

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Spiriva Respimat 2,5 mikrograma po potisku, otopina inhalata

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna inhalacijska doza sadrži 2,5 mikrograma tiotropija (u obliku tiotropijevog bromid hidrata) po potisku (2 potiska sadrže jednu terapijsku dozu).

Inhalacijska doza je doza koju bolesnik prima nakon prolaska lijeka kroz nastavak za usta.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Lijek sadrži 0,0011 mg benzalkonijevog klorida po potisku.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina inhalata.

Bistra, bezbojna otopina inhalata.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### KOPB

Spiriva Respimat je indiciran za održavanje bronhodilatacije, u svrhu ublažavanja simptoma u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB).

##### Astma

Spiriva Respimat je indiciran kao dodatni bronhodilatator u liječenju održavanja teške astme za bolesnike od 6 godina i starije koji su imali jednu ili više teških egzacerbacija astme u protekloj godini (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Dva potiska iz Respimat inhalatora sadrže jednu terapijsku dozu.

##### Odrasli

Preporučena doza za odrasle je 5 mikrograma tiotropija primijenjenog u obliku dvaju potisaka iz Respimat inhalatora jedanput dnevno, u isto doba svakog dana.

Preporučena doza se ne smije prekoračivati.

U liječenju astme potpun pozitivni učinak lijeka može se primijetiti nakon nekoliko doziranja.

U odraslih bolesnika s teškom astmom tiotropij se mora primjenjivati kao dodatak inhalacijskim kortikosteroidima ( $\geq 800 \mu\text{g}$  budezonida/dan ili ekvivalentno tome) i najmanje jednom lijeku za kontrolu bolesti.

##### Posebne skupine

Stariji bolesnici mogu primjenjivati tiotropijev bromid u preporučenoj dozi.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu primjenjivati tiotropijev bromid u preporučenoj dozi. Za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 50$  ml/min, vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre mogu primjenjivati tiotropijev bromid u preporučenoj dozi (vidjeti dio 5.2.).

### *Pedijatrijska populacija*

#### *Astma*

Preporučena doza za osobe 6 do 17 godina starosti je 5 mikrograma tiotropija u obliku dva potiska iz Respimat inhalatora jedanput dnevno, u isto vrijeme svakog dana.

U adolescenata (12 - 17 godina starosti) s teškom astmom tiotropij se primjenjuje kao dodatak inhalacijskim kortikosteroidima ( $> 800 - 1600$   $\mu\text{g}$  budezonida/dan ili ekvivalentno tome) i jednom lijeku za kontrolu bolesti ili kao dodatak inhalacijskim kortikosteroidima (400 - 800  $\mu\text{g}$  budezonida/dan ili ekvivalentno tome) s dva lijeka za kontrolu bolesti.

Za djecu (6 - 11 godina starosti) s teškom astmom tiotropij se primjenjuje kao dodatak inhalacijskim kortikosteroidima ( $> 400$   $\mu\text{g}$  budezonida/dan ili ekvivalentno tome) i jednom lijeku za kontrolu bolesti ili kao dodatak inhalacijskim kortikosteroidima (200 - 400  $\mu\text{g}$  budezonida/dan ili ekvivalentno tome) s dva lijeka za kontrolu bolesti.

Sigurnost i djelotvornost Spiriva Respimata u djece dobi 6 - 17 godina s umjerenom astmom nisu utvrđene. Sigurnost i djelotvornost Spiriva Respimata u djece ispod 6 godina starosti nisu utvrđene. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 5.1 i 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

#### KOPB

Ne postoji relevantna primjena Spiriva Respimata u djece i adolescenata mlađih od 18 godina..

#### Cistična fibroza

Djelotvornost i sigurnost Spiriva Respimata nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

#### Način primjene

Ovaj lijek namijenjen je samo za inhalacijsku primjenu. Uložak se može umetnuti i koristiti samo u Respimat inhalatoru za višekratnu primjenu. Respimat je inhalator koji stvara sprej za inhalaciju. To je uređaj za jednog bolesnika namijenjen višekratnoj primjeni.

Respimat višekratni inhalator omogućuje zamjenu uložka, a može se koristiti sa do 6 uložaka.

Bolesnici bi trebali pročitati ove upute prije nego počnu koristiti Respimat inhalator za višekratnu primjenu.

U cilju osiguranja ispravne primjene lijeka, liječnik ili drugi zdravstveni radnik treba pokazati bolesniku kako primjenjivati inhalator.

### **Upute za rukovanje i primjenu Respimat inhalatora za višekratnu primjenu**

Djeca moraju upotrebljavati Spiriva Respimat uz asistenciju odrasle osobe.

Bolesnici će trebati koristiti ovaj inhalator samo JEDANPUT DNEVNO. Prilikom svakog korištenja, primijenite DVA POTISKA.




## Priprema za primjenu

<p><b>1. Uklonite prozirnu bazu</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kapica mora biti zatvorena.</li><li>• Pritisnite sigurnosnu hvataljku, dok povlačite prozirnu bazu s drugom rukom.</li></ul>	
<p><b>2. Umetnite uložak</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Umetnite uložaku inhalator.</li><li>• Položite inhalator na čvrstu površinu te čvrsto stišćite dok ne sjedne na mjesto.</li></ul>	
<p><b>3. Pratite broj uložaka i vratite prozirnu bazu</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Označite prazni kružić na naljepnici inhalatora kako bi pratili broj uložaka.</li><li>• Vratite prozirnu bazu na njezino mjesto, tako da čujete škljocaj.</li></ul>	

<p><b>4. Okrećite</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapica mora biti zatvorena.</li> <li>• Okrećite prozirnu bazu u smjeru strelica na naljepnici, dok ne začujete škljocaj (polu okretaja).</li> </ul>	
<p><b>5. Otvorite</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otvorite kapicu tako da bude potpuno otvorena.</li> </ul>	
<p><b>6. Pritisnite</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usmjerite inhalator prema podu.</li> <li>• Pritisnite gumb za ispuštanje doze.</li> <li>• Zatvorite kapicu.</li> <li>• Ponavljajte korake 4 - 6, dok ne vidite oblak.</li> <li>• <b>Nakon što vidite oblak</b>, ponovite korake 4 - 6 još tri puta.</li> </ul> <p>Inhalator je sada spreman za uporabu i moći će ispustiti 60 potisaka (30 doza).</p>	

### Svakodnevna primjena

<p><b>OKREĆITE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapica mora biti zatvorena.</li> <li>• <b>OKREĆITE</b> prozirnu bazu u smjeru strelica na naljepnici, dok ne čujete škljocaj (polu okretaja).</li> </ul>	

### OTVORITE

- **OTVORITE** kapicu tako da bude potpuno otvorena.



### PRITISNITE

- Izdahnite polagano i u potpunosti.
- Obuhvatite ustima kraj nastavka za usta bez pokrivanja ventila za zrak. Usmjerite inhalator prema stražnjem dijelu grla.
- Dok polagano, duboko udišete kroz usta, **PRITISNITE** gumb za ispuštanje doze te nastavite udisati polagano, dok ne osjetite nelagodu.
- Zadržite dah na 10 sekundi ili koliko dugo možete.
- Ponovite faze **OKREĆITE**, **OTVORITE**, **PRITISNITE** za ukupno dva potiska.
- Zatvorite kapicu do sljedeće uporabe inhalatora.



### Kada zamjeniti Spiriva Respimat uložak

Indikator doze pokazuje koliko je potisaka ostalo u uložku.



60 potisaka preostalo.



Manje od 10 potisaka preostalo. Nabavite novi uložak.





Uložak je potrošen. Okrenite prozirnu bazu kako bi ju olabavili. Inhalator je sada u zaključanoj poziciji. Izvadite uložak iz inhalatora. Umetnite novi uložak dok ne škljocne (odnosi se na korak 2). Novi uložak će viriti van više od prvog uložka (nastavite s korakom 3). Ne zaboravite vratiti prozirnu bazu kako biste otključali inhalator.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili na atropin ili njegove derivate, npr. ipratropij ili oksitropij.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tiotropijev bromid, bronhodilatator u terapiji održavanja koji se primjenjuje jednom dnevno, ne smije se koristiti u početnom liječenju akutnih epizoda bronhospazma ili za ublažavanje akutnih simptoma. U slučaju akutnog napada potrebno je primijeniti beta-2-agonist s brzim djelovanjem.

Spiriva Respimat se ne smije primjenjivati kao monoterapija u astmi. Bolesnicima s astmom mora se preporučiti nastavak uzimanja protuupalne terapije, tj. inhalacijskih kortikosteroida, u nepromijenjenom obliku nakon uvođenja Spiriva Respimata, čak i u slučaju poboljšanja simptoma.

Može doći do pojave trenutnih reakcija preosjetljivosti nakon primjene otopine inhalata tiotropijevog bromida.

Zbog svoje antikolinergičke aktivnosti, tiotropijev bromid mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta, hiperplazijom prostate ili opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura.

Lijekovi za inhalacijsku primjenu mogu izazvati bronhospazam induciran inhalacijom.

Tiotropij se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su doživjeli infarkt miokarda u posljednjih 6 mjeseci; bilo kakvu nestabilnu ili po život opasnu srčanu aritmiju ili srčanu aritmiju koja zahtijeva intervenciju ili promjenu u terapiji lijekovima u protekloj godini; hospitalizaciju zbog zatajenja srca (skupina III ili IV prema NYHA) u posljednjoj godini. Takvi bolesnici isključeni su iz kliničkih ispitivanja, a na njihova stanja može utjecati antikolinergički mehanizam djelovanja.

Budući da se koncentracija u plazmi povećava sa smanjenjem bubrežne funkcije, u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 50$  ml/min) tiotropijev bromid se smije primijeniti samo ako očekivana korist prelazi potencijalni rizik. Nema podataka o dugotrajnoj primjeni lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti 5.2.).

Potrebno je upozoriti bolesnike da sprej nikako ne smije doći u dodir s očima. Potrebno ih je savjetovati da ovo može rezultirati precipitacijom ili pogoršanjem stanja glaukoma zatvorenog kuta, boli ili nelagodnom u očima, privremenim zamućenjem vida, nastankom vidnih kolobara ili živopisnih slika s crvenilom očiju zbog kongestije spojnice i edema rožnice. Ukoliko dođe do razvoja bilo kojeg od ovih simptoma na očima, bolesnik mora prekinuti s primjenom tiotropijevog bromida te se odmah obratiti liječniku specijalistu.

Suhoća usta, koja je primijećena u liječenju antikolinergicima, može pri dugotrajnoj primjeni biti povezana s razvojem zubnog karijesa.

Tiotropijev bromid se ne smije primjenjivati više od jedanput dnevno (vidjeti 4.9.).

Primjena Spiriva Respimata se ne preporučuje u cističnoj fibrozi (CF). Ako se primjenjuje u bolesnika s CF-om, Spiriva Respimat može pojačati znakove i simptome CF-a (npr. ozbiljne štetne događaje, plućne egzacerbacije, infekcije dišnog sustava).

#### Pomoćne tvari

Benzalkonijev klorid može uzrokovati piskanje i poteškoće s disanjem. Bolesnici s astmom imaju povećani rizik od navedenih štetnih događaja.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Premda se interakcije s drugim lijekovima nisu posebno ispitivale, tiotropijev bromid primjenjivan je istodobno s drugim lijekovima koji se često koriste u liječenju KOPB-a i astme, što uključuje simpatikomimetičke bronhodilatatore, metilksantine, oralne i inhalacijske steroide, antihistamine, mukolitike, leukotrienske modifikatore, kromone i anti-IgE liječenje bez kliničkog dokaza o interakcijama.

Nije otkriveno da primjena dugodjelujućih  $\beta$ -agonista (LABA) ili inhalacijskih kortikosteroida (ICS) mijenja izloženost tiotropiju.

Istodobna primjena tiotropijevog bromida s drugim antikolinergicima nije ispitivana i stoga se ne preporučuje.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Postoji ograničeni broj podataka o primjeni tiotropija u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti pri klinički značajnim dozama (vidjeti dio 5.3.). Kao mjera opreza preporučuje se izbjegavati primjenu Spiriva Respimata tijekom trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tiotropijev bromid u majčino mlijeko. Unatoč ispitivanjima na glodavcima, kod kojih se pokazalo da se tiotropijev bromid izlučuje u mlijeko samo u malim količinama, primjena Spiriva Respimata se ne preporučuje tijekom razdoblja dojenja. Tiotropijev bromid je lijek s dugotrajnim djelovanjem. Pri donošenju odluke o tome treba li nastaviti ili prekinuti dojenje, ili nastaviti ili prekinuti liječenje Spiriva Respimatom mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja Spiriva Respimatom za majku.

#### Plodnost

Klinički podaci o utjecaju tiotropija na plodnost nisu dostupni. Nekliničko ispitivanje s tiotropijem nije ukazalo na štetne učinke na plodnost (vidjeti 5.3.)

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pojava omaglice ili zamućenog vida može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Mnoge od navedenih nuspojava mogu se pripisati antikolinergičkim svojstvima tiotropijevog bromida.



### Tablični popis nuspojava

Učestalost niže navedenih nuspojava temelji se na gruboj procjeni stopa incidencije nuspojava (tj. događaja koji se pripisuju tiotropiju) zabilježenih u grupi bolesnika na tiotropiju, dobivenih iz 7 placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u KOPB-u (3 282 bolesnika) i 12 placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja na odraslim i pedijatrijskim bolesnicima u astmi (1 930 bolesnika) u trajanju od četiri tjedna do jedne godine.

Učestalost je definirana uz uporabu sljedećih kategorija:

*Vrlo često* ( $\geq 1/10$ ); *često* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); *manje često* ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); *rijetko* ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); *vrlo rijetko* ( $< 1/10\ 000$ ), *nepoznato* (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava / Preporučeni MedDRA-naziv	Učestalost KOPB	Učestalost Astma
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		
Dehidracija	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>		
Omaglica	Manje često	Manje često
Glavobolja	Manje često	Manje često
Nesanica	Rijetko	Manje često
<u>Poremećaji oka</u>		
Glaukom	Rijetko	Nepoznato
Povišen intraokularni tlak	Rijetko	Nepoznato
Zamućeni vid	Rijetko	Nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>		
Fibrilacija atrijska	Rijetko	Nepoznato
Palpitacije	Rijetko	Manje često
Supraventrikularna tahikardija	Rijetko	Nepoznato
Tahikardija	Rijetko	Nepoznato
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</u>		
Kašalj	Manje često	Manje često
Faringitis	Manje često	Manje često
Disfonija	Manje često	Manje često
Epistaksa	Rijetko	Rijetko
Bronhospazam	Rijetko	Manje često
Laringitis	Rijetko	Nepoznato
Sinusitis	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		
Suhoća usta	Često	Manje često
Konstipacija	Manje često	Rijetko
Orofaringealna kandidijaza	Manje često	Manje često
Disfagija	Rijetko	Nepoznato
Gastroezofagealna refluksna bolest	Rijetko	Nepoznato
Zubni karijes	Rijetko	Nepoznato
Gingivitis	Rijetko	Rijetko
Glositis	Rijetko	Nepoznato
Stomatitis	Nepoznato	Rijetko
Opstrukcija crijeva, uključujući paralitički ileus	Nepoznato	Nepoznato

Mučnina	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva, poremećaji imunološkog sustava</u>		
Osip	Manje često	Manje često
Pruritus	Manje često	Rijetko
Angioneurotski edem	Rijetko	Rijetko
Urtikarija	Rijetko	Rijetko
Infekcija kože / ulkus kože	Rijetko	Nepoznato
Suhoća kože	Rijetko	Nepoznato
Preosjetljivost (uključujući trenutne reakcije)	Nepoznato	Rijetko
Anafilaktička reakcija	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>		
Oticanje zglobova	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>		
Retencija urina	Manje često	Nepoznato
Disurija	Manje često	Nepoznato
Infekcija mokraćnog sustava	Rijetko	Rijetko

#### Opis odabranih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u KOPB-u, često primijećene nuspojave bile su antikolinergičke nuspojave, poput suhoće usta koja se pojavila u oko 2,9 % bolesnika. U astmi incidencija suhoće usta bila je 0,83%.

U 7 kliničkih ispitivanja u KOPB-u zbog suhoće usta 3 od 3 282 bolesnika liječnih tiotropijem je prekinulo ispitivanje (0,1 %). U 12 kliničkih ispitivanja u astmi (1 930 bolesnika) nije bilo prijavljenih slučajeva prekida liječenja zbog suhoće usta

Ozbiljne nuspojave u vezi s antikolinergičkim učincima su glaukom, konstipacija i opstrukcija crijeva, uključujući paralitički ileus, kao i retencija urina.

#### Pedijatrijska populacija

Baza podataka za sigurnost uključuje 560 pedijatrijska bolesnika (296 bolesnika u dobi 1 do 11 te 264 bolesnika u dobi 12 do 17) iz 5 placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja s razdobljima liječenja između 12 tjedana do 1 godine. Učestalost, tip i težina nuspojava u pedijatrijskoj populaciji su slični kao u odraslih osoba.

#### Ostale posebne populacije

Postoji mogućnost povećanja antikolinergičkih učinaka sa starenjem.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Visoke doze tiotropijevog bromida mogu uzrokovati pojavu antikolinergičkih znakova i simptoma.

Međutim, nakon jednokratne inhalacijske doze od najviše 340 mikrograma tiotropijevog bromida u zdravih dobrovoljaca nisu zabilježene sistemske antikolinergičke nuspojave. Nadalje, nakon 14-dnevnog doziranja do najviše 40 mikrograma tiotropija u obliku otopine inhalata u zdravih dobrovoljaca nisu primijećene relevantne nuspojave, osim suhoće usta/grla i suhoće nosne sluznice, s iznimkom izraženog smanjenja protoka sline od 7. dana nadalje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva; Antikolinergici  
ATK oznaka: R03BB04

#### Mehanizam djelovanja

Tiotropijev bromid je specifični antagonist muskarinskih receptora dugotrajna djelovanja. Ima sličan afinitet prema različitim podtipovima muskarinskih receptora,  $M_1 - M_5$ . U dišnom sustavu se tiotropijev bromid kompetitivno i reverzibilno veže na  $M_3$  receptore u glatkim mišićima bronha antagonizirajući kolinergičke (bronhokonstriktorske) učinke acetilkolina, što dovodi do opuštanja glatkih mišića bronha. Učinak mu je ovisan o dozi i traje dulje od 24 sata. Kao N-kvarterni antikolinergik, tiotropij-bromid je topički (bronho-) selektivan nakon primjene putem inhalacije i ima zadovoljavajuću terapijsku širinu prije mogućnosti pojave sistemskih antikolinergičkih učinaka.

#### Farmakodinamički učinci

Disocijacija tiotropija naročito od  $M_3$ -receptora je vrlo spora, što ukazuje na značajno dulje poluvrijeme disocijacije u odnosu na ipratropij. Disocijacija od  $M_2$ -receptora je brža nego disocijacija od podtipa  $M_3$  što, u funkcionalnim *in vitro* ispitivanjima, upućuje (kinetički kontrolirano) na veću selektivnost za  $M_3$ - nego za  $M_2$ -receptore. Snažno djelovanje, vrlo spora disocijacija s receptora i topička inhalacijska selektivnost klinički se očituju kao značajna i dugotrajna bronhodilatacija u bolesnika s KOPB-om i astmom.

#### Klinička djelotvornosti i sigurnost u KOPB-u

Klinički razvojni program faze III uključivao je dva 1-godišnja, dva 12-tjedna i dva 4-tjedna randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja na 2 901 bolesnika s KOPB-om (1 038 su primali 5  $\mu$ g doze tiotropija). Jednogodišnji program sastojao se od dva placebom kontrolirana ispitivanja. Oba 12-tjedna ispitivanja bila su aktivna (ipratropij) i placebom kontrolirana. Svih šest ispitivanja uključivalo je mjerenja funkcije pluća. Nadalje, dva jednogodišnja ispitivanja uključivala su mjerenja zdravstvenog ishoda dispneje i kvalitete života povezane sa zdravljem te učinak na egzacerbacije.

#### Placebom kontrolirana ispitivanja

##### Plućna funkcija

Tiotropij u obliku otopine inhalata, primjenjivan jednom dnevno, doveo je do značajnog poboljšanja funkcije pluća (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi i forsirani vitalni kapacitet) unutar 30 minuta nakon prve doze, u usporedbi s placebom (FEV<sub>1</sub> prosječno poboljšanje u 30 minuta: 0,113 litara; 95 % interval pouzdanosti (CI): 0,102 do 0,125 litara,  $p < 0,0001$ ). Poboljšanje funkcije pluća održano je 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s placebom (FEV<sub>1</sub> prosječno poboljšanje: 0,122 litara; 95 % CI: 0,106 do 0,138 litara,  $p < 0,0001$ ).

Farmakodinamičko stanje ravnoteže postignuto je unutar jednog tjedna.

Spiriva Respimat značajno poboljšava jutarnji i večernji PEFR (vršni ekspiratorni protok) mjeren pomoću bolesnikovih svakodnevnih zabilješki u usporedbi s placebom (PEFR prosječno poboljšanje: prosječno poboljšanje ujutro 22 l/min; 95 % CI: 18 do 55 l/min,  $p < 0,0001$ ; navečer 26 l/min; 95 % CI: 23 do 30 l/min,  $p < 0,0001$ ). Primjena Spiriva Respimata rezultirala je smanjenom primjenom bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje u usporedbi s placebom (prosječno smanjenje u

primjeni bronhodilatatora za hitno simptomatsko liječenje 0,66 slučajeva dnevno, 95 % CI: 0,51 do 0,81 slučajeva dnevno,  $p < 0,0001$ ).

Bronhodilatatorni učinci Spiriva Respimata održani su tijekom jednogodišnje primjene bez dokaza o toleranciji.

Dispneja, kvaliteta života povezana sa zdravljem, egzacerbacije KOPB-a u dugotrajnim 1-godišnjim ispitivanjima

Dispneja

Spiriva Respimat značajno je poboljšala dispneju (ocjenjivano prema *Transition Dyspnoea Index*) u usporedbi s placebom (prosječno poboljšanje 1,05 jedinice; 95 % CI: 0,73 do 1,38 jedinice,  $p < 0,0001$ ). Poboljšanje je održano tijekom cijelog razdoblja liječenja.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Poboljšanje u prosječnom ukupnom rezultatu bolesnikove ocjene kvalitete života (mjereno pomoću upitnika pod nazivom *St. George's Respiratory Questionnaire*) između Spiriva Respimata i placeba na kraju dvaju 1-godišnjih ispitivanja bila je 3,5 jedinice (95 % CI: 2,1 do 4,9,  $p < 0,0001$ ). Smanjenje od 4 jedinice se smatra klinički značajnim.

Egzacerbacije KOPB-a

U trima jednogodišnjim, randomiziranim, dvostruko-slijepim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, liječenje Spiriva Respimatom rezultiralo je značajnim smanjenjem rizika od egzacerbacija KOPB-a u usporedbi s placebom. Egzacerbacije KOPB-a definirane su kao "skup najmanje dvaju respiratornih događaja/simptoma, u trajanju tri ili više dana koji zahtijevaju promjenu liječenja (propisivanje antibiotika i/ili sistemskih kortikosteroida i/ili značajnu promjenu propisanih respiratornih lijekova)". Liječenje Spiriva Respimatom rezultiralo je smanjenim rizikom od hospitalizacije zbog egzacerbacije KOPB-a (značajno u velikom ispitivanju o egzacerbacijama odgovarajuće snage).

Združena analiza dvaju ispitivanja faze III i odvojena analiza dodatnog ispitivanja o egzacerbacijama pokazane su u Tabeli 1. Osim antikolinergika i beta-agonista dugog djelovanja bila je dozvoljena istodobna primjena svih respiratornih lijekova tj. beta-agonista brzog djelovanja, inhalacijskih kortikosteroida i ksantina. Beta-agonisti dugog djelovanja bili su dozvoljeni kao dodatna terapija u ispitivanju o egzacerbacijama.

Tablica 1: Statistička analiza egzacerbacija KOPB-a i egzacerbacija KOPB-a koje su dovele do hospitalizacije u bolesnika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om

Ispitivanje ( $N_{\text{Spiriva}}$ $N_{\text{placebo}}$ )	Ishod	Spiriva Respimat	Placebo	% smanjenja rizika (95% CI) <sup>a</sup>	p-vrijednost
Združena analiza 1- godišnjih ispitivanja faze III <sup>d</sup> (670,653)	Dani do prve egzacerbacije KOPB-a	160 <sup>a</sup>	86 <sup>a</sup>	29 (16 do 40) <sup>b</sup>	< 0,0001 <sup>b</sup>
	Prosječna stopa incidencije egzacerbacija po bolesnik / godini	0,78 <sup>c</sup>	1,00 <sup>c</sup>	22 (8 do 33) <sup>c</sup>	0,002 <sup>c</sup>
	Vrijeme do prve egzacerbacije KOPB-a koja je dovela do hospitalizacije			25 (-16 do 51) <sup>b</sup>	0,20 <sup>b</sup>
	Prosječna stopa incidencije egzacerbacija koje su dovele do hospitalizacije po bolesnik / godini	0,09 <sup>c</sup>	0,11 <sup>c</sup>	20 (-4 do 38) <sup>c</sup>	0,096 <sup>c</sup>
1-godišnje	Dani do prve egzacerbacije	169 <sup>a</sup>	119 <sup>a</sup>	31	< 0,0001 <sup>b</sup>

ispitivanje o egzacerbacijama faza IIIb (1939,1953)	KOPB-a			(23 do 37) <sup>b</sup>	
	Prosječna stopa incidencije egzacerbacija po bolesnik / godini	0,69 <sup>c</sup>	0,87 <sup>c</sup>	21 (13 do 28) <sup>c</sup>	< 0,0001 <sup>c</sup>
	Vrijeme do prve egzacerbacije KOPB-a koja je dovela do hospitalizacije			27 (10 do 41) <sup>b</sup>	0,003 <sup>b</sup>
	Prosječna stopa incidencije egzacerbacija koje su dovele do hospitalizacije po bolesnik/ godini	0,12 <sup>c</sup>	0,15 <sup>15</sup>	19 (7 do 30) <sup>c</sup>	0,004 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Vrijeme do prvog događaja: broj dana na terapiji do dana kada je 25 % bolesnika imalo barem jednu egzacerbaciju KOPB-a/egzacerbaciju KOPB-a koja je dovela do hospitalizacije. U ispitivanju A 25 % bolesnika na placebo imalo je egzacerbaciju do 112. dana, dok je u skupini na Spiriva Respimatu 25 % imalo egzacerbaciju do 173. dana ( $p=0,09$ ); u ispitivanju B 25 % bolesnika na placebo imalo je egzacerbaciju do 74. dana, dok je u skupini na Spiriva Respimatu 25 % imalo egzacerbaciju do 149. dana ( $p < 0,0001$ ).

<sup>b</sup> Omjeri rizika procijenjeni su prema Coxovom modelu proporcionalnih rizika. Smanjenje rizika u postotku je 100 (1- omjer rizika).

<sup>c</sup> Poissonova regresija. Smanjenje rizika je 100 (1- omjer stope).

<sup>d</sup> Združivanje je definirano prilikom dizajniranja ispitivanja. Ishodi egzacerbacije bile su značajno poboljšane u individualnim analizama dvaju jednogodišnjih ispitivanja.

### Dugotrajno ispitivanje tiotropija s aktivnom kontrolom

Dugotrajno, veliko, randomizirano, dvostruko-slijepo, aktivno-kontrolirano ispitivanje s razdobljem praćenja do 3 godine provedeno je radi usporedbe djelotvornosti i sigurnosti Spiriva Respimata i Spiriva HandiHalera (5 711 bolesnika u skupini sa Spiriva Respimatom; 5 694 bolesnika u skupini sa Spiriva HandiHalerom). Primarni ishodi bili su vrijeme do prve egzacerbacije KOPB-a, vrijeme do smrtnosti svih uzroka, te u podispitivanju (906 bolesnika) FEV<sub>1</sub> pri kraju dozirnog intervala (neposredno prije doziranja).

Vrijeme do prve egzacerbacije KOPB-a u brojčanom smislu je bilo slično tijekom ispitivanja sa Spiriva Respimat i Spiriva HandiHaler (omjer rizika (Spiriva Respimat / Spiriva HandiHaler) 0,98 s intervalom pouzdanosti (CI) 95% od 0,93 do 1,03). Medijan broja dana do prve egzacerbacije KOPB-a bio je 756 dana za Spiriva Respimat i 719 dana za Spiriva HandiHaler.

Bronhodilatacijski učinak Spiriva Respimata održan je tijekom 120 tjedana te je bio sličan učinku Spiriva HandiHalera. Prosječna razlika u FEV<sub>1</sub> pri kraju dozirnog intervala za Spiriva Respimat u usporedbi sa Spiriva HandiHalerom bila je -0,010 L (95% CI -0,038 do 0,018 L).

U postmarketinškom ispitivanju TIOSPIR, koje je uspoređivalo Spiriva Respimat i Spiriva HandiHaler, smrtnost svih uzroka (uključujući praćenje vitalnog statusa) bila je slična, uz omjer rizika (Spiriva Respimat / Spiriva HandiHaler) = 0,96, 95 % CI 0,84 -1,09). Izloženost pri liječenju bila je 13 135 i 13 050 bolesnik-godina.

U placebo kontroliranim ispitivanjima s praćenjem vitalnog statusa do kraja razdoblja namjeravanog liječenja, Spiriva Respimat je pokazao brojčano povećanje smrtnosti svih uzroka u usporedbi s placebom (omjer stopa (interval pouzdanosti 95%) od 1,33 (0,93; 1,92) s izloženošću Spiriva Respimatu u liječenju 2 574 bolesnik-godina; prekomjerna smrtnost je primijećena u bolesnika s poznatim poremećajima srčanog ritma. Spiriva HandiHaler je pokazao smanjenje rizika od smrti za 13 % (omjer rizika uključujući praćenje vitalnog statusa (tiotropij / placebo) = 0,87; CI 95%, 0,76 do 0,99). Izloženost Spiriva HandiHaleru pri liječenju bila je 10 927 bolesnik-godina. Nije primijećen prekomjerni rizik od smrtnosti u podskupini bolesnika s poznatim poremećajima srčanog ritma u placebom kontroliranom ispitivanju Spiriva HandiHalera kao i u ispitivanju TIOSPIR koje je uspoređivalo Spiriva Respimat s HandiHalerom.

## Klinička djelotvornost i sigurnost u astmi

Klinički program faze III za perzistentnu astmu u odraslih osoba uključivao je dva 1-godišnja, randomizirana, dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja na ukupno 907 astmatičnih bolesnika (453 primaju Spiriva Respimat) na kombinaciji ICS-a ( $\geq 800 \mu\text{g}$  budezonida/dan ili ekvivalentno tome) s LABA-om. Ispitivanja su uključivala mjerenja plućne funkcije i teške egzacerbacije kao primarne ishode.

### Ispitivanja *PrimoTinA-asthma*

U dva 1-godišnja ispitivanja na bolesnicima koji su bili simptomatični usprkos terapiji održavanja barem ICS ( $\geq 800 \mu\text{g}$  budezonida dnevno ili ekvivalentna terapija) plus LABA, Spiriva Respimat je pokazao značajna poboljšanja plućne funkcije u odnosu na placebo kada se primjenjivao kao dodatak osnovnom liječenju.

Nakon 24 tjedna, prosječna poboljšanja maksimalne i minimalne vrijednosti FEV<sub>1</sub> bila su 0,110 litre (95% CI: 0,063 do 0,158 litara,  $p < 0,0001$ ) i 0,093 litre (95% CI: 0,050 do 0,137 litara,  $p < 0,0001$ ), po istom redoslijedu. Poboljšanje plućne funkcije, u usporedbi s placebo, bilo je održano 24 sata.

U ispitivanjima *PrimoTinA-asthma*, liječenje bolesnika koji su bili simptomatični (N=453) kombinacijom ICS plus LABA i tiotropija dovelo je do smanjenja ozbiljnih egzacerbacija astme za 21% u usporedbi s liječenjem bolesnika koji su bili simptomatični (N=454) kombinacijom ICS plus LABA i placeba. Srednji broj ozbiljnih egzacerbacija astme po pacijentu godišnje smanjen je za 20%.

Ovo potvrđuje i smanjenje rizika od pogoršanja astme za 31%, te smanjenje rizika od 24% u prosječnom broju pogoršanja astme po pacijentu godišnje (vidi Tabelu 2).

Tablica 2: Egzacerbacije u bolesnika koji ostaju simptomatični usprkos liječenju kombinacijom ICS ( $\geq 800 \mu\text{g}$  budezonida po danu ili ekvivalentna terapija) plus LABA (ispitivanja *PrimoTinA-asthma*)

Ispitivanje	Ishod	Spiriva Respimat, kao dodatak na barem ICS <sup>a</sup> /LABA (N=453)	Placebo, kao dodatak na barem ICS/LABA (N=454)	% smanjenja rizika (95% CI) <sup>a</sup>	p-vrijednost
1-godišnja ispitivanja faze III, združena analiza	Broj dana do 1. teške egzacerbacije astme	282 <sup>c</sup>	226 <sup>c</sup>	21 <sup>b</sup> (0,38)	0,0343
	Prosječni broj teških egzacerbacija astme / bolesnik-godina	0,530	0,663	20 <sup>d</sup> (0,36)	0,0458
	Broj dana do 1. pogoršanja astme	315 <sup>c</sup>	181 <sup>c</sup>	31 <sup>b</sup> (18,42)	< 0,0001
	Prosječni broj pogoršanja astme / bolesnik-godina	2,145	2,835	24 <sup>d</sup> (9,37)	0,0031

<sup>a</sup> $\geq 800 \mu\text{g}$  budezonida dnevno ili ekvivalentna terapija



<sup>b</sup> Omjer rizika, interval pouzdanosti i p-vrijednost dobiveni iz Coxovog modela proporcionalnih rizika samo s liječenjem kao učinkom. Postotak smanjenja rizika je 100 (1 – omjer rizika).

<sup>c</sup> Vrijeme do prvog događaja: dani na liječenju do kojih je 25 %/50 % bolesnika imalo barem jednu(/-o) tešku(/-o) egzacerbaciju/pogoršanje astme.

<sup>d</sup> Stopa omjera je dobivena iz Poissonove regresije s log izlaganja (izraženo u godinama) u obliku pomaka (eng. offset). Postotak smanjenja rizika je 100 (1-stopni omjer).

## Pedijatrijska populacija

### KOPB

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Spiriva Respimat u svim podskupinama pedijatrijske populacije u KOPB-u (vidjeti dio 4.2. za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji).

### Astma

Sva ispitivanja u kliničkom programu faze III za perzistentnu astmu u pedijatrijskih bolesnika (1 - 17 godina starosti) su randomizirana, dvostruko-slijepa i placebom kontrolirana. Svi bolesnici su bili na osnovnim liječenjima koja uključuju ICS.

#### *Teška astma*

##### *Adolescenti (12 - 17 godina starosti)*

U 12-godišnjem ispitivanju VivaTinA-asthma ukupno je bilo uključeno 392 bolesnika (130 koji primaju Spiriva Respimat) koji su bili simptomatski na visokoj dozi ICS-a s jednim kontrolnim lijekom ili srednjoj dozi ICS-a s 2 kontrolna lijeka.

Za bolesnike u dobi 12 - 17 godina starosti, visoka doza ICS-a je bila definirana kao doza od > 800 - 1600 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome; srednja doza ICS-a kao 400 - 800 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome. Nadalje, bolesnici u dobi 12 - 14 godina su mogli primiti ICS dozu > 400 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome i najmanje jedan kontrolni lijek ili ≥ 200 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome te najmanje dva kontrolna lijeka.

U ovom ispitivanju, Spiriva Respimat je pokazao poboljšanja u plućnoj funkciji naspram placebo kada je korišten kao dodatak osnovnom liječenju, a razlike u maksimalnom i minimalnom FEV<sub>1</sub> nisu bile statistički značajne.

- Nakon 12 tjedana, prosječna poboljšanja u maksimalnom i minimalnom FEV<sub>1</sub> su bile 0,090 litara (95% CI: -0,019 do 0,198 litara, p=0,1039) i 0,054 litara (95% CI: -0,061 do 0,168 litara, p=0,3605), po istom redoslijedu.
- Nakon 12 tjedana, 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).

#### *Djeca (6 - 11 godina starosti)*

U 12-tjednom ispitivanju VivaTinA-asthma bilo je uključeno ukupno 400 bolesnika (130 je primalo Spiriva Respimat) koji su bili simptomatski pri visokoj dozi ICS-a s jednim kontrolnim lijekom ili srednjoj dozi ICS-a s 2 kontrolna lijeka. Visoka doza ICS-a je bila definirana kao doza od > 400 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome, srednja doza kao 200 - 400 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome.

U ovom ispitivanju, Spiriva Respimat je pokazao značajna poboljšanja plućne funkcije naspram placebo kada se koristio kao dodatak osnovnom liječenju.

- Nakon 12 tjedana, prosječna poboljšanja maksimalnog i minimalnog FEV<sub>1</sub> su bila 0,139 litara (95% CI: 0,075 do 0,203 litara, p<0,0001) i 0,087 litara (95% CI: 0,019 do 0,154 litara, p=0,0117), po istom redoslijedu.

#### *Umjerena astma*

##### *Adolescenti (12 - 17 godina starosti)*

U 1-godišnjem ispitivanju astme RubaTinA-asthma ukupno je 397 bolesnika (134 su primali Spiriva Respimat) koji su bili simptomatski pri srednjoj dozi ICS-a (200 - 800 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome za bolesnike u dobi 12 - 14 godina ili 400 - 800 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome za bolesnike u dobi 15 - 17 godina), Spiriva Respimat je pokazao značajna poboljšanja plućne funkcije naspram placebo kada se primjenjivao kao osnovno liječenje.

#### *Djeca (6 - 11 godina starosti)*

U 1-godišnjem ispitivanju astme CanoTinA-asthma ukupno je 401 bolesnik (135 su primali Spiriva Respimat) bio simptomatski na srednjoj dozi ICS-a (200 - 400 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome), Spiriva Respimat je pokazao značajna poboljšanja plućne funkcije naspram placebo kada se primjenjivao kao dodatak osnovnom liječenju.

#### Djeca (1 - 5 godina)

Jedno 12-tjedno randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje faze II/III (NinoTinA-asthma) je provedeno na ukupno 101 djetetu (31 je primao Spiriva Respimat) s astmom na osnovnim liječenjima koja su uključivala ICS. Aerochamber Plus Flow-Vu® komora koju drži ventil s maskom za lice korištena je za primjenu lijeka ispitivanja u 98 bolesnika.

Primarni cilj ispitivanja je bio sigurnost; ocjene djelotvornosti su bile eksploratorne.

Broj i postotak bolesnika koji su prijavili nuspojave, bez obzira na povezanost, su prikazane u tablici 3. Broj nuspojava uz astmu je bio niži za Spiriva Respimat u usporedbi s placebo. Eksploratorne procjene djelotvornosti nisu pokazale razlike za Spiriva Respimat naspram placebo.

Tablica 3: Učestalost bolesnika s nuspojavama prijavljena za  $\geq 5$  bolesnika u ispitivanju NinoTinA-asthma (djeca u dobi 1 do 5 years)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Broj bolesnika	34 (100.0)	31 (100.0)
Bolesnici s bilo kojom nuspojavom	25 (73.5)	18 (58.1)
Nazofaringitis	5 (14.7)	2 (6.5)
Infekcija gornjih dišnih puteva	1 (2.9)	5 (16.1)
Astma*	10 (29.4)	2 (6.5)
Pireksija	6 (17.6)	3 (9.7)

\*MedDRA-ini termini pod preferiranim terminom "Astma" su bili ili "Pogoršanje astme" ili "Egzacerbacija astme"

Europska agencija za lijekove je odbacila obvezu predaje rezultata ispitivanja sa Spiriva Respimatom u podskupu pedijatrijskih bolesnika ispod 1 godine starosti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Klinička djelotvornost i sigurnost u cističnoj fibrozi (CF):

Klinički razvojni program u CF-u uključivao je 3 multicentrična ispitivanja na 959 bolesnika u dobi 5 mjeseci i starijih. Bolesnici ispod 5 godina starosti koristili su uređaj (AeroChamber Plus®) s maskom za lice te su bili uključeni samo u procjenu sigurnosti. Dva ključna ispitivanja (ispitivanje za utvrđivanje doze faze II i konfirmatorno ispitivanje faze III) uspoređivala su učinke na plućnu funkciju (postotak predviđen za FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4h</sub> i najniži FEV<sub>1</sub>) Spiriva Respimata (tiotropij 5 µg: 469 bolesnika) u odnosu na placebo (315 bolesnika) u 12-tjednim randomiziranim, dvostruko-slijepim razdobljima; ispitivanje faze III također je uključivalo dugotrajan otvoreni produžetak, do 12 mjeseci. U ovim ispitivanjima bili su dozvoljeni svi respiratorni lijekovi u istodobnoj primjeni, npr. beta-agonisti s dugim djelovanjem, mukolitici i antibiotici, osim antikolinergika.

Učinci na plućnu funkciju pokazani su u Tablici 4. Nije primijećeno značajno poboljšanje simptoma i zdravstvenog statusa (egzacerbacije prema *Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire* i kvaliteta života prema *Cystic Fibrosis Questionnaire*).

Tablica 4: Prilagođena prosječna razlika od placeba za apsolutne promjene od početne vrijednosti nakon 12 tjedana

	Faza II		Faza III			
	Svi bolesnici (N <sub>Spiriva</sub> = 176, N <sub>placebo</sub> = 168)		Svi bolesnici (N <sub>Spiriva</sub> = 293, N <sub>placebo</sub> = 147)		≤11 godina (N <sub>Spiriva</sub> = 95, N <sub>placebo</sub> = 47)	≥12 godina (N <sub>Spiriva</sub> = 198, N <sub>placebo</sub> = 100)
	prosjek (95% CI)	p- vrijedn ost	prosjek (95% CI)	p- vrijedn ost	prosjek (95% CI)	prosjek (95% CI)
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> (predviđeni %) <sup>a</sup> <i>apsolutne promjene</i>	<b>3.39</b> (1.67, 5.12)	<0.001	<b>1.64</b> (-0.27, 3.55)	0.092	<b>-0.63</b> (-4.58, 3.32)	<b>2.58</b> (0.50, 4.65)
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> (litre) <i>apsolutne promjene</i>	<b>0.09</b> (0.05, 0.14)	<0.001	<b>0.07</b> (0.02, 0.12)	0.010	<b>0.01</b> (-0.07, 0.08)	<b>0.10</b> (0.03, 0.17)
Najniži FEV <sub>1</sub> (predviđeni %) <sup>a</sup> <i>apsolutne promjene</i>	<b>2.22</b> (0.38, 4.06)	0.018	<b>1.40</b> -0.50, 3.30	0.150	<b>-1.24</b> (-5.20, -271)	<b>2.56</b> (0.49, 4.62)
Najniži FEV <sub>1</sub> (litre) <i>apsolutne promjene</i>	<b>0.06</b> (0.01, 0.11)	0.028	<b>0.07</b> (0.02, 0.12)	0.012	<b>-0.01</b> (-0.08, 0.06)	<b>0.10</b> (0.03, 0.17)

<sup>a</sup> Koprimaryni ishodi

Sve nuspojave lijeka (ADR-i) primijećene u ispitivanjima CF-a poznate su nuspojave tiotropija (vidjeti 4.8). Najčešće primijećeni štetni događaji koji su se smatrali povezanim tijekom 12 tjedana dvostruko-slijepog razdoblja bili su kašalj (4,1 %) i suhoća usta (2,8 %).

Broj i postotak bolesnika koji su prijavili štetne događaje (AE) od posebnog interesa u cističnoj fibrozi, bez obzira na povezanost, prikazani su u Tabeli 5. Znakovi i simptomi koji se smatraju manifestacijama cistične fibroze brojačano su se povećali, iako ne statistički značajno, uz tiotropij, posebice u bolesnika ≤ 11 godina starosti.

Tablica 5: Postotak bolesnika s AE-ima od posebnog interesa u cističnoj fibrozi prema dobnim skupinama za više od 12 tjedana liječenja bez obzira na povezanost (zajedno iz faze II i faze III)

	≤ 11 godina		≥ 12 godina	
	N <sub>placebo</sub> = 96	N <sub>Spiriva</sub> = 158	N <sub>placebo</sub> = 215	N <sub>Spiriva</sub> = 307
Abdominalna bol	7.3	7.0	5.1	6.2
Konstipacija	1.0	1.9	2.3	2.6
Sindrom distalne opstrukcije crijeva	0.0	0.0	1.4	1.3
Infekcije dišnog sustava	34.4	36.7	28.4	28.3
Pojačani sputum	1.0	5.1	5.6	6.2
Egzacerbacije	10.4	14.6	18.6	17.9

"Sindrom distalne opstrukcije crijeva" i "pojačani sputum" su MedDRA preporučeni nazivi. "Infekcije dišnog sustava" je skupni naziv visoke razine prema MedDRA-i. "Abdominalna bol", "Konstipacija" i "Egzacerbacije" označavaju preporučene nazive prema MedDRA nomenklaturi.

Trideset četiri (10,9 %) bolesnika randomizirana na placebo i 56 (12,0 %) bolesnika randomizirana na Spiriva Respimat imali su ozbiljan štetni događaj.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Spiriva Respimat u podskupini pedijatrijske populacije ispod 1 godine starosti.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### a) Opći uvod

Tiotropijev bromid je nekiralni kvarterni amonijev spoj slabo topljiv u vodi. Tiotropijev bromid je dostupan kao otopina inhalata koja se primijenjuje putem Respimat inhalatora. Otprilike 40% inhalirane doze deponira se u plućima, ciljanom organu, a preostala količina se deponira u probavnom sustavu. Neki od farmakokinetičkih podataka navedenih u nastavku dobiveni su pri dozama većim od preporučenih terapijskih doza.

### b) Opća svojstva djelatne tvari nakon primjene lijeka

#### Apsorpcija

Nakon inhalacije od strane mladih zdravih dobrovoljaca, podaci o urinarnoj ekskreciji ukazuju da oko 33 % inhalirane doze dolazi u sistemsku cirkulaciju. Apsolutna bioraspodjelivost oralnih otopina tiotropijevog bromida je 2-3 %. Ne očekuje se da će hrana imati utjecaj na apsorpciju ovog kvaternog amonijevog spoja.

Vršne koncentracije tiotropija u plazmi primijećene su 5 - 7 minuta nakon inhalacije.

Pri stanju dinamičke ravnoteže, u bolesnika s KOPB-om postignute su vršne razine tiotropija u plazmi od 10,5 pg/ml, a rapidno su se smanjivale prema multikompartmentnom modelu. Najniže koncentracije u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže bile su 1,60 pg/ml.

Vršna koncentracija tiotropija u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže od 5,15 pg/ml dobivena je 5 minuta nakon primjene iste doze u bolesnika s astmom.

Sistemska izloženost tiotropiju nakon inhalacije tiotropija pomoću Respimat inhalatora bila je slična izloženosti tiotropiju inhaliranom pomoću HandiHaler uređaja.

#### Distribucija

Vežanje lijeka za proteine plazme je 72 %, a volumen distribucije iznosi 32 l/kg. Lokalne koncentracije u plućima nisu poznate, ali se pretpostavlja da su zbog načina primjene značajno više koncentracije u plućima. Ispitivanja na štakorima pokazuju da tiotropij u značajnoj mjeri ne prolazi kroz krvno moždanu barijeru.

#### Biotransformacija

Stupanj biotransformacije je malen. To potvrđuje nalaz da se 74 % intravenski primijenjene doze u zdravih mladih dobrovoljaca izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Ester tiotropij-

bromida neenzimski se cijepa u alkoholni (N-metilskopin) i kiselinski dio (ditienglilolna kiselina) koji nemaju učinka na muskarinske receptore. *In vitro* testovi na jetrenim mikrosomima i hepatocitima u ljudi pokazuju da se jedan dio lijeka (< 20% intravenski primijenjene doze) metabolizira putem citokroma P450 (CYP), pri čemu oksidacijom i kasnije glutationskom konjugacijom nastaje niz metabolita II. faze.

*In vitro* testovi na jetrenim mikrosomima pokazuju da enzimski put može biti inhibiran inhibitorima CYP 2D6 (i 3A4), kinidinom, ketokonazolom i gestodenom. Stoga CYP 2D6 i 3A4 sudjeluju u metaboličkom putu koji je odgovoran za eliminaciju manjeg dijela doze lijeka. Tiotropijev bromid, čak pri supratherapijskim koncentracijama, ne inhibira CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A u jetrenim mikrosomima u ljudi.

### Eliminacija

Nakon primjene putem inhalacije učinkovito poluvrijeme eliminacije tiotropija varira između 27 i 45 h u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s KOPB-om. Učinkovito poluvrijeme eliminacije bilo je 34 sata u bolesnika s astmom. Nakon intravenske primjene u zdravih mladih dobrovoljaca ukupni je klirens 880 ml/min. Nakon intravenske primjene tiotropij se uglavnom izlučuje nepromijenjen u mokraći (74 %).

Nakon inhalacije otopine od strane bolesnika s KOPB-om do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, mokraćom se izlučuje 18,6 % doze (0,93 µg), a ostatak koji je uglavnom u obliku neapsorbiranog lijeka u crijevima iz tijela se izlučuje fecesom.

Nakon inhalacije otopine od strane zdravih dobrovoljaca mokraćom se izluči 20,1 - 29,4 % doze, a ostatak koji je uglavnom u obliku neapsorbiranog lijeka u crijevima, fecesom se izlučuje iz tijela.

U bolesnika s astmom 11,9 % (0,595 µg) doze izlučuje se u nepromijenjenom obliku putem urina tijekom 24 sata nakon doziranja pri stanju ravnoteže. Bubrežni klirens tiotropija veći je od klirensa kreatinina, što ukazuje na izlučivanje mokraćom.

Nakon dugotrajne jednokratne dnevne inhalacije u bolesnika s KOPB-om, farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže postignuto je u 7 dana bez naknadnog nakupljanja.

### Linearnost / Nelinearnost

U terapijskoj širini farmakokinetika tiotropija je linearna, bez obzira na formulaciju.

### c) Posebne populacije

*Stariji bolesnici:* Kao kod svih lijekova koji se uglavnom izlučuju putem bubrega, bubrežni klirens tiotropija opada sa starenjem (od 347 ml/min. u bolesnika s KOPB-om mlađih od 65 godina do 275 ml/min. u bolesnika s KOPB-om u dobi od 65 godina i starijih). Ovo nije rezultiralo odgovarajućim povećanjem vrijednosti  $AUC_{0-6ss}$  ili  $C_{max,ss}$ . Nije pronađena različita izloženost tiotropiju prema dobi u bolesnika s astmom.

*Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega:* Nakon jednokratnih dnevnih primjena tiotropija inhalacijskim putem do postizanja stanja dinamičke ravnoteže u bolesnika s KOPB-om, pri blagom oštećenju funkcije bubrega ( $CL_{CR}$  50 - 80 ml/min.) došlo je do neznatno višeg  $AUC_{0-6,ss}$  (između 1,8 – 30 % viši) i sličnih  $C_{max,ss}$  vrijednosti u usporedbi s bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom ( $CL_{CR}$  > 80 ml/min.).

U bolesnika s KOPB-om koji imaju umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min), koncentracije tiotropija u plazmi nakon intravenske primjene jedne doze rezultirale su dvostruko višom ukupnom izloženosti (82 %-tno povećanje u  $AUC_{0-4h}$  i 52 % viši  $C_{max}$ ), u usporedbi s KOPB bolesnicima s urednom funkcijom bubrega, što je potvrđeno plazmatskim koncentracijama nakon inhalacije suhog praška.

U astmatičara s blagim oštećenjem funkcije bubrega ( $CL_{CR}$  50 - 80 ml/min) inhalirani tiotropij nije rezultirao značajnim povećanjima izloženosti u usporedbi s bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom.

*Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre:* Ne očekuje se da će insuficijencija jetre imati značajniji utjecaj na farmakokinetiku tiotropija. Tiotropij se većinom izlučuje putem bubrega (74 % u

zdravih mladih dobrovoljaca), a metabolizira se neenzimskim cijepanjem estera u farmakološki neaktivne metabolite.

*Japanski bolesnici s KOPB-om:* U usporedbi unakrsnog ispitivanja, prosječne vršne koncentracije tiotropija u plazmi 10 minuta nakon doziranja pri stanju dinamičke ravnoteže bile su 20 % do 70 % više u Japanaca u usporedbi s bijelcima koji pate od KOPB-a nakon inhalacijske doze tiotropija, ali nije bilo signala više stope smrtnosti ili rizika od srčanih stanja u bolesnika Japanaca u usporedbi s bolesnicima bijelcima. Nisu dostupni dostatni farmakokinetički podaci za druge etnicitete ili rase.

#### *Pedijatrijska populacija:*

Maksimalna i ukupna (AUC i urinarna ekskrecija) izloženost tiotropiju je usporediva između bolesnika s astmom u dobi 6 - 11 godina, 12 – 17 godina i  $\geq 18$  godina. Na osnovi urinarne ekskrecije, ukupna izloženost tiotropiju u bolesnika 1 do 5 godina starosti bila je 52 do 60% niža nego u starijim dobnim skupinama. Podaci o ukupnoj izloženosti, kada se prilagode tjelesnoj površini, pokazali su se usporedivima u svim dobnim skupinama. Spiriva Respimat se primjenjivao putem komore koju drži ventil s maskom za lice u bolesnika 1 do 5 godina starosti.

## KOPB

Pedijatrijski bolesnici nisu sudjelovali u KOPB programu (vidjeti 4.2).

### Cistična fibroza

Nakon inhalacije 5  $\mu\text{g}$  tiotropija, razina tiotropija u plazmi u bolesnika s CF-om  $\geq 5$  godina starosti bila je 10,1 pg/ml 5 minuta nakon doziranja u stanju dinamičke ravnoteže te se nakon toga rapidno smanjila. Frakcija doze dostupne u CF bolesnika  $< 5$  godina starosti koji su koristili uređaj i masku bila je oko 3 do 4 puta niža nego ona primijećena u bolesnika s CF-om u dobi od 5 godina i starijih. Izloženost tiotropiju bila je povezana s tjelesnom težinom u bolesnika s CF-om  $< 5$  godina starosti.

#### d) Farmakokinetički / Farmakodinamički odnos(i)

Nema izravnog odnosa između farmakokinetike i farmakodinamike.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mnogi učinci zapaženi u konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti mogu se objasniti antikolinergičkim svojstvima tiotropijevog bromida. Tipični simptomi zabilježeni kod životinja bili su smanjen unos hrane, inhibiran porast tjelesne mase, suhoća usta i nosa, reducirana lakrimacija i salivacija, midrijaza i ubrzana srčana frekvencija. Ostali relevantni učinci zabilježeni u studijama toksičnosti ponovljenih doza su: blaga iritacija dišnog sustava kod miševa i štakora koja se očituje kao rinitis i epitelijalne promjene u nosnoj šupljini i grkljanu, te prostatitis s proteinskim depozitima i litijazom u mokraćnom mjehuru štakora.

Kod mladih štakora koji su bili izloženi od 7. dana nakon porođaja do spolne zrelosti, primijećene su iste direktne i indirektne farmakološke promjene kao i u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, kao i rinitis. Nije zabilježena sistemska toksičnost niti su uočeni toksikološki značajni učinci na ključne razvojne parametre, trahealni razvoj ili razvoj ključnih organa.

Štetni učinci na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj zabilježeni su samo nakon primjene doza toksičnih za ženku. Tiotropijev bromid nije pokazao teratogeno djelovanje u štakora i kunića. U ispitivanju opće reproduktivnosti i plodnosti na štakorima, nisu se pokazali štetni učinci na plodnost ili parenje bilo liječenih roditelja ili njihovog legla niti pri jednom doziranju.



Respiratorne (iritacija) i urogenitalne (prostatitis) promjene te reproduktivna toksičnost zabilježeni su pri lokalnoj ili sistemske izloženosti dozama koje su bile više nego peterostruko više od terapijskih. Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenog potencijala nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

benzalkonijev klorid  
dinatrijev edetat  
voda, pročišćena  
kloridna kiselina 3,6 % (za prilagodbu pH)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine  
Rok valjanosti uložka u primjeni: 3 mjeseca

Rok valjanosti inhalatora u primjeni: 1 godina

Preporučena primjena: 6 uložaka po inhalatoru

Napomena: Funkcioniranje RESPIMAT inhalatora za višekratnu primjenu je dokazano ispitivanjima kod 540 pokretanja (što odgovara količini od 9 uložaka).

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne zamrzavati.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Vrsta i materijal spremnika koji je u dodiru s lijekom:  
Otopina napunjena u polietilenski/polipropilenski uložak, s polipropilenskim zatvaračem s integriranim silikonski zapečaćenim obručom. Uložak je spremljen u aluminijski cilindar.  
Svaki uložak sadržava 4 ml otopine inhalata.

Veličine pakiranja i priložena oprema:

Jednostruko pakiranje: 1 Respimat inhalator za višekratnu primjenu i 1 uložak, dostatan za 60 potisaka (30 terapijskih doza)

Trostruko pakiranje: 1 Respimat inhalator za višekratnu primjenu i 3 uložka, dostatna za 60 potisaka (30 terapijskih doza) svaki.

Pakiranje s jednostrukim punjenjem: 1 uložak, dostatan za 60 potisaka (30 terapijskih doza)

Pakiranje s trostrukim punjenjem: 3 uložka, dostatna za 60 potisaka (30 terapijskih doza) svaki

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Radnička cesta 75  
10 000 Zagreb

#### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-284647588

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 09. srpnja 2009.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. veljače 2015.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04.06.2024