

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Spiriva Respimat 2,5 mikrograma rastvor za inhalaciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 inhalacijska doza sadržava 2,5 mikrograma tiotropijuma (u obliku tiotropijum 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 hlorida po potisku.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari, vidi dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za inhalaciju.

Bistri, bezbojni rastvor za inhalaciju.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### HOPB

Spiriva Respimat je indiciran za prevenciju bronhospazma, u svrhu ublažavanja simptoma kod bolesnika s hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (HOPB).

##### Astma

Spiriva Respimat je 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 (vidi dijelove 4.2 i 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Lijek je namijenjen isključivo za inhalacijsku primjenu. Uložak se može umetnuti i upotrebljavati isključivo u Respimat inhalatoru (vidi dio 4.2).

Dva potiska iz Respimat inhalatora sadrže jednu terapijsku dozu.

Preporučena doza za odrasle je 5 mikrograma tiotropijuma 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 tiotropijum se mora primjenjivati kao dodatak inhalacijskim kortikosteroidima (> 800 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome) i najmanje jednom lijeku za kontrolu bolesti.

##### Posebne skupine

Stariji bolesnici mogu primjenjivati tiotropijum bromid u preporučenoj dozi.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu primjenjivati tiotropijum bromid u preporučenoj dozi. Za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min, vidi dijelove 4.4 i 5.2).

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

### *Pedijatrijska populacija*

#### *Astma*

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

U adolescenata (12-17 godina starosti) s teškom astmom tiotropijum se primjenjuje kao dodatak inhalacijskim kortikosteroidima (> 800 - 1600 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome) i jednom lijeku za kontrolu bolesti ili kao dodatak inhalacijskim kortikosteroidima (400 - 800 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome) s dva lijeka za kontrolu bolesti.

Za djecu (6 - 11 godina starosti) s teškom astmom tiotropijum se primjenjuje kao dodatak inhalacijskim kortikosteroidima (> 400 µg budezonida/dan ili ekvivalentno tome) i jednom lijeku za kontrolu bolesti ili kao dodatak inhalacijskim kortikosteroidima (200 - 400 µg 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.

#### *HOPB*

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

#### *Cistična fibroza*

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

#### Način primjene

Ovaj lijek namijenjen je samo za inhalacijsku primjenu. Respimat je inhalator koji stvara sprej za inhalaciju. To je uređaj za jednog pacijenta namijenjen višekratnoj primjeni.

Pacijenti trebaju pročitati ove upute prije nego počnu koristiti Respimat inhalator prije nego počnu upotrebljavati Spirivu Respimat.

U cilju osiguranja ispravne primjene lijeka, potrebno je da ljekar ili drugi zdravstveni radnik demonstrira bolesniku kako upotrebljavati inhalator.

#### Upute za rukovanje i primjenu Respimat inhalatora

Djeca moraju upotrebljavati Spiriva Respimat uz asistenciju odrasle osobe.

Ovaj inhalator se koristi samo JEDANPUT DNEVNO. Prilikom svakog korištenja, primijenite DVA POTISKA.



- Ako se Spiriva Respimat ne koristi duže od 7 dana, ispustite jedan potisak prema tlu.

- Ako se Spiriva Respimat ne koristi duže od 21 dan, ponovite korake 4 do 6 navedene pod 'Priprema za prvu primjenu', dok se ne vidi oblak. Zatim ponovite korake 4 do 6 još tri puta.
- Ne dirajte probodni element unutar prozirne baze.

### Kako održavati Respimat inhalator

Čistite nastavak za usta, uključujući metalni dio unutar nastavka za usta samo s navlaženom krpicom ili maramicom, najmanje jedanput sedmično.

Manje blijeđenje na nastavku za usta ne utječe na učinak Respimat inhalatora.

Prema potrebi, očistite navlaženom krpicom vanjski dio Respimat inhalatora.

### Kada nabaviti novi Spiriva Respimat



- Vaš Spiriva Respimat inhalator sadrži 60 potisaka (30 doza) ako se primjenjuje prema uputama (dva potiska/jedanput dnevno).
- Indikator doze pokazuje koliko je približno lijeka preostalo.
- Kada indikator doze dođe do crveno označenog dijela ljestvice, potrebno je nabaviti novi recept; to znači da je preostala količina lijeka dostatna za još oko 7 dana (14 potisaka).
- Nakon što indikator doze dođe do kraja crvenog dijela na ljestvici, Spiriva Respimat se automatski zaključava - više se niti jedna doza ne može ispustiti. U tom trenutku, prozirna baza se ne može više okretati.
- Spiriva Respimat se mora baciti tri mjeseca nakon pripreme za prvu upotrebu, čak i ako nije u potpunosti iskorišten ili uopšte nije korišten.

### Priprema za prvu primjenu

#### 1. Uklonite prozirnu bazu

- Kapica mora biti zatvorena.
- Pritisnite sigurnosnu hvataljku, dok čvrsto povlačite prozirnu bazu s drugom rukom.



<p><b>2. Umetnite uložak</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umetnite uski kraj uložka u inhalator.</li> <li>• Položite inhalator na čvrstu površinu te čvrsto stišćite dok ne sjedne na mjesto.</li> <li>• Ne pomičite uložak nakon što ste ga umetnuli u inhalator.</li> </ul>	
<p><b>3. Zamijenite prozirnú bazu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vratite prozirnú bazu na njezino mjesto, tako da čujete škljocaj.</li> <li>• Prozirna baza se više ne smije pomicati.</li> </ul>	
<p><b>4. Okrećite</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapica mora biti zatvorena.</li> <li>• Okrećite prozirnú bazu u smjeru strelica na naljepnici, dok ne začujete škljocaj (pola 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 dugme 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>Vaš inhalator sada je spreman za upotrebu. Ovi koraci neće uticati na broj raspoloživih doza. Nakon pripreme, Vaš inhalator će moći ispustiti 60 potisaka (30 doza).</p>	

## Svakodnevna primjena

### OKREĆITE

- Kapica mora biti zatvorena.
- **OKREĆITE** prozirnú bazu u smjeru strelica na naljepnici, dok ne čujete škljocaj (pola okretaja).



### 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** dugme 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 upotrebe inhalatora.



## 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci lijeka navedenih u dijelu 6.1 ili na atropin ili njegove derivate, npr. ipratropij ili oksitropij.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Tiotropijum bromid, bronhodilatator u liječenju 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 rastvora tiotropij bromida namijenjene za inhalaciju.

Zbog svoje antiholinergičke aktivnost, tiotropij bromid treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s glaukomom uskog kuta, hiperplazijom prostate ili opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura.

Lijekovi za inhalacijsku primjenu mogu izazvati bronhospazam induciran inhalacijom.

Tiotropijum 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 antiholinergički mehanizam djelovanja.

Budući da se koncentracija u plazmi povećava sa smanjenjem bubrežne funkcije, kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 50$  ml/min), tiotropijum bromid se smije primijeniti samo ako očekivana korist prelazi potencijalni rizik. Nema podataka o dugotrajnoj primjeni lijeka kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidi dio 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 uskog kuta, boli ili neugodom u očima, privremenim zamućenjem vida, nastankom vidnih kolobara ili obojenih senzacija 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 tiotropijum bromida te se trenutno obratiti ljekaru specijalisti.

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

Tiotropijum bromid se ne smije primjenjivati više od jedanput dnevno (vidi dio 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 sistema).

#### 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, tiotropijum bromid primjenjivan je istovremeno s drugim lijekovima u liječenju HOPB-a, 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 tiotropijuma.

Istovremena primjena tiotropijum bromida s drugim antiholinergicima nije ispitivana i stoga se ne preporučuje.

#### 4.6 Trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

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

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tiotropijum bromid u majčino mlijeko. Unatoč ispitivanjima na glodavcima, kod kojih se pokazalo da se tiotropijum bromid izlučuje u mlijeko samo u malim količinama, primjena Spiriva Respimata se ne preporučuje tokom razdoblja dojenja. Tiotropijum 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 tiotropijuma na plodnost nisu dostupni. Nekliničko ispitivanje s tiotropijem nije ukazalo na štetne učinke na plodnost (vidi dio 5.3)

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Pojava omaglice ili zamućenog vida može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Mnoge od navedenih nuspojava mogu se pripisati antiholinergičkim svojstvima tiotropijum bromida.

##### Tablični popis nuspojava

Učestalost niže navedenih nuspojava temelji se na gruboj procjeni stopa incidencije nuspojava (tj. događaja koje ispitivači pripisuju tiotropijumu) zabilježenih u grupi bolesnika na tiotropijumu dobivenih iz 7 placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja u HOPB-u (3 282 bolesnika) i 12 placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja na odraslim i pedijatrijskim bolesnicima u astmi (1 930 bolesnika) u trajanju od četiri sedmice do jedne godine.

Učestalost je definirana uz upotrebu 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 sistema / Preporučeni MedDRA-naziv	Učestalost HOPB	Učestalost Astma
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		
Dehidracija	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji živčanog sistema</u>		
Omaglica	Manje često	Manje često
Glavobolja	Manje često	Manje često
Nesanica	Rijetko	Manje često
<u>Poremećaji oka</u>		
Glaukom	Rijetko	Nepoznato
Povišen intraokularni pritisak	Rijetko	Nepoznato

Zamućen vid	Rijetko	Nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>		
Fibrilacija atriya	Rijetko	Nepoznato
Palpitacije	Rijetko	Manje često
Supraventrikularna tahikardija	Rijetko	Nepoznato
Tahikardija	Rijetko	Nepoznato
<u>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</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 sistema</u>		
Suhoća usta	Često	Manje često
Konstipacija	Manje često	Rijetko
Oralna 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 sistema, poremećaji imunološkog sistema</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 i trenutne reakcije)	Nepoznato	Rijetko
Anafilaktička reakcija	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</u>		
Oticanje zglobova	Nepoznato	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</u>		
Retencija mokraće	Manje često	Nepoznato
Disurija	Manje često	Nepoznato
Infekcija mokraćnog sistema	Rijetko	Rijetko

#### Opis odabranih nuspojava

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u HOPB-u, često primijećene nuspojave bile su antiholinergičke nuspojave, kao što je suhoća usta koja se pojavila kod oko 2,9 % bolesnika. U astmi incidencija suhoće usta bila je 0,83%.

U 7 kliničkih ispitivanja u HOPB-u zbog suhoće usta 3 od 3 282 bolesnika liječenih tiotropijumom 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 antiholinergičkim 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 sedmica do 1 godine. Učestalost, tip i težina nuspojava u pedijatrijskoj populaciji su slični kao u odraslih osoba.

#### Druge posebne skupine bolesnika

Postoji mogućnost povećanja antiholinergičkih učinaka sa starenjem.

#### Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijeka

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu nuspojave lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9 Predoziranje**

Visoke doze tiotropijum bromida mogu uzrokovati pojavu antiholinergičkih znakova i simptoma.

Međutim, nakon jednokratne inhalacijske doze od najviše 340 mikrograma tiotropij bromida kod zdravih dobrovoljaca nisu zabilježene sistemske antiholinergičke nuspojave. Nadalje, nakon 14-dnevnog doziranja do najviše 40 mikrograma tiotropijuma u obliku rastvora za inhalaciju kod 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: Ostali lijekovi za liječenje opstruktivnih plućnih bolesti, inhalacioni; antiholinergici

ATC kod: R03B B04

#### Mehanizam djelovanja

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

Disocijacija tiotropijuma naročito od  $M_3$ -receptora je vrlo spora, što ukazuje na značajno duži poluživot disocijacije u odnosu na ipratropij.

#### Farmakodinamički efekti

Disocijacija tiotropijuma naročito od  $M_3$ -receptora je vrlo spora, što ukazuje na značajno duže poluvrijeme disocijacije u odnosu na ipratropij. Disocijacija od  $M_2$ -receptora je brža nego disocijacija

od podtipa M<sub>3</sub> što, u funkcionalnim *in vitro* ispitivanjima, upućuje (kinetički kontrolirano) na veću selektivnost za M<sub>3</sub>- nego za M<sub>2</sub>-receptore. Snažno djelovanje, vrlo spora disocijacija i topička inhalacijska selektivnost klinički se očituju kao značajna i dugotrajna bronhodilatacija u bolesnika s HOPB-om i astmom.

#### Klinička djelotvornosti i sigurnost u HOPB-u

Klinički razvojni program faze III uključivao je dva 1-godišnja, dva 12-sedmičnih i dva 4-sedmična randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja na 2901 bolesnika s HOPB-om (1038 su primali 5 µg doze tiotropijuma). Jednogodišnji program sastojao se od dva placebom kontrolirana ispitivanja. Oba 12-sedmična 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 dispejne i kvalitete života povezane s zdravljem te učinak na egzacerbacije.

#### Placebom kontrolirana ispitivanja

##### Plućna funkcija

Tiotropijum u obliku rastvora za inhalaciju, 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 održavano je 24 sata u stanju 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 u roku jedne sedmice.

Spiriva Respimat značajno poboljšava jutarnji i večernji PEFR (vršni ekspiratorni protok) mjenen pomoću bolesnikovih svakodnevnih zabilješki u usporedbi s placebom (PEFR prosječno poboljšanje: prosječno poboljšanje svakodnevno 22 l/min; 95% CI: 18 do 26 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 oslobađanje od akutnih simptoma u usporedbi s placebom (prosječno smanjenje u primjeni bronhodilatatora za oslobađanje od akutnih simptoma 0,66 slučajeva dnevno, 95% CI: 0,51 do 0,81 slučajeva dnevno, p<0,0001).

Učinci bronhodilatacije Spiriva Respimata održani su tokom jednogodišnje primjene bez dokaza o toleranciji.

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

##### Dispneja

Spiriva Respimat značajno je poboljšala dispneju (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 održavano tokom 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 HOPB-a

U trima jednogodišnjim, randomiziranim, dvostruko-slijepim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, liječenje Spiriva Respimatom rezultiralo je značajnim smanjenjem rizika od egzacerbacija HOPB-a u usporedbi s placebom. Egzacerbacije HOPB-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 HOPB-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 antiholinergika i beta-agonista dugog djelovanja bila je dozvoljena istodobna primjena svih respiratornih lijekova tj. beta-agonista brzog djelovanja, inhalacijskih

koritkosteroida i ksantina. Beta-agonisti dugog djelovanja bili su dozvoljeni kao dodatna terapija u ispitivanju o egzacerbacijama.

Tabela 1: Statistička analiza egzacerbacija HOPB-a i egzacerbacija HOPB-a koje su dovele do hospitalizacije kod bolesnika s umjerenim do vrlo teškim HOPB-om

Ispitivanje (N <sub>Spiriva</sub> N <sub>placebo</sub> )	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 HOPB-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 HOPB-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 ispitivanje egzacerbacijama faza IIIb (1939,1953)	Dani do prve egzacerbacije HOPB-a	169 <sup>a</sup>	119 <sup>a</sup>	31 (23 do 37) <sup>b</sup>	<0,0001 <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 HOPB-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>c</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 HOPB-a/egzacerbaciju HOPB-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 tiotropijuma 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 HOPB-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 HOPB-a u brojčanom smislu je bilo slično tokom 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 HOPB-a bio je 756 dana za Spiriva Respimat i 719 dana za Spiriva HandiHaler.

Bronhodilatacijski učinak Spiriva Respimata održan je tokom 120 sedmica 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 (tiotropijum / 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, placebom kontrolirana ispitivanja na ukupno 907 astmatičnih bolesnika (453 primaju Spiriva Respimat) na kombinaciji ICS-a ( $\geq 800 \mu\text{g}$  budesonida/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 ( $\geq 800 \mu\text{g}$  budesonida 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 sedmice, 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 placebom, bilo je održano 24 sata.

U ispitivanjima *PrimoTina-asthma*, liječenje bolesnika koji su bili simptomatični (N=453) kombinacijom ICS plus LABA i tiotropijuma 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).

Tabela 2: Egzacerbacije kod bolesnika koji ostaju simptomatični usprkos liječenju kombinacijom ICS ( $\geq 800 \mu\text{g}$  budesonida 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	0,530	0,663	20 <sup>d</sup>	0,0458

teških egzacerbacija astme / bolesnik-godina				(0,36)	
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> ≥ 800 µg budesonida 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

#### HOPB

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Spiriva Respimat u svim podskupinama pedijatrijske populacije u HOPB-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-sedmičnom ispitivanju PensieTinA-asthma ukupno je bilo uključeno 392 bolesnika (130 je primalo 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 budesonida/dan ili ekvivalentno tome; srednja doza ICS-a kao 400 - 800 µg budesonida/dan ili ekvivalentno tome. Nadalje, bolesnici u dobi 12 - 14 godina su mogli primiti ICS dozu > 400 µg budesonida/dan ili ekvivalentno tome i najmanje jedan kontrolni lijek ili ≥ 200 µg budesonida/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 sedmica, prosječna poboljšanja u maksimalnom i minimalnom FEV<sub>1</sub> su bila 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 sedmica, 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-sedmičnom 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 budesonida/dan ili ekvivalentno tome, srednja doza kao 200 - 400 µg budesonida/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 sedmica, prosječna poboljšanja maksimalnog i minimalnog FEV<sub>1</sub> su bila 0,139 litara (95% CI: 0,075 do 0,203 litra, p<0,0001) i 0,087 litara (95% CI: 0,019 do 0,154 litre, 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 budesonida/dan ili ekvivalentno tome za bolesnike u dobi 12 - 14 godina ili 400 - 800 µg budesonida/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 budesonida/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-sedmično randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje faze II/III (NinoTinA-asthma) je provedeno na ukupno 101 djetetu (31 je primalo 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 tabeli 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.

Tabela 3: Učestalost bolesnika s nuspojavama prijavljena za ≥ 5 bolesnika u ispitivanju NinoTinA-asthma (djeca u dobi 1 do 5 godina)

	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-ina termin 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 (tiotropijum 5 µg: 469 bolesnika) u odnosu na placebo (315 bolesnika) u 12-sedmičnim 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 antiholinergika.

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

Tabela 4: Prilagođena prosječna razlika od placeba za apsolutne promjene od početne vrijednosti nakon 12 sedmica

	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)
	prosjeak (95% CI)	p- vrijedn ost	prosjeak (95% CI)	p- vrijedn ost	prosjeak (95% CI)	prosjeak (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 tiotropijuma (vidjeti 4.8). Najčešće primijećeni štetni događaji koji su se smatrali povezanima tokom 12 sedmica 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 brojučano su se povećali, iako ne statistički značajno, uz tiotropijum, posebice kod bolesnika ≤11 godina starosti.

Tabela 5: Postotak bolesnika s AE-ima od posebnog interesa u cističnoj fibrozi prema dobnim skupinama za više od 12 sedmica 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 sistema	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 sistema" 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) Opšti uvod

Tiotropij bromid je nekiralni kvarterni amonijev spoj slabo topljiv u vodi. Tiotropijum bromid je dostupan kao rastvor za inhalaciju koja se primjenjuje putem Respimat inhalatora. Otprilike 40% inhalirane doze deponira se u plućima, ciljanom organu, a preostala količina se deponira u probavnom sistemu. 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 rastvora od strane mladih zdravih dobrovoljaca, podaci o urinarnoj ekskreciji ukazuju da oko 33% inhalirane doze dolazi u sistemsku cirkulaciju. Apsolutna bioraspoloživost oralnih rastvora tiotropijum bromida je 2-3%. Ne očekuje se da će hrana imati utjecaj na apsorpciju ovog kvaternog amonijevog spoja.

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

Pri stanju ravnoteže, kod bolesnika s HOPB-om postignute su vršne razine tiotropijuma u plazmi od 10,5 pg/ml, a rapidno su se smanjivale u multikompartmentnoj varijanti. Najniže koncentracije u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže bile su 1,60 pg/ml.

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

Sistemska izloženost tiotropijumu nakon inhalacije tiotropijuma pomoću Respimat inhalatora bila je slična izloženosti tiotropijumu 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 nego koncentracije u plazmi. Ispitivanja na štakorima pokazuju da tiotropijum bromid praktički ne prolazi kroz krvno moždanu barijeru.

**Biotransformacija:** Stepent biotransformacije je mali. To potvrđuje nalaz da se 74 % intravenski primijenjene doze kod zdravih mladih dobrovoljaca izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Ester tiotropijum bromida neenzimski se cijepa u alkoholni (N-metilskopin) i kiselinski dio (ditienilglikolna kiselina) koji nemaju efekta 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 prekinut inhibitorima CYP2D6 (i 3A4), kinidinom, ketokonazolom i gestodenom. Stoga CYP 2D6 i 3A4 sudjeluju u metaboličkim procesima koji su odgovorni za izlučivanje manjeg dijela doze lijeka. Tiotropijev bromid,

čak pri koncentracijama višim od terapijskih, ne inhibira CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A u jetrenim mikrosomima u ljudi.

*Eliminacija:* Nakon primjene putem inhalacije efektivno poluvrijeme eliminacije tiotropijuma varira između 27 i 45 h kod zdravih dobrovoljaca i bolesnika s HOPB-om. Efektivno poluvrijeme eliminacije bilo je 34 sata kod bolesnika s astmom. Nakon intravenske primjene kod zdravih mladih dobrovoljaca ukupni je klirens 880 ml/min. Nakon intravenske primjene tiotropijum se uglavnom izlučuje nepromijenjen u mokraći (74 %).

Nakon inhalacije rastvora od strane bolesnika s HOPB-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 rastvora 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.

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

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

*Linearnost / Nelinearnost:* U terapijskoj širini farmakokinetika tiotropijuma je linearna, bez obzira na formulaciju.

### c) Posebne populacije

*Stariji bolesnici:* Kao kod svih lijekova koji se uglavnom izlučuju putem bubrega, bubrežni klirens tiotropijuma opada sa starenjem (od 347 ml/min kod bolesnika s HOPB-om mladih od 65 godina do 275 ml/min kod bolesnika s HOPB-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 tiotropijumu prema dobi kod bolesnika s astmom.

*Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega:* Nakon jednokratnih dnevnih primjena tiotropija inhalacijskim putem do postizanja stanja dinamičke ravnoteže u bolesnika s HOPB-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.).

Kod bolesnika s HOPB-om koji imaju umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega (klinrens kreatinina < 50 ml/min) koncentracije tiotropijuma u plazmi nakon intravenske primjene jedne doze rezultirale su dvostruko višom ukupnom izloženošću (82 %-tno povećanje  $AUC_{0-4h}$  i 52 % viši  $C_{max}$ ), u usporedbi s HOPB bolesnicima s urednom funkcijom bubrega, što je potvrđeno plazmatskim koncentracijama nakon inhalacije suhog praška. Kod astmatičara s blagim oštećenjem funkcije bubrega ( $CL_{CR}$  50-80 ml/min) inhalirani tiotropijum nije rezultirao značajnim povećanjima izloženosti u usporedbi s bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom.

*Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre:* Ne očekuje se da jetrena insuficijencija ima značajniji utjecaj na farmakokinetiku tiotropijuma. Tiotropijum se većinom izlučuje putem bubrega (74 % kod zdravih mladih dobrovoljaca), a metabolizira se neenzimskim cijepanjem estera u farmakološki neaktivne metabolite.

*Japanski bolesnici s HOPB-om:* U usporedbi unakrsnog ispitivanja, prosječne vršne koncentracije tiotropijuma 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 HOPB-a nakon inhalacijske doze tiotropijuma, 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.

### *Pedijatrijski bolesnici:*

#### **Astma**

Maksimalna i ukupna ( $AUC$  i urinarna ekskrecija) izloženost tiotropijumu je usporediva između bolesnika s astmom u dobi 6 - 11 godina, 12 - 17 godina i  $\geq 18$  godina. Na osnovi urinarne ekskrecije, ukupna izloženost tiotropijumu 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.

#### HOPB

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

#### Cistična fibroza

Nakon inhalacije 5 µg tiotropijuma, razina tiotropijuma u plazmi u bolesnika s CF-om ≥ 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 tiotropijumu bila je povezana s tjelesnom težinom kod 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 antiholinergičkim svojstvima tiotropijum bromida. Tipični simptomi zabilježeni kod životinja bili su smanjen unos hrane, usporen porast tjelesne težine, suhoća usta i nosa, reducirana lakrimacija i salivacija, midrijaza i ubrzana srčana frekvencija. Ostali relevantni efekti zabilježeni u studijama toksičnosti ponovljenih doza su: blaga nadraženost dišnog sistema 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 tok trudnoće, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj zabilježeni su samo nakon primjene doza toksičnih za ženku. Tiotropijum 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 (nadraženost) i urogenitalne (prostatitis) promjene te toksični učinci na reproduktivne procese zabilježeni su samo pri lokalnim i sistemskim dozama koje su bile više nego peterostruko veće od terapijskih. U ispitivanjima genotoksičnosti i kancerogenosti nisu otkrivene posebne opasnosti za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

benzalkonijev hlorid  
dinatrijev edetat  
pročišćena voda  
hloridna kiselina 3,6 % (za prilagodbu pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ne postoje

### **6.3 Rok trajanja**

3 godine  
Rok trajanja nakon otvaranja: 3 mjeseca

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

Ne zamrzavati.  
Čuvati na temperaturi do 25°C.

#### **6.5 Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja**

Vrsta i materijal posude koji je u dodiru s lijekom:  
Rastvor napunjena u polietilenski/polipropilenski uložak s polipropilenskim zatvaračem s integriranim silikonski zapečaćenim obručom. Uložak je spremljen u aluminijski cilindar.

Uložak sadržava 4 ml rastvora za inhalaciju.

Veličine pakovanja i priložena oprema:  
Jednstruko pakovanje: 1 Respimat inhalator i 1 uložak, dostatan za 60 potisaka (30 terapijskih doza)

#### **6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Svaki neupotrebljeni proizvod ili otpadni materijal odlaže se u skladu s lokalnim zahtjevima.

#### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

### **7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Boehringer Ingelheim BH d.o.o.  
Grbavička 4, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

#### **Proizvođač (administrativno sjedište)**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co.KG  
Dr.Boehringer Gasse 5-11, Beč, Austrija

#### **Proizvođač gotovog lijeka**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG  
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Njemačka

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
c/ Prat de la Riba, 50,  
08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)  
Španjolska

### **8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET**

Spiriva Respimat 2,5 mikrograma po potisku, rastvor za inhalaciju, 60 potisaka (30 terapijskih doza) :  
04-07.3-2-6261/20 od 05.05.2021

### **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

28.11.2023.godine