u>Kardiološki poremećaji</u>		
Atrijalna fibrilacija	Retko	Nepoznato
Palpitacije	Retko	Povremeno
Supraventrikularna tahikardija	Retko	Nepoznato
Tahikardija	Retko	Nepoznato
<u>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</u>		
Kašalj	Povremeno	Povremeno
Faringitis	Povremeno	Povremeno
Disfonija	Povremeno	Povremeno
Epistaksa	Retko	Retko
Bronhospazam	Retko	Povremeno
Laringitis	Retko	Nepoznato
Sinuzitis	Nepoznato	Nepoznato
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>		
Suva usta	Često	Povremeno
Konstipacija	Povremeno	Retko
Orofaringealna kandidijaza	Povremeno	Povremeno
Disfagija	Retko	Nepoznato
Gastroezofagealna refluksna bolest	Retko	Nepoznato
Zubni karijes	Retko	Nepoznato
Gingivitis	Retko	Retko
Glositis	Retko	Nepoznato
Stomatitis	Nepoznato	Retko
Intestinalna opstrukcija, uključujući i paralitički ileus	Nepoznato	Nepoznato
Mučnina	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva, poremećaji imunskog sistema</u>		
Osip	Povremeno	Povremeno
Pruritus	Povremeno	Retko
Angioneurotski edem	Retko	Retko
Urtikarija	Retko	Retko
Infekcije kože/kožni ulkusi	Retko	Nepoznato
Suva koža	Retko	Nepoznato
Hipersenzitivnost (uključujući i momentalne reakcije)	Nepoznato	Retko

Anafilaktička reakcija	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</u>		
Otok zglobova	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>		
Retencija urina	Povremeno	Nepoznato
Dizurija	Povremeno	Nepoznato
Infekcije urinarnog trakta	Retko	Retko

Opis odabranih neželjenih dejstava

U kontrolisanim kliničkim studijama u HOBP, često zabeležena neželjena dejstva bila su antiholinergička neželjena dejstva kao što su suva usta, što je zabeleženo kod približno 2,9 % pacijenata. Kod astme, incidenca suvih usta je bila 0,83%.

U 7 kliničkih ispitivanja u HOBP suva usta su dovela do prekida terapije kod 3 od 3282 pacijenta lečenih tiotropijumom (0,1%). U 12 kliničkih ispitivanja sa astmom nije zabeležen nijedan slučaj obustave terapije zbog suvih usta (1930 pacijenata).

U ozbiljna neželjena dejstva koja odgovaraju antiholinergičkim dejstvima spadaju glaukom, konstipacija, opstrukcija creva uključujući i paralitički ileus i retencija urina.

Pedijatrijska populacija

Baza bezbednosnih podataka uključuje 560 pedijatrijskih pacijenata (296 pacijenata uzrasta od 1 do 11 godina i 264 pacijenta uzrasta od 12 do 17 godina) iz 5 placebo kontrolisanih kliničkih studija koje su trajale od 12 nedelja do godinu dana. Učestalost, tip i težina neželjenih reakcija u pedijatrijskoj populaciji su slična kao kod odraslih osoba.

Dodatne informacije za posebne populacije

Antiholinergička dejstva se mogu pojačavati sa starenjem.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Visoke doze tiotropijum-bromida mogu dovesti do antiholinergičkih znakova i simptoma.

Međutim, nije bilo sistemskih antiholinergičkih neželjenih dejstava posle jedne inhalirane doze od maksimum 340 mikrograma tiotropijum-bromida kod zdravih dobrovoljaca. Dodatno, nisu primećena relevantna neželjena dejstva osim suvih usta/grla i suve nosne sluznice posle 14-dnevnog doziranja sa do 40 mikrograma rastvora tiotropijuma za inhalaciju kod zdravih dobrovoljaca sa izuzetkom izraženog smanjenja salivarnog lučenja od sedmog dana nadalje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; antiholinergici

ATC šifra: R03BB04

Mehanizam dejstva

Tiotropijum-bromid je dugodelujući, specifičan antagonist muskarinskih receptora. Ima sličan afinitet za podtipove muskarinskih receptora M_1 do M_5 . U disajnim putevima, tiotropijum-bromid se kompetitivno i reverzibilno vezuje za M_3 receptore u bronhijalnoj glatkoj muskulaturi, antagonizujući holinergičko (bronhokonstriktivno) dejstvo acetilholina, što dovodi do relaksacije bronhijalnih glatkih mišića. Ovo dejstvo je bilo dozno zavisno i trajalo je duže od 24 časa. Kao N-kvaterni antiholinergik, tiotropijum-bromid je lokalno (bronho-) selektivan kada se primenjuje putem inhalacije i pokazuje prihvatljiv terapijski opseg pre nego što se mogu javiti sistemska antiholinergička dejstva.

Farmakodinamsko dejstvo

Disocijacija tiotropijuma, posebno sa M_3 receptora je veoma spora i pokazuje značajno duže poluvreme disocijacije od ipratropijuma. Disocijacija sa M_2 receptora je brža nego sa M_3 , što je u funkcionalnim *in vitro* studijama dovelo do pojave (kinetički kontrolisane) selektivnosti za receptorski podtip M_3 nad M_2 . Velika potentnost, veoma spora disocijacija sa receptora i lokalna inhalaciona selektivnost klinički se manifestuju značajnom i dugodelujućom bronhodilatacijom kod pacijenata sa HOBP i astmom.

Klinička efikasnost i bezbednost u HOBP

Klinički razvojni program faze III uključivao je dve jednogodišnje, dve 12-nedeljne i dve 4-nedeljne randomizovane, dvostruko slepe studije na 2901 pacijentu obolelom od HOBP (1038 je primalo dozu od 5 mikrograma tiotropijuma). Jednogodišnji program sastojao se od dva placebo kontrolisana ispitivanja. Dva 12-nedeljna ispitivanja bila su aktivno (ipratropijum) i placebo kontrolisana. Svih šest studija uključivalo je merenja funkcije pluća. Dodatno, dve jednogodišnje studije uključile su i merenje zdravstvenog ishoda u vezi sa dispnejom, kvalitetom života povezanog sa zdravljem i uticajem na egzacerbacije.

Placebom kontrolisane studije

Funkcija pluća

Tiotropijum rastvor za inhalaciju, primenjivan jednom dnevno, obezbedio je značajno poboljšanje funkcije pluća (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1) i forsirani vitalni kapacitet) u roku od 30 minuta posle prve doze, u poređenju sa placebo (srednje poboljšanje FEV_1 posle 30 minuta: 0,113 litara; 95% interval pouzdanosti (CI): 0,102 do 0,125 litara, $p < 0,0001$). Poboljšanje funkcije pluća održavano je 24 časa u stanju ravnoteže, u poređenju sa placebo (srednje poboljšanje FEV_1 : 0,122 litara; 95% CI: 0,106 do 0,138 litara, $p < 0,0001$).

Farmakodinamsko stanje ravnoteže postignuto je u roku od nedelju dana.

Lek Spiriva Respimat je značajno poboljšao jutarnju i večernju vršnu brzinu protoka vazduha pri izdahu (engl. *peak expiratory flow rate*, PEFR), mereno na osnovu dnevnih beleški pacijenta, u poređenju sa placebo (srednje poboljšanje PEFR: srednje poboljšanje ujutru 22 L/min; 95% CI: 18 do 55 L/min, $p < 0,0001$; uveče 26 L/min; 95% CI: 23 do 30 L/min, $p < 0,0001$). Primena leka Spiriva Respimat rezultirala je smanjenjem upotrebe bronhodilatatora za hitno simptomatsko lečenje u poređenju sa placebo (srednje smanjenje upotrebe bronhodilatatora za hitno simptomatsko lečenje 0,66 situacija na dan, 95% CI: 0,51 do 0,81 situacija na dan, $p < 0,0001$).

Bronhodilatatorna dejstva leka Spiriva Respimat su se održavala tokom jednogodišnjeg perioda primene, bez dokaza o pojavi tolerancije.

Dispneja, kvalitet života povezan sa zdravljem, egzacerbacije HOBP u dugotrajnim jednogodišnjim studijama

Dispneja

Lek Spiriva Respimat značajno poboljšava dispneju (što je procenjeno korišćenjem *Transition Dyspnea Index*) u poređenju sa placebo (srednje poboljšanje 1,05 jedinica; 95% CI: 0,73 do 1,38 jedinica, $p < 0,0001$). Ovo poboljšanje je održano tokom celog terapijskog perioda.

Kvalitet života povezan sa zdravljem

Poboljšanje srednjeg ukupnog skora kod procene kvaliteta života od strane samog pacijenta (mereno korišćenjem upitnika *St. George's Respiratory Questionnaire*) sa lekom Spiriva Respimat u odnosu na placebo na kraju dve jednogodišnje studije iznosilo je 3,5 jedinica (95% CI: 2,1 do 4,9, $p < 0,0001$). Smanjenje od 4 jedinice smatra se klinički relevantnim.

Egzacerbacije HOBP

U tri jednogodišnja, randomizovana, dvostruko-slepa, placebo kontrolisana klinička ispitivanja, terapija lekom Spiriva Respimat dovela je do značajno smanjenog rizika od egzacerbacija HOBP u poređenju sa placebo. Egzacerbacije HOBP definisane su kao „kombinacija najmanje dva respiratorna događaja/simptoma koji traju tri dana ili više dana i koji zahtevaju promenu terapije (propisivanje antibiotika i/ili sistemskih kortikosteroida i/ili značajnu promenu propisanog leka za bolesti respiratornog sistema)”. Terapija lekom Spiriva Respimat je dovela do smanjenja rizika od hospitalizacije usled egzacerbacije HOBP (značajno u velikom ispitivanju o egzacerbacijama sa odgovarajućom snagom).

Objedinjena analiza dva ispitivanja faze III i odvojena analiza dodatnog ispitivanja o egzacerbacijama prikazani su na Tabeli 1. Svi lekovi za bolesti respiratornog sistema, osim antiholinergika i dugodelujućih beta agonista bili su dozvoljeni kao istovremena terapija, tj. brzodelujući beta agonisti, inhalacioni kortikosteroidi i ksantini. Dugodelujući beta agonisti bili su dozvoljeni kao dodatna terapija u ispitivanju o egzacerbacijama.

Tabela 1: Statistička analiza egzacerbacija HOBP i hospitalizovanih egzacerbacija HOBP kod pacijenata sa umerenom do veoma teškom HOBP

Studija (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Parametar praćenja	Spiriva Respimat	Placebo	% Smanjenja rizika (95% CI) ^a	p-vrednost
Jednogodišnje studije faze III, objedinjena analiza ^d (670, 653)	Dani do prve egzacerbacije HOBP	160 ^a	86 ^a	29 ^b (16 do 40)	< 0,0001 ^b
	Srednja stopa incidence egzacerbacija po pacijent- godini	0,78 ^c	1,00 ^c	22 ^c (8 do 33)	0,002 ^c
	Vreme do prve hospitalizovane egzacerbacije HOBP			25 ^b (-16 do 51)	0,20 ^b
	Srednja stopa incidence hospitalizovanih egzacerbacija po pacijent- godini	0,09 ^c	0,11 ^c	20 ^c (-4 do 38)	0,096 ^c
Jednogodišnja studija o egzacerbacijama faza IIIb (1939, 1953)	Dani do prve egzacerbacije HOBP	169 ^a	119 ^a	31 ^b (23 do 37)	< 0,0001 ^b
	Srednja stopa incidence egzacerbacija po pacijent- godini	0,69 ^c	0,87 ^c	21 ^c (13 do 28)	< 0,0001 ^c
	Vreme do prve hospitalizovane egzacerbacije HOBP			27 ^b (10 do 41)	0,003 ^b
	Srednja stopa incidence hospitalizovanih egzacerbacija po pacijent-	0,12 ^c	0,15 ^c	19 ^c (7 do 30)	0,004 ^c

	godini				
--	--------	--	--	--	--

^a Vreme do prvog događaja: dani na terapiji do kojih je 25% pacijenata imalo najmanje jednu egzacerbaciju HOBP/hospitalizovanu egzacerbaciju HOBP. U studiji A 25% pacijenata koji su primali placebo je imalo egzacerbaciju do 112. dana, dok je u grupi koja je primala lek Spiriva Respimat 25% pacijenata imalo egzacerbaciju do 173. dana ($p=0,09$); u studiji B 25% pacijenata koji su primali placebo je imalo egzacerbaciju do 74. dana, dok je u grupi koja je primala lek Spiriva Respimat 25% pacijenata imalo egzacerbaciju do 149. dana ($p<0,0001$).

^b Odnosi rizika procenjavani su iz Cox-ovog modela proporcionalnog rizika. Procenat smanjenja rizika je 100 (1 – odnos rizika).

^c Poisson-ova regresija. Smanjenje rizika je 100 (1 – odnos stopa).

^d Objedinjavanje je definisano prilikom dizajniranja studije. Parametri praćenja egzacerbacije su bili značajno poboljšani u pojedinačnim analizama dve jednogodišnje studije.

Dugotrajna studija tiotropijuma sa aktivnom kontrolom

Sprovedena je dugoročajna, obimna, randomizovana, dvostruko slepa, aktivno kontrolisana studija sa periodom opservacije u trajanju do 3 godine za poređenje efikasnosti i bezbednosti lekova Spiriva Respimat i Spiriva HandiHaler (5711 pacijenata je primalo lek Spiriva Respimat; 5694 pacijenata je primalo lek Spiriva HandiHaler). Primarni parametri praćenja bili su vreme do prve egzacerbacije HOBP, vreme do mortaliteta usled svih uzroka, i u jednoj podstudiji (906 pacijenata), najniže vrednosti FEV₁ (neposredno pre primene doze).

Vreme do prve egzacerbacije HOBP brojčano je bilo slično tokom studije za lekove Spiriva Respimat i Spiriva HandiHaler (odnos rizika (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) 0,98 sa 95% CI: 0,93 do 1,03). Medijana broja dana do prve egzacerbacije HOBP iznosila je 756 dana za lek Spiriva Respimat i 719 dana za lek Spiriva HandiHaler.

Bronhodilatatorno dejstvo leka Spiriva Respimat održano je tokom 120 nedelja i bilo je slično onom sa lekom Spiriva HandiHaler. Srednja razlika u najnižim vrednostima FEV₁ za lek Spiriva Respimat u odnosu na lek Spiriva HandiHaler iznosila je -0,010 L (95% CI -0,038 do 0,018 L).

U postmarketinškoj studiji TIOSPIR u kojoj su poređeni lekovi Spiriva Respimat i Spiriva HandiHaler, mortalitet usled svih uzroka (uključujući praćenje vitalnog statusa) bio je sličan kod lekova Spiriva Respimat i Spiriva HandiHaler sa odnosom rizika (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) = 0,96, 95% CI: od 0,84 do 1,09. Izloženost pri lečenju je bila 13135, odnosno 13050 pacijent-godina.

U placebo kontrolisanim studijama sa praćenjem vitalnog statusa do kraja nameravanog perioda lečenja, lek Spiriva Respimat je pokazao brojčano povećanje mortaliteta usled svih uzroka u poređenju sa placebo (odnos stopa (interval pouzdanosti 95%) od 1,33 (0,93; 1,92) sa terapijskom izloženosti leku Spiriva Respimat od 2574 pacijent-godina; prekomerni mortalitet je primećen kod pacijenata sa poznatim poremećajima srčanog ritma. Lek Spiriva HandiHaler je pokazao smanjenje rizika od smrti za 13% (odnos rizika uključujući praćenje vitalnog statusa (tiotropijum/placebo) = 0,87; 95% CI, 0,76 do 0,99). Terapijska izloženost leku Spiriva HandiHaler je iznosila 10927 pacijent-godina. Nije primećen prekomerni rizik od mortaliteta u podgrupi pacijenata sa poznatim poremećajima srčanog ritma u placebo kontrolisanoj studiji sa lekom Spiriva HandiHaler niti u TIOSPIR studiji koja je poredila lekove Spiriva Respimat i Spiriva HandiHaler.

Klinička efikasnost i bezbednost u astmi

Klinički program faze III za perzistentnu astmu kod odraslih uključivao je dve jednogodišnje, randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije na ukupno 907 pacijenata sa astmom (od kojih su 453 primali lek Spiriva Respimat) lečenih kombinacijom inhalacionog kortikosteroida (engl. *inhaled corticosteroid*, ICS) (≥ 800 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta) i dugodelujućeg beta agoniste (engl. *long-acting beta-agonist*, LABA). Studije su uključivale merenje funkcije pluća i egzacerbacije kao primarne parametre praćenja.

Studije PrimoTinA-asthma

U dve jednogodišnje studije kod pacijenata koji su imali simptome na terapiji održavanja koja se sastojala od najmanje ICS (≥ 800 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta) plus LABA, lek Spiriva Respimat je pokazao klinički značajna poboljšanja funkcije pluća u poređenju sa placebom, kada je korišćen kao dodatak na osnovnu terapiju.

Posle 24. nedelje, srednja poboljšanja vršnih i najnižih vrednosti FEV₁ iznosila su 0,110 litara (95% CI: 0,063 do 0,158 litara, $p < 0,0001$), odnosno 0,093 litara (95% CI: 0,050 do 0,137 litara, $p < 0,0001$). Ovo poboljšanje funkcije pluća u odnosu na placebo održano je 24 časa.

U PrimoTinA-asthma studijama, terapija pacijenata koji su imali simptome (N=453) sa ICS plus LABA plus tiotropijum smanjila je rizik od teških egzacerbacija astme za 21% u poređenju sa terapijom pacijenata koji su imali simptome (N=454) sa ICS plus LABA plus placebo. Smanjenje rizika u srednjem broju teških egzacerbacija astme po pacijent-godini je iznosilo 20%.

Ovo je podržano smanjenjem rizika od pogoršanja astme za 31% i smanjenjem rizika u srednjem broju pogoršanja astme po pacijent-godini za 24% (videti Tabelu 2).

Tabela 2: Egzacerbacije kod pacijenata koji su imali simptome na terapiji ICS (≥ 800 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta) plus LABA (studije PrimoTinA-asthma)

Studija	Parametar praćenja	Lek Spiriva Respimat, dodat na terapiju koja uključuje bar ICS ^a /LABA (N=453)	Placebo, dodat na terapiju koja uključuje bar ICS ^a /LABA (N=454)	% smanjenja rizika (95% CI)	p-vrednost
Dve jednogodišnje studije faze III, objedinjena analiza	Broj dana do prve teške egzacerbacije astme	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0,0343
	Srednji broj teških egzacerbacija astme po pacijent-godini	0,530	0,663	20 ^d (0, 36)	0,0458
	Broj dana do prvog pogoršanja astme	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	<0,0001
	Srednji broj pogoršanja astme po pacijent-godini	2,145	2,835	24 ^d (9, 37)	0,0031

^a ≥ 800 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta

^b Odnos rizika, interval pouzdanosti i p-vrednost dobijeni iz *Cox*-ovog modela proporcionalnog rizika samo sa lečenjem kao efektom. Procenat smanjenja rizika je 100 (1- odnos rizika).

^c Vreme do prvog događaja: dani na terapiji do kojih je 25%/50% pacijenata imalo najmanje jednu tešku egzacerbaciju astme/pogoršanje astme.

^d Odnos stopa je dobijen iz *Poisson*-ove regresije sa logaritmom izloženosti (u godinama) u obliku pomaka (engl. *offset*). Procenat smanjenja rizika je 100 (1 - odnos stopa).

Pedijatrijska populacija

HOBP

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Spiriva Respimat u svim podgrupama pedijatrijske populacije u HOBP (videti odeljak 4.2. za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Astma

Sve studije u kliničkom programu faze III za perzistentnu astmu kod pedijatrijskih pacijenata (1 - 17 godina) su bile randomizovane, dvostruko slepe i placebom kontrolisane. Svi pacijenti su bili na osnovnim terapijama koje su uključivale ICS.

Teška astma

Adolescenti (12 - 17 godina)

U 12-nedeljnoj PensieTinA-asthma studiji je bilo uključeno ukupno 392 pacijenta (od kojih je 130 primalo lek Spiriva Respimat) koji su imali simptome na visokim dozama ICS sa jednim lekom za kontrolu astme ili srednjoj dozi ICS sa 2 leka za kontrolu astme.

Za pacijente uzrasta 12 - 17 godina, visoka doza ICS je bila definisana kao doza od > 800 - 1600 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta; srednja doza ICS kao 400 - 800 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta. Dodatno, pacijenti uzrasta 12 - 14 godina su mogli da prime ICS dozu > 400 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta i najmanje jedan lek za kontrolu astme ili ≥ 200 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta i najmanje dva leka za kontrolu astme.

U ovoj studiji, lek Spiriva Respimat je pokazao poboljšanja funkcije pluća u odnosu na placebo kada je korišćen kao dodatak na osnovnu terapiju, ali razlike u vršnom i najnižem FEV₁ nisu bile statistički značajne.

- U 12. nedelji, srednja poboljšanja vršnog i najnižeg FEV₁ su bila 0,090 litara (95% CI: -0,019 do 0,198 litara, p=0,1039), odnosno 0,054 litara (95% CI: -0,061 do 0,168 litara, p=0,3605).
- U 12. nedelji, lek Spiriva Respimat je značajno poboljšao jutarnji i večernji PEF (jutarnji 17,4 L/min; 95% CI: 5,1 do 29,6 L/min; večernji 17,6 L/min; 95% CI: 5,9 do 29,6 L/min).

Deca (6 - 11 godina)

U 12-nedeljnoj VivaTinA-asthma studiji je bilo uključeno ukupno 400 pacijenata (od kojih je 130 primalo lek Spiriva Respimat) koji su imali simptome na visokim dozama ICS sa jednim lekom za kontrolu astme ili srednjoj dozi ICS sa 2 leka za kontrolu astme. Visoka doza ICS je bila definisana kao doza od > 400 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta, srednja doza kao 200 - 400 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta.

U ovoj studiji, lek Spiriva Respimat je pokazao značajna poboljšanja funkcije pluća u odnosu na placebo kada je korišćen kao dodatak na osnovnu terapiju.

- U 12. nedelji, srednja poboljšanja vršnog i najnižeg FEV₁ su bila 0,139 litara (95% CI: 0,075 do 0,203 litra, p < 0,0001), odnosno 0,087 litara (95% CI: 0,019 do 0,154 litre, p=0,0117).

Umerena astma

Adolescenti (12 - 17 godina)

U jednogodišnjoj RubaTinA-asthma studiji sa ukupno 397 pacijenata (od kojih je 134 primalo lek Spiriva Respimat) koji su imali simptome na srednjim dozama ICS (200 - 800 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta za pacijente uzrasta 12 - 14 godina ili 400 - 800 mikrograma budesonida/dan ili ekvivalenta za pacijente uzrasta 15 - 17 godina), lek Spiriva Respimat je pokazao značajna poboljšanja funkcije pluća u odnosu na placebo kada je korišćen kao dodatak na osnovnu terapiju.

Deca (6 - 11 godina)

U jednogodišnjoj CanoTinA-asthma studiji sa ukupno 401 pacijentom (od kojih je 135 primalo lek Spiriva Respimat) koji su imali simptome na srednjim dozama ICS (200 - 400 mikrograma budesonida/dan ili

ekvivalenta), lek Spiriva Respimat je pokazao značajna poboljšanja funkcije pluća u odnosu na placebo kada je korišćen kao dodatak na osnovnu terapiju.

Deca (1 - 5 godina)

Jedna 12-nedeljna, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana klinička studija faze II/III (NinoTinA-asthma) je sprovedena na ukupno 101 detetu (od kojih je 31 primalo lek Spiriva Respimat) sa astmom na osnovnoj terapiji koja je uključivala ICS. Kod 98 pacijenata za primenu ispitivanog leka korišćena je Aerochamber Plus Flow-Vu[®] komora sa ventilom sa maskom za lice.

Primarni cilj studije je bila bezbednost; procene efikasnosti su bile eksplorativne.

Broj i procenat pacijenata koji su prijavili neželjene događaje, bez obzira na povezanost, prikazani su u Tabeli 3. Broj neželjenih događaja povezanih sa astmom je bio niži za lek Spiriva Respimat u poređenju sa placebo. Eksplorativne procene efikasnosti nisu pokazale razliku za lek Spiriva Respimat u odnosu na placebo.

Tabela 3: Učestalost pacijenata sa neželjenim događajima prijavljenim za ≥ 5 pacijenata u NinoTinA-asthma studiji (deca uzrasta od 1 do 5 godina)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Broj pacijenta	34 (100,0)	31 (100,0)
Pacijenti sa bilo kojim neželjenim događajem	25 (73,5)	18 (58,1)
Nazofaringitis	5 (14,7)	2 (6,5)
Infekcija gornjih disajnih puteva	1 (2,9)	5 (16,1)
Astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Pireksija	6 (17,6)	3 (9,7)

* MedDRA termini nižeg nivoa pod preporučenim terminom „Astma” bili su ili „Pogoršanje astme” ili „Egzacerbacija astme”

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Spiriva Respimat u podgrupi pedijatrijske populacije uzrasta ispod 1 godine (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Klinička efikasnost i bezbednost u cističnoj fibrozi (CF):

Klinički razvojni program u CF uključivao je 3 multicentrične studije sa 959 pacijenata uzrasta 5 meseci i više. Pacijenti uzrasta ispod 5 godina su koristili komoru - „spacer“ (AeroChamber Plus[®]) sa maskom za lice i bili su uključeni samo u procenu bezbednosti. Dve pivotalne studije (studija faze II za određivanje doze i potvrdna studija faze III) upoređivale su dejstva na funkciju pluća (procenat predviđene vrednosti FEV₁ PIK_{0-4h} i najniže vrednosti FEV₁) leka Spiriva Respimat (tiotropijum 5 mikrograma: 469 pacijenata) u odnosu na placebo (315 pacijenata) u 12-nedeljnim randomizovanim, dvostruko slepim periodima; studija faze III je takođe uključila dugotrajni otvoreni produžetak studije, do 12 meseci. U ovim studijama, svi lekovi za terapiju respiratornih bolesti, osim antiholinergika, bili su dozvoljeni kao istovremena terapija, npr. dugodelujući beta agonisti, mukolitici i antibiotici.

Dejstva na funkciju pluća su prikazana u Tabeli 4. Nije uočeno značajno poboljšanje simptoma i zdravstvenog statusa (egzacerbacije prema *Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire* i kvalitet života prema *Cystic Fibrosis Questionnaire*).

Tabela 4: Prilagođena srednja razlika u odnosu na placebo za apsolutne promene od početne vrednosti nakon 12 nedelja

	Faza II		Faza III			
	Svi pacijenti (N _{Spiriva} = 176, N _{placebo} = 168)		Svi pacijenti (N _{Spiriva} = 293, N _{placebo} = 147)		≤11 godina (N _{Spiriva} = 95, N _{placebo} = 47)	≥12 godina (N _{Spiriva} = 198, N _{placebo} = 100)
	Srednja vrednost (95% CI)	p- vrednost	Srednjav rednost (95% CI)	p- vrednost	Srednja vrednost (95% CI)	Srednja vrednost (95% CI)
FEV ₁ PIK _{0-4h} (% predviđene vrednosti) ^a <i>apsolutne promene</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 PIK _{0-4h} (litri) <i>apsolutne promene</i>	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)
Najniža vrednost FEV ₁ (% predviđene vrednosti) ^a <i>apsolutne promene</i>	2,22 (0,38; 4,06)	0,018	1,40 -0,50; 3,30	0,150	-1,24 (-5,20;- 2,71)	2,56 (0,49; 4,62)
Najniža vrednost FEV ₁ (litri) <i>apsolutne promene</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 Ko-primarni parametri praćenja

Sve neželjene reakcije na lek uočene tokom CF studija su poznata neželjena dejstva tiotropijuma (videti odeljak 4.8). Najčešće uočeni neželjeni događaji za koje se smatra da su u vezi sa primenom leka tokom 12-nedeljnog dvostruko slepog perioda su bili kašalj (4,1%) i suva usta (2,8 %).

Broj i procenat pacijenata koji su prijavili neželjene događaje od posebnog interesa kod cistične fibroze, bez obzira na povezanost, prikazani su u Tabeli 5. Znakovi i simptomi za koje se smatra da su manifestacija cistične fibroze, brojčano su se povećali sa tiotropijumom, mada ne statistički značajno, posebno kod pacijenata uzrasta ≤ 11 godina.

Tabela 5: Procenat pacijenata sa neželjenim događajima od posebnog interesa kod cistične fibroze po uzrasnim grupama tokom 12 nedelja terapije, bez obzira na povezanost (objedinjeni podaci faze II i faze III).

	≤ 11 godina		≥ 12 godina	
	N _{placebo} = 96	N _{Spiriva} = 158	N _{placebo} = 215	N _{Spiriva} = 307
Abdominalni bol	7,3	7,0	5,1	6,2
Konstipacija	1,0	1,9	2,3	2,6
Sindrom distalne obstrukcije creva	0,0	0,0	1,4	1,3
Infekcije respiratornog trakta	34,4	36,7	28,4	28,3
Pojačan sputum	1,0	5,1	5,6	6,2
Egzacerbacije	10,4	14,6	18,6	17,9

„Sindrom distalne opstrukcije creva” i „Pojačan sputum” su MedDRA preporučeni termini. „Infekcije respiratornog trakta” je MedDRA grupni termin višeg nivoa. „Abdominalni bol”, „Konstipacija” i „Egzacerbacije” su kolekcije MedDRA preporučenih termina.

Trideset četiri (10,9 %) pacijenta randomizovana da primaju placebo i 56 (12,0%) pacijenta randomizovana da primaju lek Spiriva Respimat su imali ozbiljni neželjeni događaj.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Spiriva Respimat u podgrupi pedijatrijske populacije uzrasta ispod 1 godine.

5.2. Farmakokinetički podaci

a) Opšti uvod

Tiotropijum-bromid je nehiralno kvaternerno amonijumsko jedinjenje i slabo se rastvara u vodi. Tiotropijum-bromid je dostupan kao rastvor za inhalaciju koji se primenjuje pomoću Respimat inhalatora. Približno 40% inhalirane doze se taloži u plućima, kao ciljnom organu, a preostala količina se taloži u gastrointestinalnom traktu. Neki od dole opisanih farmakokinetičkih podataka su dobijeni uz veće doze od onih koje su preporučene za terapiju.

b) Opšte osobine aktivne supstance nakon primene leka

Resorpcija: Nakon inhalacije kod mladih zdravih dobrovoljaca, podaci o izlučivanju urinom ukazuju da približno 33% inhalirane doze dospeva u sistemsku cirkulaciju. Oralni rastvori tiotropijum-bromida imaju apsolutnu bioraspoloživost od 2 do 3%. Ne očekuje se da hrana utiče na resorpciju ovog kvaternernog amonijumovog jedinjenja.

Maksimalne koncentracije tiotropijuma u plazmi su primećene 5-7 minuta posle inhalacije. U stanju ravnoteže, maksimalne koncentracije tiotropijuma u plazmi kod pacijenata sa HOBP dostižu vrednost od 10,5 pikograma/mL i brzo su opadale u skladu sa višeprostornim farmakokinetičkim modelom. Najniže koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže bile su 1,60 pikograma/mL.

U stanju ravnoteže maksimalna koncentracija tiotropijuma u plazmi od 5,15 pikograma/mL postignuta je 5 minuta po primeni iste doze pacijentima sa astmom.

Sistemska izloženost nakon inhalacije tiotropijuma preko Respimat inhalatora bila je slična kao kada se tiotropijum inhalirao preko HandiHaler uređaja.

Distribucija: Vezivanje tiotropijuma za proteine plazme iznosi 72%, a volumen distribucije tiotropijuma iznosi 32 L/kg. Nisu poznate lokalne koncentracije leka u plućima, ali način primene ukazuje na znatno veće koncentracije u plućima. Studije sprovedene na pacovima su pokazale da tiotropijum ne prolazi krvno-moždanu barijeru u značajnijoj meri.

Biotransformacija: Stepen biotransformacije je nizak. To se vidi na osnovu izlučivanja 74% nepromenjenog leka putem urina posle intravenski primenjene doze kod mladih zdravih dobrovoljaca. Estar tiotropijum-bromid se neenzimski cepa na alkohol (N-metilskopin) i kiselinu (ditienglikolna kiselina), koji su neaktivni na muskarinskim receptorima. *In vitro* eksperimenti na humanim mikrozomima jetre i humanim hepatocitima ukazuju da će se deo leka ($< 20\%$ doze nakon intravenske primene) dalje metabolisati putem citohroma P450 (CYP) zavisne oksidacije i pratećom konjugacijom sa glutationom do različitih metabolita faze II.

In vitro studije na mikrozomima jetre otkrivaju da enzimski put može biti inhibiran CYP 2D6 (i 3A4) inhibitorima, hinidinom, ketokonazolom i gestodenom. Stoga, CYP 2D6 i 3A4 su uključeni u metabolički put koji je odgovoran za eliminaciju manjeg dela doze. Tiotropijum-bromid čak ni u supratapijskim koncentracijama ne inhibira CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A u humanim mikrozomima jetre.

Eliminacija: Nakon primene putem inhalacije, efektivno poluvreme eliminacije tiotropijuma se kreće između 27 i 45 časova kod zdravih dobrovoljaca i HOBP pacijenata. Efektivno poluvreme eliminacije kod pacijenata sa astmom iznosilo je 34 časa. Ukupan klirens je bio 880 mL/min posle intravenski primenjene doze kod mladih zdravih dobrovoljaca. Intravenski primenjeni tiotropijum se uglavnom izlučuje nepromenjen putem urina (74%).

Posle inhalacije rastvora kod HOBP pacijenata do postizanja stanja ravnoteže, urinom se izlučuje 18,6 % doze (0,93 mikrograma), a ostatak je uglavnom neresorbovani lek u crevima koji se eliminiše putem stolice.

Posle inhalacije rastvora od strane zdravih dobrovoljaca, urinom se izlučuje 20,1-29,4% doze, a ostatak je uglavnom neresorbovani lek u crevima koji se eliminiše putem stolice.

Kod pacijenata sa astmom, 11,9% doze (0,595 mikrograma) izluči se urinom nepromenjeno tokom 24 časa posle primene doze u stanju ravnoteže. Renalni klirens tiotropijuma veći je od klirensa kreatinina, što ukazuje na sekreciju u urin.

Posle hronične inhalacije primenjivane jednom dnevno kod pacijenata koji boluju od HOBP, farmakokinetičko stanje ravnoteže se postiže do 7. dana bez kasnije kumulacije.

Linearnost/nelinearnost: Tiotropijum pokazuje linearnu farmakokinetiku u terapijskom opsegu nezavisno od formulacije.

c) Osobine kod posebnih populacija pacijenata

Stariji pacijenti: Kao što se očekuje od svih lekova koji se uglavnom izlučuju preko bubrega, postoji veza između starenja i smanjenja renalnog klirensa tiotropijuma (347 mL/min kod HOBP pacijenata < 65 godina do 275 mL/min kod HOBP pacijenata ≥ 65). Ovo nije rezultiralo odgovarajućim povećanjem vrednosti $PIK_{0-6,ss}$ ili $C_{max,ss}$. Nije pronađeno da se izloženost tiotropijumu razlikuje prema životnoj dobi kod pacijenata sa astmom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega: Nakon inhalacione primene tiotropijuma jednom dnevno do postizanja stanja ravnoteže kod HOBP pacijenata, blago oštećenje funkcije bubrega (CL_{CR} 50-80 mL/min) rezultiralo je u neznatno višim vrednostima $PIK_{0-6,ss}$ (između 1,8 i 30% više) i sličnim $C_{max,ss}$ vrednostima u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega ($CL_{CR} > 80$ mL/min).

Kod HOBP pacijenta sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{CR} < 50$ mL/min) intravenska primena pojedinačne doze tiotropijuma rezultirala je dupliranjem ukupne izloženosti (82% viši PIK_{0-4h}) i 52% višim C_{max} u poređenju sa HOBP pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega, što je bilo potvrđeno koncentracijama u plazmi nakon inhalacije suvog praška.

Kod pacijenata sa astmom i blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{CR} 50-80 mL/min) inhalirani tiotropijum nije dovodio do relevantnog povećanja izloženosti u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre: Ne očekuje se da insuficijencija jetre ima relevantan uticaj na farmakokinetiku tiotropijuma. Tiotropijum se uglavnom uklanja eliminacijom preko bubrega (74% kod mladih zdravih dobrovoljaca) i jednostavnim neenzimskim cepanjem estera na farmakološki neaktivne produkte.

Japanski pacijenti sa HOBP: U unakrsnom poređenju ispitivanja, srednje maksimalne koncentracije tiotropijuma u plazmi 10 minuta po uzimanju doze u stanju ravnoteže kod japanskih pacijenata sa HOBP bile su 20% do 70% više nakon inhalacije tiotropijuma nego kod pacijenata bele rase sa HOBP, ali nije bilo nikakvih znakova koji bi ukazivali na veći mortalitet ili kardiološki rizik kod japanskih pacijenata u poređenju sa pacijentima bele rase. Za druge etničke grupe ili rase nije dostupno dovoljno farmakokinetičkih podataka.

Pedijatrijski pacijenti:

Astma

Maksimalna i ukupna (PIK i izlučivanje putem urina) izloženost tiotropijumu je uporediva između pacijenata sa astmom u uzrastu 6 - 11 godina, 12 – 17 godina i ≥ 18 godina. Na osnovu izlučivanja putem urina, ukupna izloženost tiotropijumu kod pacijenata uzrasta od 1 do 5 godina bila je 52 do 60% niža nego u grupama starijeg uzrasta. Podaci o ukupnoj izloženosti, kada se prilagode telesnoj površini, pokazali su se uporedivim u svim uzrastnim grupama. Lek Spiriva Respimat se primenjivao preko komore sa ventilom sa maskom za lice kod pacijenata uzrasta od 1 do 5 godina.

HOBP

Nije bilo pedijatrijskih pacijenata u HOBP programu (videti odeljak 4.2).

Cistična fibroza

Koncentracija tiotropijuma u plazmi kod pacijenata sa CF uzrasta ≥ 5 godina, nakon inhalacije 5 mikrograma tiotropijuma iznosila je 10,1 pikograma/mL 5 minuta nakon doziranja u stanju ravnoteže i opadala je brzo nakon toga. Frakcija doze dostupne pacijentima sa CF uzrasta < 5 godina koji su koristili komoru -"spacer" i masku je bila približno 3 do 4 puta niža nego ona primećena kod pacijenata sa CF uzrasta 5 i više godina. Izloženost tiotropijumu je bila povezana sa telesnom masom kod pacijenata sa CF uzrasta < 5 godina.

d) Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Ne postoji direktna veza između farmakokinetike i farmakodinamike.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Mnoga dejstva zabeležena u konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponavljanih doza i reproduktivne toksičnosti mogu se objasniti antiholinergičkim osobinama tiotropijum-bromida. Tipični efekti kod životinja bili su smanjeno unošenje hrane, smanjeno povećanje telesne mase, suva usta i nos, smanjeno suzenje i salivacija, midrijaza i ubrzani puls. Drugi relevantni efekti zabeleženi u studijama toksičnosti ponavljanih doza bili su: blaga iritiranost respiratornog trakta kod pacova i miševa koju karakteriše pojava rinitisa i epitelijalnih promena nosne šupljine i larinksa, prostatitis uz proteinske depozite i litijaza u bešici pacova.

Kod mladih pacova izlaganih od 7. postnatalnog dana do polne zrelosti, uočene su iste direktne i indirektno farmakološke promene kao u studijama toksičnosti ponavljanih doza, kao i rinitis. Nije bila zabeležena sistemska toksičnost, niti su uočeni toksikološki relevantni uticaji na ključne parametre razvoja, trahealni razvoj ili razvoj ključnih organa.

Štetna dejstva vezana za trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj su se mogla dokazati samo pri primeni doza koje su toksične po majku. Tiotropijum-bromid nije pokazao teratogena svojstva kod pacova ili kunića. U opštoj studiji reproduktivnosti i plodnosti kod pacova nije bilo naznaka o bilo kakvom neželjenom dejstvu na plodnost ili parenje niti kod lečenih roditelja, niti kod njihovih potomaka, u bilo kojoj dozi leka.

Respiratorne (iritacija) i urogenitalne (prostatitis) promene i reproduktivna toksičnost zabeleženi su pri lokalnim ili sistemskim izloženostima koje su bile više nego petostruko veće od terapijske izloženosti. Studije genotoksičnosti i karcinogenog potencijala nisu pokazale posebne rizike po ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzalkonijum-hlorid;
dinatrijum-edetat;
voda, prečišćena;
hlorovodonična kiselina 1M (za podešavanje pH).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine
Rok upotrebe nakon postavljanja uložka: 3 meseca

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.
Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Spiriva Respimat, rastvor za inhalaciju je pakovan u 4,5 mL ulošku od polietilen/polipropilena sa polipropilenskim zatvaračem i integrisanim silikonskim prstenom za zaptivanje. Uložak je smešten u aluminijumski cilindar. Uložak je zajedno sa Respimat inhalatorom pakovan u kartonsku kutiju. Jedan uložak sadrži 4 mL rastvora za inhalaciju.

Jedno pakovanje sadrži 1 Respimat inhalator i jedan uložak, što obezbeđuje 60 ispuštanja (potisaka) (30 doza).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BOEHRINGER INGELHEIM SERBIA D.O.O. BEOGRAD
Milentija Popovića 5a, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

001593589 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.03.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.05.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2025.