

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Spiriva Respimat
2,5 mikrogramov
inhalačný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Podaná dávka je 2,5 mikrogramov tiotrópia na jeden vstrek (2 vstreky obsahujú jednu liečebnú dávku), to je ekvivalentné 3,124 mikrogramov monohydrátu tiotrópium-bromidu.

Podaná dávka je dávka, ktorá je dostupná pre pacienta po uvoľnení z náustka.

Pomocná látka so známym účinkom: Tento liek obsahuje 0,0011 mg benzalkónium-chloridu v každej inhalácii.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok
Číry bezfarebný inhalačný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CHOCHP

Spiriva Respimat je indikovaná ako bronchodilatans na udržiavaciu liečbu na zmiernenie príznakov u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP).

Astma

Spiriva Respimat je indikovaná ako prídavná udržiavacia bronchodilatačná liečba pacientom s ťažkou astmou vo veku 6 rokov a starším, u ktorých sa v predchádzajúcom roku vyskytla jedna alebo viac ťažkých exacerbácií astmy (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liek je určený len na inhaláciu. Náplň môže byť vložená a použitá len s inhalátorom Respimat (pozri časť 4.2).

Dve vstreknutia z inhalátora Respimat predstavujú jednu liečebnú dávku.

Odporúčaná dávka pre dospelých je 5 mikrogramov tiotrópia podaná v dvoch vstrekoch z Respimat inhalátora jedenkrát denne vždy v rovnakom čase.

Odporúčaná dávka sa nemá prekročiť.

V liečbe astmy bude úplný prínos zjavný po niekoľkých dávkach lieku. U dospelých pacientov s ťažkou astmou sa má tiotrópium používať ako prídavná liečba k inhalačným kortikosteroidom ($\geq 800 \mu\text{g}$ budezonidu/deň alebo ekvivalent) a najmenej k jednej kontrolnej liečbe.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti môžu používať tiotrópium-bromid podľa odporúčaného dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek môžu používať tiotrópium-bromid podľa odporúčaného dávkovania. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou (klírens kreatinínu $\leq 50 \text{ ml/min}$, pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene môžu používať tiotrópium-bromid podľa odporúčaného dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Astma

Odporúčaná dávka pre pacientov vo veku 6 až 17 rokov je 5 mikrogramov tiotrópie podaných vo dvoch vstrekoch z inhalátora Respimat raz denne vždy v rovnakom čase.

U dospievajúcich (12 – 17 rokov) s ťažkou astmou sa má tiotrópium používať ako prídavná liečba k inhalačným kortikosteroidom ($> 800 - 1\ 600 \mu\text{g}$ budezonidu/deň alebo ekvivalent) a jednej kontrolnej liečbe alebo ako prídavná liečba k inhalačným kortikosteroidom ($400 - 800 \mu\text{g}$ budezonidu/deň alebo ekvivalent) k dvom kontrolným liečbam.

Pre deti (6 – 11 rokov) s ťažkou astmou sa má tiotrópium používať ako prídavná liečba k inhalačným kortikosteroidom ($> 400 \mu\text{g}$ budezonidu/deň alebo ekvivalent) a jednej kontrolnej liečbe alebo ako prídavná liečba k inhalačným kortikosteroidom ($200 - 400 \mu\text{g}$ budezonidu/denne alebo ekvivalent) k dvom kontrolným liečbam.

Účinnosť a bezpečnosť Spirivy Respimat u detí vo veku 6 – 17 rokov so stredne ťažkou astmou neboli stanovené. Účinnosť a bezpečnosť Spirivy Respimat u detí mladších ako 6 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

CHOCHP

Pre deti a dospievajúcich do 18 rokov nie je použitie Spirivy Respimat relevantné.

Cystická fibróza

Účinnosť a bezpečnosť Spirivy Respimat nebola stanovená (pozri časti 4.4 a 5.1).

Spôsob podávania

Tento liek je určený len na inhalačné použitie. Náplň sa dá vložiť a používať len s opakovane použiteľným inhalátorom Respimat. Respimat je inhalačná pomôcka, ktorá vytvára inhalačnú hmlovinu. Je určená pre jedného pacienta a jedna náplň poskytuje viacero dávok.

Opakovane použiteľný inhalátor Respimat umožňuje výmenu náplne a môže sa použiť až so 6 náplňami.

Pacienti si majú prečítať pokyny ako používať opakovane použiteľný inhalátor Respimat predtým, ako začnú používať Spirivu Respimat.

Na zabezpečenie správneho podávania lieku má lekár alebo iný zdravotnícky pracovník poučiť pacienta, ako používať inhalátor.

Pokyny na manipuláciu s opakovane použiteľným inhalátorom Respimat a jeho používanie

Deti majú Spirivu Respimat používať s pomocou dospelého.

Pacient bude potrebovať použiť tento inhalátor len RAZ DENNE. Pri každom použití sa použijú DVE INHALÁCIE.



- Ak sa Spiriva Respimat nepoužívala dlhšie ako 7 dní, uvoľnite smerom na zem jednu inhaláciu.
- Ak sa Spiriva Respimat nepoužívala dlhšie ako 21 dní, zopakujte kroky 4 až 6, ako sú uvedené v časti „Príprava na použitie“, kým neuvidíte obláčik. Potom zopakujte kroky 4 až 6 ešte trikrát.

Ako sa starať o opakovane použiteľný inhalátor Respimat

Aspoň raz do týždňa vyčistíte náustok vrátane kovovej časti vnútri náustku len vlhkou handričkou alebo utierkou.

Žiadne malé zmeny sfarbenia náustku nemajú vplyv na funkčnosť opakovane použiteľného inhalátora Respimat.

Ak je to potrebné, očistite vonkajší povrch opakovane použiteľného inhalátora Respimat vlhkou utierkou.

Kedy treba vymeniť inhalátor

Keď pacient doteraz používal inhalátor so 6 náplňami, obstarajte nové balenie Spirivy Respimat, obsahujúce inhalátor.



Príprava na použitie

<p>1. Odstráňte priesvitný kryt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponechajte ochranný kryt . • Stlačte bezpečnostnú západku a zároveň druhou rukou vytiahnite priesvitný kryt. 	
<p>2. Zasuňte náplň</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vložte náplň do inhalátora. • Položte inhalátor na pevný povrch a pevne ho zatlačajte nadol, až kým nezapadne na miesto. 	
<p>3. Skontrolujte náplň a nasuňte naspäť priesvitný kryt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na štítku inhalátora začiarkniete začiarkávacie políčko, aby ste mohli sledovať počet náplní. • Dávajte priesvitný kryt späť na miesto, až kým nebudete počuť kliknutie. 	

<p>4. Otočte</p> <ul style="list-style-type: none">• Ponechajte ochranný kryt zatvorený.• Otáčajte priesvitným krytom v smere šípok na obale, až kým nezapadne (polovičné otočenie).	
<p>5. Otvorte</p> <ul style="list-style-type: none">• Otvárajte ochranný kryt, až kým nepovolí a nie je úplne otvorený.	
<p>6. Stlačte</p> <ul style="list-style-type: none">• Nasmerujte inhalátor smerom na zem.• Stlačte tlačidlo na uvoľnenie dávky.• Zatvorte ochranný kryt.• Zopakujte kroky 4 – 6, až kým sa neobjaví obláčik.• Keď sa objaví obláčik, zopakujte kroky 4 – 6 ešte trikrát. <p>Teraz je inhalátor pripravený na použitie a poskytnie 60 vstrekov (30 dávok).</p>	

Každodenné používanie

<p>OTOČTE</p> <ul style="list-style-type: none">• Ponechajte ochranný kryt zatvorený.• OTÁČAJTE priesvitný kryt v smere šípok na obale, až kým nezapadne (polovičné otočenie).	
<p>OTVORTE</p> <ul style="list-style-type: none">• OTVÁRAJTE ochranný kryt, až kým nepovolí a nie je úplne otvorený.	
<p>STLAČTE</p> <ul style="list-style-type: none">• Pomaly a úplne vydýchnite.• Zovrite pery okolo náustku bez toho, aby ste zakryli vzduchové otvory. Nasmerujte inhalátor na zadnú stranu hrdla.• Zatiaľ čo sa pomaly hlboko nadýchnete ústami, STLAČTE tlačidlo uvoľňujúce dávku a pokračujte pomaly v nádychu, kým vydržíte.• Zadržte dych na 10 sekúnd alebo tak dlho ako vydržíte.• Pri obidvoch vstrekoch zopakujte: OTOČTE, OTVORTE, STLAČTE.• Zatvorte ochranný kryt, kým sa inhalátor znova nepoužije.	

Kedy treba vymeniť náplň Spiriva Respimat

Indikátor dávok ukazuje, koľko vstrekov ostáva v náplni.



Ostáva 60 vstrekov.



Ostáva menej ako 10 vstrekov. Obstarajte novú náplň.



Náplň je spotrebovaná. Otočte priesvitným krytom a uvoľnite ho. Inhalátor je teraz v zablokovanej polohe. Náplň vytiahnite z inhalátora. Vložte novú náplň tak, aby ste počuli kliknutie (pozrite krok 2). Nová náplň bude vyčnievať viac, ako úplne prvá náplň (pokračujte krokom 3). Nezabudnite nasadiť naspäť priesvitný kryt, aby ste inhalátor odistili.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na tiotrópium-bromid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na atropín alebo jeho deriváty, napr. ipratrópium alebo oxitropium.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pomocné látky

Benzalkónium-chlorid môže spôsobiť sipot a problémy s dýchaním. U pacientov s astmou je zvýšené riziko výskytu týchto nežiaducich účinkov.

Tiotrópium-bromid ako raz denne dávkované udržiavacie bronchodilatans sa nemá používať ako iniciálna liečba akútnych záchvatov bronchospazmu alebo na úľavu od akútnych príznakov. V prípade akútneho záchvatu sa má použiť beta₂-agonista s rýchlym nástupom účinku.

Spiriva Respimat sa nemá používať ako monoterapia na liečbu astmy. Pacienti s astmou musia byť poučení, aby pokračovali v užívaní protizápalovej liečby, t. j. inhalačných kortikosteroidov, nezmenenej po zavedení Spirivy Respimat, aj keď sa ich príznaky zlepšia.

Po podaní inhalačného roztoku tiotrópium-bromidu sa môžu vyskytnúť okamžité alergické reakcie.

Pre svoju anticholinergickú aktivitu sa má tiotrópium-bromid podávať opatrne u pacientov s glaukómom so zatvoreným uhlom, hyperpláziou prostaty alebo obštrukciou hrdla močového mechúra.

Lieky na inhaláciu môžu spôsobiť inhaláciou indukovaný bronchospazmus.

Tiotrópium sa má s opatnosťou používať u pacientov s nedávno prekonaným infarktom myokardu < 6 mesiacov; s akoukoľvek nestabilnou alebo život ohrozujúcou srdcovou arytmiou alebo srdcovou arytmiou vyžadujúcou zákrok alebo zmenu liekov za posledný rok; s hospitalizáciou pre zlyhanie srdca (trieda II alebo IV podľa klasifikácie NYHA) v poslednom roku. Títo pacienti boli z klinických štúdií vylúčení a uvedené stavy môžu byť ovplyvnené anticholinergickým mechanizmom účinku.

Keďže pri znížených obličkových funkciách stúpa plazmatická koncentrácia, u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu \leq ako 50 ml/min) sa tiotrópium-bromid podáva len vtedy, ak očakávaný prínos prevyšuje potenciálne riziko. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú dlhodobé skúsenosti (pozri časť 5.2).

Pacienti si majú dávať pozor, aby im roztok nevnikol do očí. Majú byť poučení, že to môže spôsobiť precipitáciu alebo zhoršenie glaukómu so zatvoreným uhlom, bolesť očí alebo diskomfort, prechodné neostré videnie, irizáciu videnia alebo farebné obrazce spojené s červenými očami z konjunktiválnej kongescie a korneálneho edému. Ak sa objaví ktorákoľvek z kombinácii týchto očných príznakov, pacienti majú prestať užívať tiotrópium-bromid a okamžite to konzultovať so špecialistom.

Sucho v ústach, ktoré bolo zaznamenané pri anticholinergickej liečbe, môže pri dlhodobom používaní viesť k zubným kazom.

Tiotrópium-bromid sa nemá používať častejšie než jedenkrát denne (pozri časť 4.9).

Spiriva Respimat sa neodporúča pri cystickej fibróze (CF). Ak sa použije u pacientov s CF, môže spôsobiť nárast prejavov a príznakov CF (napr. závažné nežiaduce udalosti, pľúcne exacerbácie, infekcie dýchacích ciest).

4.5 Liekové a iné interakcie

Aj keď sa nevykonali žiadne formálne štúdie zamerané na liekové interakcie, tiotrópium-bromid sa používa súbežne s inými liekmi všeobecne používanými pri liečbe CHOCHP a astmy vrátane sympatomimetických bronchodilatancií, metylxantínov, perorálnych a inhalačných steroidov, antihistaminík, mukolytik, modifikátorov leukotriénov, kromónov, liečby anti-IgE bez klinických dôkazov liekových interakcií.

Nezistilo sa, že užívanie LABA alebo IKS zmenilo expozíciu tiotrópiu.

Súbežné podávanie tiotrópium-bromidu s inými liekmi obsahujúcimi anticholinergiká nebolo sledované, a preto sa neodporúča.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O používaní tiotrópia u tehotných žien je veľmi obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách nenasvedčujú žiadnemu priamemu ani nepriamemu škodlivému účinku, pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu v klinicky relevantných dávkach (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa odporúča nepoužívať Spirivu Respimat počas tehotenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tiotrópium-bromid vylučuje do ľudského materského mlieka. Napriek štúdiám na hlodavcoch, ktoré dokázali, že tiotrópium-bromid sa vylučuje do materského mlieka len v malých množstvách, použitie Spirivy Respimat sa neodporúča počas dojčenia. Tiotrópium-bromid je dlhodobou účinkujúcou látkou. Rozhodnutie o tom, či pokračovať/ukončiť dojčenie, alebo pokračovať/ukončiť liečbu Spirivou Respimat, sa má urobiť po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Spirivou Respimat pre ženu.

Fertilita

Klinické údaje týkajúce sa fertility nie sú pre tiotrópium - bromid dostupné. Neklinická štúdia s tiotrópiom-bromidom nepreukázala žiadne príznaky nežiaducich účinkov na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Výskyt závratov alebo neostrého videnia môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Mnohé z uvedených nežiaducich účinkov možno pripísať anticholinergickým vlastnostiam tiotrópium-bromidu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie pridelované nežiaducim účinkom uvedeným nižšie vychádzajú z približnej miery výskytu nežiaducich liekových reakcií (t. j. udalostí pripisovaných tiotrópiu), pozorovaných v skupine s tiotrópiom, získaných zo 7 placebom kontrolovaných klinických štúdií s CHOCHP (3 282 pacientov) a z 12 placebom kontrolovaných klinických štúdií s dospelými a pediatrickými pacientmi s astmou (1 930 pacientov) pri trvaní liečby od štyroch týždňov do jedného roka.

Frekvencia je uvedená s použitím nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov/MedDRA preferované termíny	Frekvencia pri CHOCHP	Frekvencia pri astme
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>		
Dehydratácia	neznáme	neznáme
<u>Poruchy nervového systému</u>		
Závraty	menej časté	menej časté
Bolesti hlavy	menej časté	menej časté
Insomnia	zriedkavé	menej časté
<u>Poruchy oka</u>		
Glaukóm	zriedkavé	neznáme
Zvýšený vnútroočný tlak	zriedkavé	neznáme
Neostré videnie	zriedkavé	neznáme
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>		
Atriálna fibrilácia	zriedkavé	neznáme
Palpitácie	zriedkavé	menej časté
Supraventrikulárna tachykardia	zriedkavé	neznáme
Tachykardia	zriedkavé	neznáme
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		
Kašeľ	menej časté	menej časté
Faryngitída	menej časté	menej časté
Dysfónia	menej časté	menej časté
Epistaxa	zriedkavé	zriedkavé
Bronchospazmus	zriedkavé	menej časté
Laryngitída	zriedkavé	neznáme
Sinusitída	neznáme	neznáme
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>		
Sucho v ústach	časté	menej časté
Zápcha	menej časté	zriedkavé
Orofaryngeálna kandidóza	menej časté	menej časté
Dysfágia	zriedkavé	neznáme
Gastroezofageálny reflux	zriedkavé	neznáme
Zubný kaz	zriedkavé	neznáme
Gingivitída	zriedkavé	zriedkavé
Glositída	zriedkavé	neznáme

Stomatitída	neznáme	zriedkavé
Intestinálna obštrukcia vrátane paralytického ilea	neznáme	neznáme
Nauzea	neznáme	neznáme

Poruchy kože a podkožného tkaniva, poruchy imunitného systému

Vyrážka	menej časté	menej časté
Pruritus	menej časté	zriedkavé
Angioneurotický edém	zriedkavé	zriedkavé
Urtikária	zriedkavé	zriedkavé
Infekcia kože/vred na koži	zriedkavé	neznáme
Suchá koža	zriedkavé	neznáme
Precitlivenosť (vrátane okamžitých reakcií)	neznáme	zriedkavé
Anafylaktická reakcia	neznáme	neznáme

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Opuch kĺbov	neznáme	neznáme
-------------	---------	---------

Poruchy obličiek a močových ciest

Retencia moču	menej časté	neznáme
Dyzúria	menej časté	neznáme
Infekcie močových ciest	zriedkavé	zriedkavé

Popis vybraných nežiaducich účinkov

V kontrolovaných klinických štúdiách v CHOCHP boli často pozorované anticholinergické nežiaduce účinky, ako je sucho v ústach, ktoré sa vyskytlo približne u 2,9 % pacientov. Pri astme predstavoval výskyt sucha v ústach 0,83 %.

V 7 klinických štúdiách s CHOCHP viedlo sucho v ústach k prerušeniu liečby u 3 z 3 282 pacientov liečených tiotropiom-bromid (0,1 %). V 12 klinických štúdiách zameraných na astmu (1 930 pacientov) nebolo hlásené žiadne prerušenie liečby v dôsledku sucha v ústach.

Závažné nežiaduce účinky súvisiace s anticholinergickým efektom zahŕňajú glaukóm, zápchu, intestinálnu obštrukciu vrátane paralytického ilea a retenciu moču.

Pediatrická populácia

Databáza bezpečnosti obsahuje 560 pediatrických pacientov (296 pacientov vo veku 1 až 11 rokov a 264 pacientov vo veku 12 až 17 rokov) z 5 placebom kontrolovaných klinických skúšaní pri trvaní liečby 12 týždňov až jeden rok. Frekvencia, druh a závažnosť nežiaducich reakcií v pediatrickej populácii sú podobné ako u dospelých.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Vo vyššom veku sa môže vyskytnúť zvýšenie anticholinergických účinkov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Vysoké dávky tiotrópium-bromidu môžu viesť k anticholinergickým prejavom a príznakom.

U zdravých dobrovoľníkov sa však nevyskytol žiadny nežiaduci systémový anticholinergický účinok po jednej inhalačnej dávke do 340 mikrogramov tiotrópium-bromidu. Navyše u zdravých dobrovoľníkov neboli pozorované žiadne relevantné nežiaduce účinky, okrem sucha v ústach/krku a suchej sliznice nosa, po 14-dňovej liečbe inhalačného roztoku tiotrópiu-bromidu do 40 mikrogramov s výnimkou zjavne zníženej produkcie slín od 7. dňa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné inhalačné antiastmatiká, anticholinergiká

ATC kód: R03B B04

Mechanizmus účinku

Tiotrópium-bromid je dlhodobý účinkujúci špecifický antagonist muskarínových receptorov. Má podobnú afinitu k subtypom $M_1 - M_5$. V dýchacích cestách sa tiotrópium-bromid kompetitívne a reverzibilne viaže na M_3 receptory hladkého svalstva bronchov, antagonizuje cholinergický (bronchokonstričný) účinok acetylcholínu, čím spôsobuje relaxáciu hladkého svalstva bronchov. Účinok je závislý od dávky a trvá viac než 24 hodín. Tiotrópium-bromid ako N-kvartérne anticholinergikum je topicky (broncho-)selektívny pri inhalačnom podávaní, čím je daný akceptovateľný terapeutický rozsah predtým, ako sa prejavia systémové anticholinergické účinky.

Farmakodynamické účinky

Uvoľňovanie tiotrópiu najmä z M_3 receptorov je veľmi pomalé, má preukázateľne dlhší polčas disociácie než ipratrópium. Uvoľňovanie z receptorov M_2 je rýchlejšie ako z receptorov M_3 , čo vo funkčných *in vitro* štúdiách viedlo ku (kineticky kontrolovanej) M_3 -receptorovej selektivitě oproti M_2 receptorom. Vysoká potencia, veľmi pomalé uvoľňovanie z receptorov a lokálna selektivita po inhalačnej aplikácii majú klinickú koreláciu v signifikantnej a dlhodobej bronchodilatácii u pacientov s CHOCHP a astmou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri CHOCHP

Program klinických vývojových štúdií fázy III pozostával z dvoch 1-ročných, dvoch 4-týždňových a dvoch 12-týždňových randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií u 2 901 pacientov s CHOCHP (1 308 užívalo dávku 5 μ g tiotrópium-bromidu).

Jednoročný program pozostával z dvoch placebom kontrolovaných štúdií. Obidve 12-týždňové štúdie boli s aktívnou kontrolou (ipratrópium) a placebom. Všetkých šesť štúdií zahŕňalo hodnotenie pľúcnych funkcií. Navyše dve 1-ročné štúdie zahŕňali sledovanie miery dyspnoe, posúdenie kvality života a vplyv na exacerbácie.

Placebom kontrolované štúdie

Pľúcne funkcie

Pľúcne funkcie (úsilný expiračný objem počas prvej sekundy – FEV₁ a úsilná vitálna kapacita FVC) sa signifikantne zlepšili pri podávaní inhalačného roztoku tiotrópiu jedenkrát denne, pričom zlepšenie nastalo do 30 minút po podaní prvej dávky v porovnaní s placebom (priemerné zlepšenie FEV₁ do 30 minút: 0,113 litra; 95 % interval spoľahlivosti (CI): 0,102 až 0,125 litra, $p < 0,0001$). Zlepšenie pľúcnych funkcií sa udržalo v rovnovážnom stave počas 24 hodín v porovnaní s placebom (priemerné zlepšenie FEV₁: 0,122 litra; 95 % CI: 0,106 až 0,138 litra, $p < 0,0001$). Farmakodynamický rovnovážny stav bol dosiahnutý počas prvého týždňa.

Denne vykonávané vyšetrenia dokázali, že Spiriva Respimat signifikantne zlepšuje rannú a večernú PEFR (maximálna výdychová rýchlosť) v porovnaní s placebom (priemerné zlepšenie PEFR: priemerné zlepšenie ráno 22 l/min; 95 % CI: 18 až 55 l/min, $p < 0,0001$; večer 26 l/min; 95 % CI: 23 až 30 l/min, $p < 0,0001$). Používanie Spirivy Respimat znížilo potrebu záchranej bronchodilatačnej liečby v porovnaní s placebom (priemerná redukcia použitia pri záchrane 0,66 prípadu na deň, 95 % CI: 0,51 až 0,81 prípadu na deň, $p < 0,0001$).

Bronchodilatačný efekt pri používaní Spirivy Respimat sa pozoroval počas 1 roku podávania bez znakov tolerancie.

Dyspnoe, kvalita života ovplyvnená zdravotným stavom, exacerbácie CHOCHP v dlhodobých 1-ročných štúdiách

Dyspnoe

Spiriva Respimat signifikantne zlepšuje dyspnoe (hodnotené použitím Transition Dyspnea Index) v porovnaní s placebom (priemerné zlepšenie 1,05 jednotky; 95 % CI: 0,73 až 1,38 jednotky, $p < 0,0001$). Toto zlepšenie sa udržalo počas celého obdobia liečby.

Kvalita života ovplyvnená zdravotným stavom

Priemerné zlepšenie v celkovom hodnotení kvality života pacientov (sledované dotazníkom St. George's Respiratory Questionnaire) medzi Spirivou Respimat oproti placebo na konci dvoch 1-ročných štúdií bolo 3,5 jednotky (95 % CI: 2,1 až 4,9; $p < 0,0001$). 4-jednotkové zníženie sa považuje za klinicky relevantné.

CHOCHP exacerbácie

V troch jednoročných, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách liečba Spirivou Respimat viedla v porovnaní s placebom k signifikantnému zníženiu rizika CHOCHP exacerbácie. CHOCHP exacerbácie sa definovali ako „súbor minimálne dvoch respiračných príhod/príznakov s dobou trvania tri dni alebo viac vyžadujúcich zmenu liečby (predpísanie antibiotík a/alebo systémových kortikosteroidov a/alebo signifikantnú zmenu v predpísaných respiračných liekoch)“. Liečba Spirivou Respimat viedla ku zníženiu rizika hospitalizácie kvôli CHOCHP exacerbáciám (signifikantne v primerane rozsiahlej exacerbačnej štúdii).

Súbor analýz dvoch štúdií fázy III a individuálnej analýzy dodatočnej exacerbačnej štúdie je znázornený v tabuľke 1. Všetky respiračné lieky okrem anticholinergík a dlhodobo pôsobiacich beta-agonistov boli povolené ako súbežná liečba, t. j. rýchlo pôsobiace beta-agonisty, inhalačné kortikosteroidy a xantíny. Dlhodobo pôsobiace beta-agonisty boli dodatočne povolené v exacerbačnej štúdii.

Tabuľka 1: Štatistická analýza CHOCHP exacerbácií a hospitalizovaných CHOCHP exacerbácií u pacientov so strednou až veľmi ťažkou CHOCHP

Štúdia (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Koncový ukazovateľ	Spiriva Respimat	Placebo	% zníženie rizika (95 % CI) ^a	p- hodnota
1-ročné štúdie fázy III, súhrn analýz ^d (670, 653)	Počet dní do prvej CHOCHP exacerbácie	160 ^a	86 ^a	29 (16 až 40) ^b	< 0,0001 ^b
	Stredná hodnota výskytu exacerbácie na pacientorok	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8 až 33) ^c	0,002 ^c
	Čas do prvej hospitalizácie pacienta s CHOCHP exacerbáciou			25 (-16 až 51) ^b	0,20 ^b
	Stredná hodnota výskytu hospitalizovaných pacientov s exacerbáciou na pacientorok	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4 až 38) ^c	0,096 ^c

Štúdia (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Koncový ukazovateľ	Spiriva Respimat	Placebo	% zníženie rizika (95 % CI) ^a	p- hodnota
1-ročná exacerbačná štúdia fázy IIIb (1939, 1953)	Počet dní do prvej CHOCHP exacerbácie	169 ^a	119 ^a	31 (23 až 37) ^b	< 0,0001 ^b
	Stredná hodnota výskytu exacerbácií na pacientorok	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13 až 28) ^c	< 0,0001 ^c
	Čas do prvej hospitalizácie pacienta s CHOCHP exacerbáciou			27 (10 až 41) ^b	0,003 ^b
	Stredná hodnota výskytu hospitalizovaných pacientov s exacerbáciou na pacientorok	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7 až 30) ^c	0,004 ^c

^a Čas do výskytu prvej príhody: počet dní na liečbe, pričom 25 % pacientov malo minimálne jednu exacerbáciu CHOCHP /bolo hospitalizovaných kvôli CHOCHP exacerbácii. V štúdiu A 25 % pacientov užívajúcich placebo malo exacerbáciu do dňa 112, pričom pri Spirive Respimat 25 % pacientov malo exacerbáciu do dňa 173 ($p = 0,09$); v štúdiu B 25 % pacientov užívajúcich placebo malo exacerbáciu do dňa 74, pričom pri Spirive Respimat 25 % pacientov malo exacerbáciu do dňa 149 ($p < 0,0001$).

^b Miera rizika sa určila na základe Coxovho proporčného modelu rizika. Percentuálne zníženie rizika je 100 (1 – miera rizika).

^c Regresné Poissonovo rozdelenie pravdepodobnosti. Zníženie rizika je 100 (1 – miera rizika).

^d Súbor analýz sa určil pri návrhu štúdií. Exacerbačné koncové ukazovatele sa významne zlepšili v individuálnych analýzach dvoch jednoročných štúdií.

Dlhodobá štúdia s tiotrópiom kontrolovaná aktívnym liekom

Bola vykonaná dlhodobá rozsiahla, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívnym liekom kontrolovaná klinická štúdia s obdobím pozorovania až 3 roky, aby porovnala účinnosť a bezpečnosť Spirivy HandiHaler a Spirivy Respimat (5 694 pacientov užívalo Spirivu HandiHaler; 5 711 pacientov užívalo Spirivu Respimat). Primárnymi koncovými ukazovateľmi boli čas do prvej CHOCHP exacerbácie, čas do mortality zo všetkých príčin a v podskupine (906 pacientov) minimálny FEV₁ (pred podaním dávky).

Čas do prvej CHOCHP exacerbácie bol numericky podobný v štúdiu so Spirivou Respimat a Spirivou HandiHaler (pomer rizika (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) 0,98 s 95 % CI 0,93 až 1,03). Medián počtu dní do prvej CHOCHP exacerbácie bol 756 dní pri Spirive Respimat a 719 dní pri Spirive HandiHaler.

Bronchodilatačný účinok Spirivy Respimat sa udržal vyše 120 týždňov a bol podobný ako pri Spirive HandiHaler. Priemerný rozdiel v minimálnom FEV₁ pri Spirive Respimat oproti Spirive HandiHaler bol -0,010 l (95 % CI -0,038 až 0,018 l).

V postmarketingovej štúdiu TIOSPIR porovnávajúcej Spirivu Respimat a Spirivu HandiHaler bola mortalita zo všetkých príčin (vrátane ďalšieho sledovania vitálneho statusu) podobná s pomerom rizika (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) = 0,96, 95 % CI 0,84 – 1,09). Príslušná expozícia liečbe bola 13 135 a 13 050 pacientorokov.

V placebom kontrolovaných štúdiách s ďalším sledovaním vitálneho statusu po koniec zamýšľaného obdobia liečby preukázala Spiriva Respimat numerické zvýšenie v mortalite zo všetkých príčin v porovnaní s placebom (pomer podielov (95 % interval spoľahlivosti) 1,33 (0,93, 1,92)) s liečebnou expozíciou Spirive Respimat 2 574 pacientorokov; nárast mortality sa pozoroval u pacientov so známymi poruchami srdcového rytmu. Spiriva HandiHaler preukázala 13 % zníženie rizika úmrtia (pomer rizika vrátane ďalšieho sledovania vitálneho statusu (tiotrópium/placebo) = 0,87; 95 % CI, 0,76 až 0,99). Expozícia liečbe Spirivou HandiHaler bola 10 927 pacientorokov. V podskupine pacientov so známymi poruchami srdcového rytmu v štúdiu so Spirivou HandiHaler kontrolovanou

placebom ani v štúdiu TIOSPIR porovnávajúcej Spirivu Respimat so Spirivou HandiHaler nebol pozorovaný žiadny nárast rizika mortality.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri astme

Program klinických štúdií fázy III, zameraný na perzistujúcu astmu dospelých, pozostával z dvoch 1-ročných randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií celkovo u 907 pacientov s astmou (453 užívalo Spirivu Respimat), liečených kombináciou IKS (≥ 800 μ g budezonidu/deň alebo ekvivalent) a LABA. Štúdie zahŕňali merania pľúcnych funkcií a ťažké exacerbácie ako primárne koncové ukazovatele.

Štúdie PrimoTinA-asthma

Vo dvoch 1-ročných štúdiách u pacientov, ktorí boli symptomatickí na udržiavacej liečbe aspoň s IKS (≥ 800 μ g budezonidu/deň alebo ekvivalent) plus LABA, Spiriva Respimat preukázala klinicky relevantné zlepšenia pľúcnych funkcií v porovnaní s placebom pri používaní ako prídavnej liečby k základnej liečbe.

V 24. týždni boli priemerné zlepšenia v „peak“ (maximálnom) a „trough“ (minimálnom) FEV₁ 0,110 litra (95 % CI: 0,063 až 0,158 litra, $p < 0,0001$) a 0,093 litra (95 % CI: 0,050 až 0,137 litra, $p < 0,0001$), v uvedenom poradí. Zlepšenie pľúcnych funkcií v porovnaní s placebom sa udržalo 24 hodín.

V štúdiách PrimoTinA-asthma znížila liečba symptomatických pacientov (N = 453) s IKS plus LABA plus tiotropium riziko ťažkých exacerbácií astmy o 21 % v porovnaní s liečbou symptomatických pacientov (N = 454) s IKS plus LABA plus placebo. Zníženie rizika v priemernej hodnote počtu ťažkých exacerbácií astmy/pacientorok bolo 20 %.

Toto bolo podporené 31 % znížením rizika zhoršenia astmy a 24 % znížením rizika v priemernej hodnote počtu zhoršení astmy/pacientorok (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Exacerbácie u pacientov symptomatických pri užívaní IKS (≥ 800 μ g budezonidu/deň alebo ekvivalent) plus LABA (štúdie PrimoTinA-asthma)

Štúdia	Koncový ukazovateľ	Spiriva Respimat, pridaná aspoň k IKS ^a /LABA (N = 453)	Placebo, pridané aspoň k IKS ^a /LABA (N = 454)	% zníženie rizika (95 % CI)	p-hodnota
Dve 1-ročné štúdie fázy III, súhrn analýz	Dni do 1. ťažkej exacerbácie astmy ^t	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0,0343
	Priemerný počet ťažkých exacerbácií astmy/pacientorok	0,530	0,663	20 ^d (0, 36)	0,0458
	Dni do 1. zhoršenia astmy	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	< 0,0001
	Priemerný počet zhoršení astmy/pacientorok	2,145	2,835	24 ^d (9, 37)	0,0031

^a ≥ 800 μ g budezonidu/deň alebo ekvivalent

^b Pomer rizík, interval spoľahlivosti a p-hodnota získané z Coxovho modelu proporcionálnych rizík iba s liečbou ako efektom. Percentuálne zníženie rizika je $100(1 - \text{pomer rizík})$.

^c Čas do prvej udalosti: dni na liečbe dovtedy, kým sa u 25 %/50 % pacientov nevyskytne najmenej jedna ťažká exacerbácia astmy/zhoršenie astmy

^d Pomer podielov bol získaný z regresívneho Poissonovho rozdelenia pravdepodobnosti s log expozíciou (v rokoch) ako ofset. Percentuálne zníženie rizika je $100(1 - \text{pomer podielov})$.

Pediatrická populácia

CHOCHP

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Spirivou Respimat vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s CHOCHP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Astma

Všetky klinické štúdie fázy III v programe zameranom na perzistujúcu astmu u pediatrických pacientov (1 – 17 rokov) boli randomizované, dvojito zaslepené a placebom kontrolované. Všetci pacienti používali základnú liečbu, ktorá obsahovala IKS.

Ťažká astma

Dospievajúci (12 – 17 rokov)

V 12-týždňovej štúdií PensieTinA-asthma bolo zaradených celkovo 392 pacientov (130 užívalo Spiriva Respimat), ktorí boli symptomatickí pri užívaní vysokej dávky IKS s jedným kontrolným liekom alebo stredne vysokej dávky IKS s dvoma kontrolnými liekmi.

U pacientov vo veku 12 – 17 rokov bola vysoká dávka IKS definovaná ako dávka $> 800 - 1600 \mu\text{g}$ budezonidu/deň alebo ekvivalent; stredne vysoká dávka IKS ako $400 - 800 \mu\text{g}$ budezonidu/deň alebo ekvivalent. Okrem toho pacienti vo veku 12 – 14 rokov mohli dostať dávku IKS $> 400 \mu\text{g}$ budezonidu/deň alebo ekvivalent a aspoň jeden kontrolný liek alebo $\geq 200 \mu\text{g}$ budezonidu/deň alebo ekvivalent a aspoň dva kontrolné lieky.

V tejto štúdií Spiriva Respimat preukázala zlepšenia pľúcnych funkcií v porovnaní s placebom pri používaní ako prídavnej liečby k základnej liečbe, rozdiely v „peak“ a „trough“ FEV₁ však neboli štatisticky významné.

- V 12. týždni boli priemerné zlepšenia v „peak“ a „trough“ FEV₁ 0,090 litra (95 % CI: -0,019 až 0,198 litra, $p = 0,1039$) a 0,054 litra (95 % CI: -0,061 až 0,168 litra, $p = 0,3605$), v uvedenom poradí.
- V 12. týždni Spiriva Respimat významne zlepšila ranný a večerný PEF (ráno 17,4 l/min; 95 % CI: 5,1 až 29,6 l/min; večer 17,6 l/min; 95 % CI: 5,9 až 29,6 l/min).

Deti (6 – 11 rokov)

V 12-týždňovej štúdií VivaTinA-asthma bolo zaradených celkovo 400 pacientov (130 užívalo Spirivu Respimat), ktorí boli symptomatickí pri užívaní vysokej dávky IKS s jedným kontrolným liekom alebo stredne vysokej dávky IKS s dvoma kontrolnými liekmi. Vysoká dávka IKS bola definovaná ako dávka $> 400 \mu\text{g}$ budezonidu/deň alebo ekvivalent, stredne vysoká dávka ako $200 - 400 \mu\text{g}$ budezonidu/deň alebo ekvivalent.

V tejto štúdií Spiriva Respimat preukázala významné zlepšenia pľúcnych funkcií v porovnaní s placebom pri používaní ako prídavnej liečby k základnej liečbe.

- V 12. týždni boli priemerné zlepšenia v „peak“ a „trough“ FEV₁ 0,139 litra (95 % CI: 0,075 až 0,203 litra, $p < 0,0001$) a 0,087 litra (95 % CI: 0,019 až 0,154 litra, $p = 0,0117$), v uvedenom poradí.

Stredne ťažká astma

Dospievajúci (12 – 17 rokov)

V 1-týždňovej štúdií RubaTinA-asthma celkovo u 397 pacientov (134 užívalo Spirivu Respimat), ktorí boli symptomatickí pri užívaní stredne vysokej dávky IKS (200 – 800 µg budezonidu/deň alebo ekvivalent u pacientov vo veku 12 – 14 rokov alebo 400 – 800 µg budezonidu/deň alebo ekvivalent u pacientov vo veku 15 – 17 rokov), Spiriva Respimat preukázala významné zlepšenia pľúcnych funkcií v porovnaní s placebom pri používaní ako prídavnej liečby k základnej liečbe.

Deti (6 – 11 rokov)

V 1-týždňovej štúdií CanoTinA-asthma celkovo u 401 pacientov (135 užívalo Spirivu Respimat), ktorí boli symptomatickí pri užívaní stredne vysokej dávky IKS (200 – 400 µg budezonidu/deň alebo ekvivalent), Spiriva Respimat preukázala významné zlepšenia pľúcnych funkcií v porovnaní s placebom pri používaní ako prídavnej liečby k základnej liečbe.

Deti (1 – 5 rokov)

Uskutočnila sa jedna 12-týždňová randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy II/III (NinoTinA-asthma) celkovo so 101 pacientmi (31 užívalo Spirivu Respimat) s astmou používajúcich základnú liečbu, ktorá obsahovala IKS. Na podanie skúšaného lieku sa u 98 pacientov použil inhalačný nadstavec s ventilom Aerochamber Plus Flow-Vu® s tvárovou maskou.

Primárnym cieľom štúdie bola bezpečnosť; hodnotenia účinnosti boli exploratívne.

Počet a percento pacientov, ktorí hlásili nežiaduce udalosti bez ohľadu na súvislosť, sú uvedené v tabuľke 3. Počet nežiaducich udalostí súvisiacich s astmou bol nižší pri Spirive Respimat v porovnaní s placebom. Exploratívne hodnotenia účinnosti nepreukázali rozdiely medzi Spirivou Respimat a placebom.

Tabuľka 3: Frekvencia pacientov s nežiaducimi udalosťami hlásená u ≥ 5 pacientov v štúdií NinoTinA-asthma (deti vo veku 1 až 5 rokov)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Počet pacientov	34 (100,0)	31 (100,0)
Pacienti s akýmkoľvek nežiaducim účinkom	25 (73,5)	18 (58,1)
Nazofaryngitída	5 (14,7)	2 (6,5)
Infekcia horných dýchacích ciest	1 (2,9)	5 (16,1)
Astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Horúčka	6 (17,6)	3 (9,7)

* MedDRA termíny najnižšej úrovne pod preferovaným termínom „Astma“ boli buď „Zhoršenie astmy“, alebo „Exacerbácia astmy“.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Spirivou Respimat v podskupine pediatrických pacientov mladších ako 1 rok (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri cystickej fibróze (CF):

Klinický vývojový program s CF zahŕňal 3 multicentrické štúdie s 959 pacientmi vo veku 5 mesiacov a viac. Pacienti mladší ako 5 rokov používali „spacer“ (AeroChamber Plus) s tvárovou maskou a boli zaradení len do hodnotenia bezpečnosti. Dve pivotné štúdie (štúdia fázy II so zisťovaním dávky a potvrdzujúca štúdia fázy III) porovnávali účinky na funkciu pľúc (percento predpovedajúce FEV₁

AUC_{0-4h} a „trough“ FEV₁) po podaní Spirivy Respimat (5 µg tiotrópia: 469 pacientov) oproti placebo (315 pacientov) v 12-týždňových randomizovaných, dvojito zaslepených obdobiach; štúdia fázy III zahŕňala aj predĺženie dlhodobej nezaslepenej štúdie až do 12 mesiacov. V týchto štúdiách boli ako súbežná liečba povolené všetky lieky na respiračné ochorenia okrem anticholinergik, napr. dlhodobo pôsobiace beta-agonisty, mukolytiká a antibiotiká.

Účinky na funkciu pľúc sú uvedené v tabuľke 4. Nepozorovalo sa žiadne významné zlepšenie príznakov ani zdravotného stavu (exacerbácie podľa Dotazníka respiračných a systémových príznakov a kvalita života podľa Dotazníka pre cystickú fibrózu).

Tabuľka 4: Upravený priemerný odklon absolútnych zmien východiskových hodnôt po 12 týždňoch od hodnôt placeba

	Fáza II		Fáza III			
	Všetci pacienti (N _{Spiriva} = 176, N _{placebo} = 168)		Všetci pacienti (N _{Spiriva} = 293, N _{placebo} = 147)		≤ 11 rokov (N _{Spiriva} = 95, N _{placebo} = 47)	≥ 12 rokov (N _{Spiriva} = 198, N _{placebo} = 100)
	priemer (95 % CI)	p- hodnota	priemer (95 % CI)	p- hodnota	priemer (95 % CI)	priemer (95 % CI)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (% odhadovaného) ^a <i>absolútne zmeny</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} (litre) <i>absolútne zmeny</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)
„Trough“ FEV ₁ (% odhadovaného) ^a <i>absolútne zmeny</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)
„Trough“ FEV ₁ (litre) <i>absolútne zmeny</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 Súbežné primárne koncové ukazovatele

Všetky nežiaduce reakcie lieku pozorované v štúdiách s CF sú známe nežiaduce účinky tiotrópia (pozri časť 4.8). Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi udalosťami považovanými za súvisiace počas 12-týždňového dvojito zaslepeného obdobia boli kašeľ (4,1 %) a sucho v ústach (2,8 %).

Počet a percento pacientov, ktorí hlásili nežiaduce udalosti osobitného záujmu pri cystickej fibróze bez ohľadu na súvislosť, sú uvedené v tabuľke 5. Prejavy a príznaky, ktoré sa považujú za prejavy cystickej fibrózy, sa zvýšili po podaní tiotrópia numericky, no nie štatisticky významne, osobitne u pacientov ≤ 11 rokov.

Tabuľka 5: Percento pacientov s nežiaducimi udalosťami osobitného záujmu pri cystickej fibróze podľa vekových skupín počas 12-týždňov liečby bez ohľadu na súvislosť (súhrn fázy II a fázy III)

	≤ 11 rokov		≥ 12 rokov	
	N _{placebo} = 96	N _{Spiriva} = 158	N _{placebo} = 215	N _{Spiriva} = 307
Bolesť brucha	7,3	7,0	5,1	6,2
Zápcha	1,0	1,9	2,3	2,6
Syndróm distálnej intestinálnej obštrukcie	0,0	0,0	1,4	1,3
Infekcie dýchacích ciest	34,4	36,7	28,4	28,3
Zvýšené spútum	1,0	5,1	5,6	6,2
Exacerbácie	10,4	14,6	18,6	17,9

„Syndróm distálnej intestinálnej obštrukcie“ a „zvýšené spútum“ sú preferované termíny MedDRA. „Infekcie dýchacích ciest“ je skupinový termín MedDRA vysokej úrovne. „Bolesť brucha“, „zápcha“ a „exacerbácie“ sú súbor preferovaných termínov MedDRA.

U tridsiatich štyroch (10,9 %) pacientov randomizovaných na placebo a 56 (12,0 %) pacientov randomizovaných na Spirivu Respimat sa vyskytla závažná nežiaduca udalosť.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Spirivou Respimat vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie do veku 1 roka.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) Všeobecný úvod

Tiotrópium-bromid je nechirálna kvartérna amónna látka a je slabo rozpustná vo vode. Tiotrópium-bromid je dostupný ako inhalačný roztok podávaný pomocou inhalátora Respimat. Približne 40 % inhalovanej dávky sa ukladá v cieľovom orgáne, v pľúcach, zvyšná časť sa ukladá v gastrointestinálnom trakte. Niektoré nižšie popísané farmakokinetické údaje boli získané s použitím vyšších dávok, ako sú dávky odporúčané na liečbu.

b) Všeobecná charakteristika liečiva po podaní lieku

Absorpcia: Údaje o vylučovaní do moču dokazujú, že po inhalácii u mladých zdravých dobrovoľníkov sa približne 33 % inhalovanej dávky dostane do systémovej cirkulácie. Perorálny roztok tiotrópium-bromidu má absolútnu biologickú dostupnosť 2 – 3 %. Nepredpokladá sa, že jedlo má vplyv na absorpciu tejto kvartérnej amónnej zlúčeniny.

Maximálne plazmatické koncentrácie tiotrópia boli pozorované 5 – 7 minút po inhalácii.

Vrcholové plazmatické hladiny tiotrópia boli v rovnovážnom stave u pacientov s CHOCHP 10,5 pg/ml a rýchlo klesali multikompartmentovým spôsobom. Rovnovážny stav hladiny plazmatických koncentrácií bol 1,60 pg/ml.

Vrcholová plazmatická koncentrácia tiotrópia v rovnovážnom stave 5,15 pg/ml bola dosiahnutá 5 minút po podaní rovnakej dávky pacientom s astmou.

Systémová expozícia tiotrópiu po inhalovaní tiotrópia cez inhalátor Respimat bola podobná ako pri tiotrópiu inhalovanému cez pomôcku HandiHaler.

Distribúcia: Väzba liečiva na plazmatické bielkoviny je 72 % a distribučný objem je 32 l/kg. Lokálna koncentrácia v pľúcach nie je známa, ale spôsob podávania ukazuje na podstatne vyššie koncentrácie v pľúcach. Štúdie na potkanoch ukazujú, že tiotrópium vo významnom rozsahu neprechádza hematoencefalickou bariérou.

Biotransformácia: Rozsah biotransformácie je malý. Je to zrejme z renálnej exkrécie 74 % nezmenenej látky po intravenóznom podaní u mladých zdravých dobrovoľníkov. Ester tiotrópium-

bromidu sa neenzymaticky štiepi na alkohol (N-metylskupín) a kyselinu (kyselinu dietylenglykolovú), ktoré sú na muskarínových receptoroch inaktívne. In vitro experimenty na mikrozómoch ľudskej pečene a ľudských hepatocytoch naznačujú, že určité množstvo látky (< 20 % dávky po intravenóznom podaní) sa metabolizuje oxidáciou závislou od cytochrómu P450 (CYP) a následne konjugáciou s glutatiómom na rôzne metabolity fázy II.

V in vitro štúdiách na pečeňových mikrozómoch sa zistilo, že enzymatická cesta môže byť inhibovaná CYP 2D6 (a 3A4) inhibítormi, chinidínom, ketokonazolom a gestodénom. CYP 2D6 a 3A4 sa zúčastňujú pri eliminácii len malého množstva dávky. Tiotrópium-bromid aj pri veľmi vysokých terapeutických koncentráciách neinhibuje CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2D6, 2E1 alebo 3A v mikrozómoch ľudskej pečene.

Eliminácia: Účinný polčas tiotrópia po inhalácii zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi s CHOCHP sa pohybuje medzi 27 – 45 hodinami. Účinný polčas u pacientov s astmou bol 34 hodín. Celkový klírens kreatinínu po intravenóznnej dávke u mladých zdravých dobrovoľníkov bol 880 ml/min. Intravenózne podané tiotrópium je väčšinou nezmenené vylúčené močom (74 %).

Po inhalácii roztoku pacientmi s CHOCHP do dosiahnutia rovnovážneho stavu tvorí renálne vylučovanie 18,6 % (0,3 µg) dávky, zvyšok predstavuje neabsorbovanú látku v čreve, ktorá je vylúčená stolicou.

Po inhalácii roztoku zdravými dobrovoľníkmi renálne vylučovanie tvorí 20,1 – 29,4 % dávky, zvyšok predstavuje neabsorbovanú látku v čreve, ktorá je vylúčená stolicou.

U pacientov s astmou sa 11,9 % (0,595 µg) dávky vylučuje nezmenenej močom v priebehu 24 hodín od podania dávky v rovnovážnom stave. Renálny klírens tiotrópia prevyšuje klírens kreatinínu, čo naznačuje sekreciu látky do moču.

Po dlhodobej inhalácii jedenkrát denne pacientmi s CHOCHP sa farmakokinetický rovnovážny stav dosiahol do 7 dní bez ďalšej kumulácie liečiva.

Linearita/nelinearita: Tiotrópium vykazuje lineárnu farmakokinetiku v terapeutických dávkach nezávisle od formy.

c) Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti: Tak ako sa očakáva pri všetkých prevažne renálne vylučovaných liekoch, zvyšujúci vek sa spája so znížením renálneho klírnsu tiotrópia (347 ml/min u pacientov s CHOCHP < 65 rokov oproti 275 ml/min u pacientov s CHOCHP > 65 rokov). Toto nevedlo k zodpovedajúcemu zvýšeniu $AUC_{0-6, ss}$ ani hodnôt $C_{max, ss}$. Nezistilo sa, že by sa u pacientov s astmou expozícia tiotrópiu odlišovala v závislosti od veku.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

Po inhalačnom podaní tiotrópia raz denne do dosiahnutia rovnovážneho stavu u pacientov s CHOCHP viedla mierna porucha funkcie obličiek (CL_{CR} 50 – 80 ml/min) k mierne vyššej $AUC_{0-6, ss}$ (o 1,8 – 30 % vyššej) a podobným hodnotám $C_{max, ss}$ v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (CL_{CR} > 80 ml/min).

U pacientov s CHOCHP, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú poruchu funkcie obličiek (CL_{CR} < 50 ml/min), intravenózne podávanie jednej dávky tiotrópia zdvojnásobuje celkovú expozíciu (o 82 % vyššia AUC_{0-4h} a o 52 % vyššia C_{max}) v porovnaní s pacientmi s CHOCHP s normálnou funkciou obličiek, čo sa potvrdilo aj pri plazmatických koncentráciách po inhalácii práškovej formy.

U astmatických pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{CR} 50 – 80 ml/min) inhalačne podávané tiotrópium nevedlo k relevantným nárastom v expozícii v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Neočakáva sa, že by pečeňová nedostatočnosť mala relevantný vplyv na farmakokinetiku tiotrópia. Tiotrópium je predominantne eliminovaný renálnou exkréciou (74 % u mladých zdravých dobrovoľníkov) a jednoduchý ester sa neenzymaticky štiepi na farmakologicky neaktívne látky.

Japonskí pacienti s CHOCHP: Pri vzájomnom porovnaní štúdií boli priemerné vrcholové plazmatické koncentrácie tiotrópia 10 minút po podaní dávky v rovnovážnom stave o 20 % až 70 % vyššie u japonských pacientov oproti pacientom bielej rasy s CHOCHP po inhalovaní tiotrópia, ale u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi bielej rasy nebol náznak vyššej mortality ani vyššieho rizika pre srdce. Za ďalšie etnicity alebo rasy nie sú k dispozícii dostatočné farmakokinetické údaje.

Pediatrickí pacienti:

Astma

Vrcholová a celková (AUC a renálne vylučovanie) expozícia tiotrópiu sú porovnateľné medzi pacientmi s astmou, ktorí boli vo veku 6 – 11 rokov, 12 – 17 rokov a \geq 18 rokov. Na základe renálneho vylučovania bola celková expozícia tiotrópiu u pacientov vo veku 1 až 5 rokov o 52 až 60 % nižšia ako v iných starších vekových skupinách. Zistilo sa, že údaje o celkovej expozícii boli po upravení na plochu povrchu tela porovnateľné vo všetkých vekových skupinách. Spiriva Respimat sa pacientom vo veku 1 až 5 rokov podávala s inhalačným nadstavcom s ventilom a s tvárovou maskou.

CHOCHP

V programe CHOCHP neboli žiadni pediatrickí pacienti (pozri časť 4.2).

Cystická fibróza

Po inhalácii 5 μ g tiotrópia bola plazmatická hladina tiotrópia u pacientov s CF vo veku \geq 5 rokov 10,1 pg/ml 5 minút po podaní dávky pri rovnovážnom stave a potom sa rapídne znížila. Frakcia dávky dostupnej u pacientov s CF vo veku $<$ 5 rokov, ktorí používali spacer a masku bola približne 3- až 4-násobne nižšia než dávka, ktorá sa pozorovala u 5-ročných a starších pacientov s CF. Expozícia tiotrópiu súvisela s telesnou hmotnosťou pacientov s CF vo veku $<$ 5 rokov.

d) Vzťah farmakokinetika/farmakodynamika

Nie je priamy vzťah medzi farmakokinetikou a farmakodynamikou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mnohé účinky pozorované v konvenčných štúdiách, týkajúce sa bezpečnosti farmakológie, toxicity opakovanej dávky a reprodukčnej toxicity, sa dajú vysvetliť anticholinergickými vlastnosťami tiotrópium-bromidu. Pri zvieratách sa pozoroval znížený príjem potravy, nižší hmotnostný prírastok, sucho slizníc úst a nosa, znížená lakrimácia a salivácia, mydriáza a zvýšená srdcová frekvencia. Ostatné relevantné účinky sledované v štúdiách toxicity opakovanej dávky boli: mierne podráždenie dýchacích ciest potkanov a myši v zmysle rinitídy a zmien epitelu v nosovej dutine a v hrtane, prostatitída s proteínovými depozitmi, litiáza močového mechúra pri potkanoch.

Pri juvenilných potkanoch, vystavených účinku od 7. dňa po narodení do pohlavnej zrelosti, sa pozorovali rovnaké priame a nepriame farmakologické zmeny ako v štúdiách toxicity s opakovaným podávaním dávky, ako aj rinitída. Nezaznamenala sa žiadna systémová toxicita a nepozorovali sa žiadne účinky súvisiace s toxicitou na kľúčové vývojové parametre, vývoj priedušnice ani na vývoj dôležitých orgánov.

Škodlivý vplyv na tehotenstvo, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj sa zistil len pri maternálnych toxických dávkach. Tiotrópium-bromid nie je teratogénny pri potkanoch alebo králikoch. Vo všeobecnosti, štúdie reprodukcie a fertility potkanov pri akomkoľvek dávkovaní, nepreukázali žiadny nežiaduci účinok na fertilitu alebo schopnosť párenia oboch liečených rodičov alebo ich potomkov.

Zmeny na respiračnom (iritácia) a urogenitálnom (prostatitída) systéme a reprodukčná toxicita sa zistili pri lokálnom a systémovom podávaní dávok vyšších ako päťnásobok terapeutickú dávku. Štúdie zamerané na genotoxicitu a karcinogénny potenciál nepreukázali u ľudí žiadne výnimočné riziko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzalkónium-chlorid
edetan disodný
voda, čistená
3,6 % kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Čas použiteľnosti náplne po prvom otvorení: 3 mesiace

Čas použiteľnosti inhalátora po prvom otvorení: 1 rok

Odporúčané použitie: 6 náplní na inhalátor

Poznámka: Fungovanie opakovane použiteľného inhalátora RESPIMAT bolo preukázané pri skúškach s 540 inhaláciami (zodpovedajúcimi 9 náplniam).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Nezmrazujte.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh a materiál obalu, ktorý je v kontakte s liekom:
Roztok je naplnený do polyetylénových/polypropylénových náplní s polypropylénovým ochranným uzáverom s integrovaným silikónovým tesniacim krúžkom. Náplň je uložená v hliníkovom valci.
Každá náplň obsahuje 4 ml inhalačného roztoku.

Veľkosť balenia a priložená pomôcka:

Jednotlivé balenie: 1 opakovane použiteľný inhalátor Respimat a 1 náplň, obsahujúca 60 vstrekov (30 liečebných dávok)

Trojité balenie: 1 opakovane použiteľný inhalátor Respimat a 3 náplne, obsahujúce po 60 vstrekov (po 30 liečebných dávok)

Jednotlivé balenie náplne: 1 náplň, obsahujúca 60 vstrekov (30 liečebných dávok)

Trojité balenie náplne: 3 náplne, obsahujúce po 60 vstrekov (po 30 liečebných dávok).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0315/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. augusta 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. augusta 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Apríl 2023