

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spiriva Respimat 2,5 mikrogramu roztok k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Podaná dávka je 2,5 mikrogramu tiotropia na 1 vstřík (2 vstříky tvoří 1 léčivou dávku) a odpovídá 3,124 mikrogramům monohydrátu tiotropium-bromidu.

Podaná dávka je dávka, která po průchodu náustkem je pacientovi k dispozici.

Pomocná látka se známým účinkem: Tento léčivý přípravek obsahuje 0,0011 mg benzalkonium-chloridu v jednom vstříku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci

Čirý bezbarvý roztok k inhalaci

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

CHOPN

Přípravek Spiriva Respimat je indikován k udržovací bronchodilatační léčbě ke zmírnění příznaků u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

Astma

Přípravek Spiriva Respimat je indikován jako přídatná udržovací bronchodilatační léčba u pacientů ve věku 6 let a starších trpících těžkým astmatem, kteří v posledním roce zaznamenali jednu nebo více těžkých exacerbací astmatu (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčivý přípravek je určen pouze k inhalaci. Náplň lze vložit a použít pouze s inhalátorem Respimat (viz 4.2).

Jednu léčivou dávku tvoří dva vstříky z inhalátoru Respimat.

Doporučená dávka přípravku pro dospělé je 5 mikrogramů tiotropia podaná dvěma vstříky z inhalátoru Respimat jednou denně, ve stejnou denní dobu.

Doporučená dávka nesmí být překročena.

Při léčbě astmatu se plný přínos léčby projeví až po několika dávkách léčivého přípravku. U dospělých pacientů trpících těžkým astmatem se tiotropium přidává ke stávající léčbě inhalačními kortikosteroidy (≥ 800 μg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu) spolu s alespoň jedním dalším lékem určeným ke kontrole astmatu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti mohou užívat tiotropium-bromid v doporučených dávkách.

Pacienti s poruchou funkce ledvin mohou užívat tiotropium-bromid v doporučených dávkách.

Dávkování u pacientů se středně těžkým až těžkým postižením renálních funkcí (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min) viz 4.4 a 5.2.

Pacienti s poruchou jaterních funkcí mohou užívat tiotropium-bromid v doporučených dávkách (viz 5.2).

Pediatrická populace

Astma

Doporučená dávka pro pacienty ve věku 6 až 17 let je 5 mikrogramů tiotropia, podaných ve formě dvou vstříků z inhalátoru Respimat jednou denně ve stejnou denní dobu.

U dospívajících (12 - 17 let) trpících těžkým astmatem má být tiotropium podáváno jako přídatný lék ke stávající léčbě inhalačními kortikosteroidy ($> 800 - 1600$ μg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu) spolu s alespoň jedním dalším lékem určeným ke kontrole astmatu, nebo jako přídatný lék ke stávající léčbě inhalačními kortikosteroidy ($400 - 800$ μg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu) spolu s dvěma dalšími léky určenými ke kontrole astmatu.

U dětí (6 - 11 let) trpících těžkým astmatem má být tiotropium podáváno jako přídatný lék ke stávající léčbě inhalačními kortikosteroidy (> 400 μg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu) spolu s alespoň jedním dalším lékem určeným ke kontrole astmatu, nebo jako přídatný lék ke stávající léčbě inhalačními kortikosteroidy ($200 - 400$ μg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu) spolu s dvěma dalšími léky určenými ke kontrole astmatu.

Bezpečnost a účinnost přípravku Spiriva Respimat u dětí ve věku 6 - 17 let trpících středně těžkým astmatem nebyla stanovena. Bezpečnost a účinnost přípravku Spiriva Respimat u dětí mladších než 6 let nebyla stanovena. Údaje dostupné v současné době jsou popsány v bodě 5.1 a 5.2, ale nelze z nich učinit žádná doporučení pro dávkování.

CHOPN

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Spiriva Respimat u dětí a dospívajících do 18 let věku.

Cystická fibróza

Účinnost a bezpečnost přípravku Spiriva Respimat nebyla stanovena (viz body 4.4 a 5.1).

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro inhalační podání. Náplň lze vložit a používat pouze v inhalátoru Respimat pro opakované použití. Respimat je inhalátor, který vytváří sprej k inhalaci. Je určen pro použití samotným pacientem a pro vícenásobné podání dávek z jedné náplně. V inhalátoru Respimat pro opakované použití lze náplň vyměnit a použít jej až na 6 náplní.

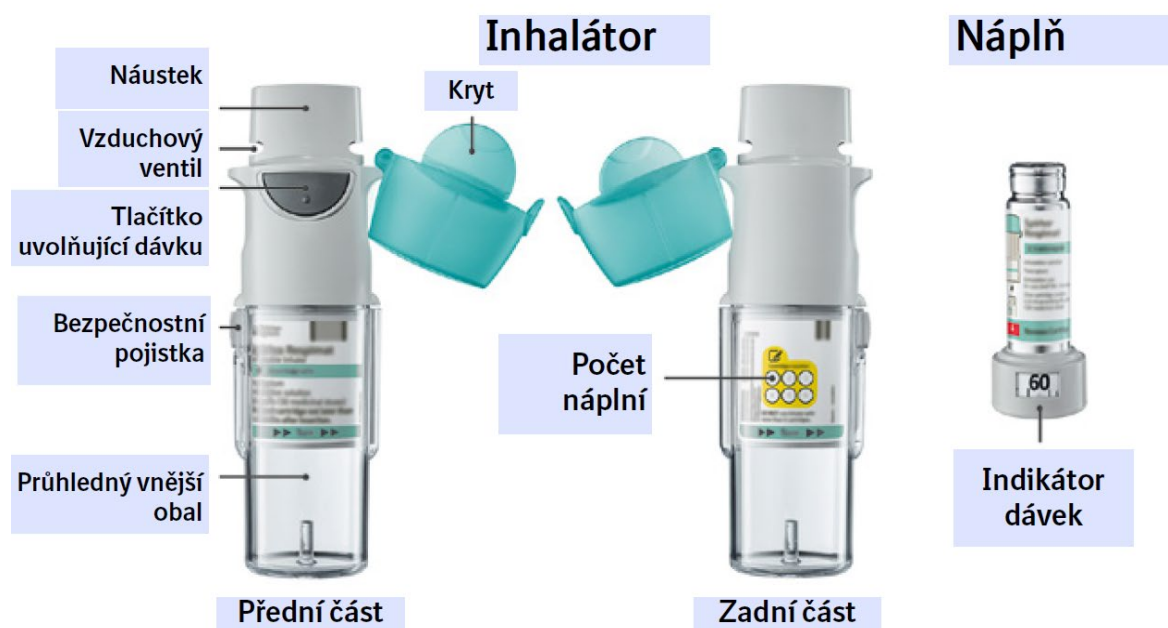
Pacienti se mají seznámit s tímto návodem k použití před tím, než začnou inhalátor pro opakované použití přípravku Spiriva Respimat používat.

K zajištění správného podání léčivého přípravku musí být pacientovi ukázáno, jak správně používat inhalátor, lékařem nebo jiným specialistou.

Návod k použití inhalátoru Respimat pro opakované použití

Děti mají používat přípravek Spiriva Respimat za pomoci dospělé osoby.

Pacient bude inhalátor používat pouze JEDNOU DENNĚ. Při každém použití se provedou DVA VSTŘIKY.



- Pokud inhalátor Spiriva Respimat nebyl používán déle než 7 dní, provede se jeden vstřík s inhalátorem otočeným náustkem směrem k zemi.
- Pokud inhalátor Spiriva Respimat nebyl používán déle než 21 dnů, opakují se kroky 4 až 6 v bodě „Příprava inhalátoru k použití“, dokud se neobjeví zřetelný obláček. Pak se znovu třikrát opakují kroky 4 až 6.

Jak pečovat o inhalátor pro opakované použití Respimat

Očištění náustku včetně jeho vnitřní kovové součásti provádějte pouze vlhkou látkou nebo papírovým kapesníkem, a to nejméně jedenkrát týdně.

Funkci inhalátoru pro opakované použití Respimat neovlivňují žádné menší změny barvy náustku. V případě potřeby otřete vnější část inhalátoru pro opakované použití Respimat vlhkým hadříkem.

Kdy je nutné inhalátor vyměnit

Pokud pacient v inhalátoru použil již 6 náplní, pacient obdrží nový inhalátor, který je součástí balení přípravku Spiriva Respimat.



Příprava inhalátoru k použití

<p>1. Sejměte průhledný vnější obal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kryt zůstává uzavřen. • Stiskněte bezpečnostní pojistku a současně druhou rukou stáhněte průhledný vnější obal směrem dolů. 	
<p>2. Vložte náplň</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zasuňte náplň do inhalátoru. • Náplň je nutno zasunovat silně tlakem proti pevnému povrchu až zacvakne na své místo. 	
<p>3. Zaznamenejte počet použitých náplní a vraťte průhledný vnější obal zpět</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaškrtněte políčko na štítku inhalátoru pro kontrolu počtu již použitých náplní. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Vraťte průhledný vnější obal na své místo, až zacvakne. 	
<p>4. Otočte průhledný vnější obal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kryt zůstává uzavřen. • Otáčejte průhledným vnějším obalem ve směru šipek na štítku, dokud se neozve cvaknutí (půl otáčky). 	
<p>5. Otevřete kryt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otevřete kryt tak, aby plně odskočil. 	
<p>6. Stiskněte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Namiřte inhalátor směrem k zemi. • Stiskněte tlačítko uvolňující dávku. • Uzavřete kryt. • Opakujte kroky 4-6, dokud se neobjeví zřetelný obláček. • Jakmile se objeví zřetelný obláček, opakujte kroky 4-6 ještě třikrát. <p>Inhalátor je nyní připraven k použití pro 60 vstříků (30 léčivých dávek).</p>	

Denní používání inhalátoru

<p>OTÁČEJTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kryt zůstává uzavřen. 	
--	--

<ul style="list-style-type: none"> • OTÁČEJTE průhledným vnějším obalem ve směru šipek na štítku, dokud se neozve cvaknutí (půl otáčky). 	
<p>OTEVŘETE</p> <ul style="list-style-type: none"> • OTEVŘETE kryt tak, aby plně odskočil. 	
<p>STISKNĚTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomalu a plně vydechněte. • Sevřete rty těsně kolem konce náustku, aniž byste jimi překryl(a) vzduchový ventil. Nasměrujte inhalátor směrem k zadní vnitřní části krku. • Během pomalého a hlubokého nádechu ústy STISKNĚTE prstem tlačítko uvolňující dávku a pokračujte v pomalém nádechu tak dlouho, jak je to pro Vás možné. • Zadržte dech na 10 sekund nebo na tak dlouho, jak je to pro Vás možné. • Opakujte kroky „OTÁČEJTE“, „OTEVŘETE“, „STISKNĚTE“ celkem pro 2 vstříky. • Přiklopte kryt, dokud nebudete potřebovat inhalátor znovu použít. 	

Kdy je nutné náplň Spiriva Respimat vyměnit

Indikátor dávek ukazuje, na kolik vstříků vystačí zbytek náplně v inhalátoru.



Zbývá 60 vstříků.



Zbývá méně než 10 vstříků. Je třeba obdržet novou náplň.



Náplň je zcela spotřebována. Otočte průhledným vnějším obalem inhalátoru, tím ji uvolníte. Inhalátor je nyní v uzamčené poloze. Vyjměte spotřebovanou náplň z inhalátoru a poté vložte náplň novou, až zacvakne na své místo (viz krok 2). Nová náplň bude vyčnívat trochu více než náplň předchozí (pokračujte bodem 3). Nezapomeňte vrátit zpět průhledný vnější obal, tím se inhalátor uvolní.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na tiotropium-bromid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na atropin nebo jeho deriváty, např. ipratropium nebo oxitropium.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pomocné látky

Benzalkonium-chlorid může způsobit sípání nebo dýchací obtíže. Zvýšené riziko těchto nežádoucích účinků je u pacientů s astmatem.

Tiotropium-bromid, bronchodilatans podávané jednou denně k udržovací léčbě, nelze použít jako zahajovací léčbu akutních záchvatů bronchospasmu nebo k úlevě od akutních příznaků. V případě akutního záchvatu je třeba použít rychle účinkující beta₂-agonisty.

Přípravek Spiriva Respimat nemá být u pacientů s astmatem používán jako monoterapie. Astmatictí pacienti musí být poučeni o nutnosti pokračovat bez změny v protizánětlivé léčbě inhalačními kortikosteroidy i po zahájení léčby přípravkem Spiriva Respimat, a to i v případě, že se jejich příznaky zlepšují.

Po podání tiotropium-bromidu, roztoku k inhalaci, se mohou vyskytnout časně alergické reakce.

Vzhledem k anticholinergním vlastnostem je tiotropium-bromid nutno podávat s opatrností u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty nebo obstrukcí hrdla močového měchýře.

Inhalačně podávané léky mohou vyvolat bronchospasmus způsobený inhalací.

Tiotropium je nutno podávat s opatrností pacientům s nedávno prodělaným infarktem myokardu (před méně než 6 měsíci); u jakékoliv nestabilní nebo život ohrožující srdeční arytmie nebo srdeční arytmie vyžadující intervenci nebo změnu farmakoterapie v průběhu posledního roku; při hospitalizaci pro srdeční selhání (NYHA třídy III nebo IV) během posledního roku. Tito pacienti byli vyloučeni z klinických studií a na tyto stavy může mít vliv anticholinergní mechanismus účinku.

Vzhledem k tomu, že u pacientů se středně těžkým až těžkým postižením renálních funkcí (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min) dochází ke zvyšování plazmatické koncentrace, může být tiotropium-bromid těmto pacientům podáván jen v případech, kdy očekávaný přínos léčby převyšuje její potenciální

rizika. S léčbou pacientů s těžkým postižením renálních funkcí nejsou dlouhodobé zkušenosti (viz 5.2).

Pacienti musí být upozorněni, aby jim sprej nevnikli při aplikaci do očí. Musí být poučeni o tom, že by mohlo dojít k vyvolání nebo ke zhoršení glaukomu s úzkým úhlem, bolestem očí nebo očním obtížím, přechodnému rozmazanému vidění, vizuálnímu haló nebo duhovému vidění spojenému se zarudnutím očí v důsledku překrvení spojivky a otoku rohovky. Pokud se některé z kombinací těchto očních příznaků objeví, musí pacienti užívání tiotropium-bromidu ukončit a ihned vyhledat pomoc lékaře.

Sucho v ústech, které se vyskytuje při léčbě anticholinergiky, může být při dlouhodobé expozici spojeno se zubním kazem.

Tiotropium-bromid nesmí být užíván častěji než jednou denně (viz 4.9).

Přípravek Spiriva Respimat se nedoporučuje u pacientů s cystickou fibrózou (CF). Pokud je přípravek Spiriva Respimat používán pacienty s cystickou fibrózou, může dojít ke zhoršení projevů a symptomů cystické fibrózy (například závažné nežádoucí účinky, plicní exacerbace, infekce dýchacího traktu).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ačkoliv nebyly prováděny oficiální studie zabývající se lékovými interakcemi, byl tiotropium-bromid podáván současně s jinými léky obvykle užívanými při léčbě CHOPN a astmatu, včetně beta2-agonistů, methylxantinů, perorálních a inhalačních kortikosteroidů, antihistaminik, mukolytik, modifikátorů leukotrienů, kromonů a léčby pomocí anti-IgE a to bez vzniku klinických projevů lékových interakcí.

Nebylo zjištěno, že podávání dlouhodobě působících beta-agonistů nebo inhalačních kortikosteroidů mění míru expozice tiotropia.

Současné podávání tiotropium-bromidu s jinými léky obsahujícími anticholinergika nebylo zkoumáno, a proto se nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existuje velmi omezené množství údajů o použití tiotropia u těhotných žen. Studie provedené u zvířat nenaznačují přímé nebo nepřímé zdraví škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu při klinicky významných dávkách (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se upřednostňuje nepodávat přípravek Spiriva Respimat během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je tiotropium-bromid vylučován do lidského mateřského mléka. Navzdory studiím prováděným na hlodavcích, které prokázaly, že k vylučování tiotropium-bromidu do mateřského mléka dochází jen ve velmi malém množství, není používání přípravku Spiriva Respimat v průběhu kojení doporučeno. Tiotropium-bromid je dlouhodobě působící látka. Při rozhodování, zda pokračovat/ukončit kojení nebo pokračovat/ukončit léčbu přípravkem Spiriva Respimat, je třeba brát v úvahu prospěch kojení pro dítě vzhledem k prospěchu léčby přípravkem Spiriva Respimat pro matku.

Fertilita

Klinické údaje týkající se plodnosti nejsou pro tiotropium k dispozici. Neklinické studie s tiotropiem neprokázaly žádné známky nežádoucích účinků na plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Výskyt závratí nebo rozmazaného vidění může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mnoho z uvedených nežádoucích účinků může být připsáno anticholinergním účinkům tiotropium-bromidu.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Frekvence přiřazené níže uvedeným nežádoucím účinkům vycházejí z hrubé incidence nežádoucích účinků (tj. příhody přisouzené účinkům tiotropia) ve skupině léčené tiotropiem ze 7 placebem kontrolovaných klinických studií u pacientů s CHOPN (3282 pacientů) a 12 placebem kontrolovaných klinických studií u dospělých a pediatrických pacientů s astmatem (1930 pacientů). Doba léčby se pohybovala od 4 týdnů do 1 roku.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence CHOPN	Frekvence Astma
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>		
Dehydratace	Není známo	Není známo
<u>Poruchy nervového systému</u>		
Závratě	Méně časté	Méně časté
Bolesti hlavy	Méně časté	Méně časté
Nespavost	Vzácné	Méně časté
<u>Poruchy oka</u>		
Glaukom	Vzácné	Není známo
Zvýšený nitrooční tlak	Vzácné	Není známo
Rozmazané vidění	Vzácné	Není známo
<u>Srdeční poruchy</u>		
Fibrilace síní	Vzácné	Není známo
Palpitace	Vzácné	Méně časté
Supraventrikulární tachykardie	Vzácné	Není známo
Tachykardie	Vzácné	Není známo

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence CHOPN	Frekvence Astma
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>		
Kašel	Méně časté	Méně časté
Faryngitida	Méně časté	Méně časté
Dysfonie	Méně časté	Méně časté
Epistaxe	Vzácné	Vzácné
Bronchospasmus	Vzácné	Méně časté
Laryngitida	Vzácné	Není známo
Zánět dutin	Není známo	Není známo
<u>Gastrointestinální poruchy</u>		
Sucho v ústech	Časté	Méně časté
Zácpa	Méně časté	Vzácné
Kandidóza úst a hltanu	Méně časté	Méně časté
Dysfagie	Vzácné	Není známo
Refluxní choroba jícnu	Vzácné	Není známo
Zubní kazy	Vzácné	Není známo
Gingivitida	Vzácné	Vzácné
Glositida	Vzácné	Není známo
Stomatitida	Není známo	Vzácné
Střevní obstrukce, včetně paralytického ileu	Není známo	Není známo
Nauzea	Není známo	Není známo
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně, poruchy imunitního systému</u>		
Kožní vyrážka	Méně časté	Méně časté
Pruritus	Méně časté	Vzácné
Angioneurotický edém	Vzácné	Vzácné
Kopřivka	Vzácné	Vzácné
Kožní infekce, vředy na kůži	Vzácné	Není známo
Suchá kůže	Vzácné	Není známo
Přecitlivělost (včetně náhlých reakcí)	Není známo	Vzácné
Anafylaktická reakce	Není známo	Není známo

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence CHOPN	Frekvence Astma
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>		
Otoky kloubů	Není známo	Není známo
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>		
Retence moči	Méně časté	Není známo
Dysurie	Méně časté	Není známo
Infekce močových cest	Vzácné	Vzácné

Popis vybraných nežádoucích účinků

Často zaznamenanými nežádoucími účinky v kontrolovaných klinických studiích u pacientů s CHOPN byly anticholinergní nežádoucí účinky, jako je sucho v ústech, které se vyskytlo u přibližně 2,9 % pacientů. Suchost v ústech byla zaznamenána u 0,83 % pacientů s astmatem.

V 7 klinických studiích s CHOPN bylo sucho v ústech důvodem k přerušení léčby u 3 z 3282 pacientů (0,1%) léčených tiotropiem. V 12 klinických studiích s astmatem (u 1930 pacientů) nebyla hlášena žádná přerušení léčby z důvodu sucha v ústech.

Závažné nežádoucí účinky související s anticholinergním působením zahrnují glaukom, zácpu, střevní obstrukci včetně paralytického ileu a retenci moči.

Pediatrická populace

Bezpečnostní databáze zahrnuje 560 pediatrických pacientů (296 pacientů ve věku od 1 roku do 11 let a 264 pacientů ve věku od 12 do 17 let) z 5 placebem kontrolovaných klinických studií s dobami léčby v rozsahu 12 týdnů až jeden rok. Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků jsou v pediatrické populaci podobné jako u dospělých pacientů.

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Výskyt anticholinergních nežádoucích účinků se může zvyšovat s rostoucím věkem pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Vysoké dávky tiotropium-bromidu mohou vyvolat anticholinergní příznaky a projevy.

Nicméně po inhalaci jednotlivé dávky až 340 mikrogramů tiotropium-bromid nebyly u zdravých dobrovolníků zaznamenány žádné systémové anticholinergní nežádoucí účinky. Mimo sucha v ústech/hrdle a sucha nosní sliznice nebyly zaznamenány žádné významné nežádoucí účinky při podávání dávky až 40 µg tiotropia v roztoku k inhalaci po dobu 14 dní u zdravých jedinců s výjimkou zřetelného snížení sekrece slin od 7. dne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná inhalační léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, anticholinergika
ATC kód: R03B B04

Mechanismus účinku

Tiotropium-bromid je dlouhodobě působící specifický antagonist muskarinových receptorů. Má podobnou afinitu k jednotlivým subtypům muskarinových receptorů M₁ až M₅. V dýchacích cestách se tiotropium-bromid kompetitivně a reverzibilně váže na M₃ receptory hladké svaloviny průdušek, antagonizuje cholinergní (bronchokonstrikční) účinky acetylcholinu, což vede uvolnění hladkého svalstva průdušek. Účinek byl závislý na dávce a trval déle než 24 hodin. Tiotropium-bromid je jako dusíkaté kvartérní anticholinergikum při inhalačním podání topicky (broncho-) selektivní a vykazuje přijatelné terapeutické rozmezí předtím, než dojde k výskytu systémových anticholinergních účinků.

Farmakodynamické účinky

Disociace tiotropia zvláště z M₃ receptorů je velmi pomalá, vykazuje významně delší poločas disociace než ipratropium. Disociace z receptorů M₂ je rychlejší než z receptorů M₃, z čehož byla ve funkčních *in vitro* studiích vyvozena (za kinetické kontroly) receptorová selektivita k subtypu M₃ oproti subtypu M₂. Klinickým korelátem vysoké účinnosti, velmi pomalé receptorové disociace a topické inhalační selektivity je významná a dlouhodobá bronchodilatace u pacientů s CHOPN a astmatem.

Klinická účinnost a bezpečnost u CHOPN

Klinický vývojový program Fáze III zahrnoval dvě roční, dvě 12týdenní a dvě 4týdenní randomizované dvojité slepé studie, prováděné u 2901 pacientů s CHOPN (1038 z nich užívalo tiotropium v dávce 5 µg). Roční program se skládal ze dvou studií kontrolovaných placebem. Dvě 12týdenní studie byly kontrolovány jak aktivně (ipratropiem), tak placebem. Ve všech těchto šesti studiích byly hodnoceny plicní funkce. Vedle toho obě roční studie zahrnovaly hodnocení ukazatelů zdravotního stavu, a to dyspnoe, kvality života v souvislosti se zdravotním stavem a vliv na exacerbace.

Studie kontrolované placebem

Plicní funkce

Podání tiotropia v roztoku k inhalaci zajistilo v jedné denní dávce významné zlepšení plicních funkcí (usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu a usilovná vitální kapacita) během 30 minut po aplikaci první dávky ve srovnání s placebem (průměrné zlepšení FEV₁ ve 30. minutě 0,113 litrů, 95% interval spolehlivosti (CI):0,102-0,125 litrů, p<0,0001).

Zlepšení plicních funkcí bylo zachováno po dobu 24 hodin v rovnovážném stavu ve srovnání s placebem (průměrné zlepšení FEV₁: 0,122 litrů, 95% interval spolehlivosti (CI):0,106-0,138 litrů, p<0,0001).

Farmakodynamického rovnovážného stavu bylo dosaženo během jednoho týdne.

Přípravek Spiriva Respimat významně zlepšil ranní a večerní hodnoty PEFR (vrcholová výdechová rychlost) hodnocené v denních záznamech pacientů v porovnání s placebem (průměrné zlepšení PEFR: průměrné zlepšení ráno 22 l/min, 95%CI: 18-55 l/min, p<0,0001; večer 26 l/min, 95%CI: 23-30 l/min, p<0,0001). Podávání přípravku Spiriva Respimat vedlo ve srovnání s placebem ke sníženému užívání úlevové bronchodilatační terapie (průměrné snížení užití úlevové medikace bylo 0,66 použití během dne, 95%CI: 0,51-0,81 použití během dne, p<0,0001).

Bronchodilatační účinek přípravku Spiriva Respimat přetrval po dobu 1 roku podávání bez známek vzniku tolerance.

Dyspnoe, kvalita života ve vztahu ke zdraví, exacerbace CHOPN v dlouhodobých jednoletých studiích

Dyspnoe

Přípravek Spiriva Respimat významně zlepšil dušnost (hodnoceno pomocí indexu TDI – Transition Dyspnea Index) v porovnání s placebem (průměrné zlepšení 1,05 jednotek; 95%CI: 0,73-1,38 jednotek, $p < 0,0001$). Toto zlepšení přetrvalo po celou dobu léčby.

Kvalita života ve vztahu ke zdraví

Zlepšení celkového průměrného skóre hodnocení kvality života pacientů (za použití Respiračního dotazníku nemocnice Sv. Jiří - St. George's Respiratory Questionnaire) mezi přípravkem Spiriva Respimat a placebem bylo na konci dvou jednorozhodných studií 3,5 jednotek (95% CI: 2,1-4,9, $p < 0,0001$). Pokles o 4 jednotky je v současnosti považován za klinicky významný.

Exacerbace CHOPN

Ve třech randomizovaných dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných klinických studiích s trváním v délce jednoho roku vedla léčba přípravkem Spiriva Respimat k významnému snížení rizika exacerbací CHOPN ve srovnání s placebem. Exacerbace CHOPN byla definována jako „komplex nejméně dvou respiračních příhod/příznaků trvajících po dobu tří dnů nebo delší, které si vyžádaly změnu v léčbě (předepsání antibiotik a/nebo systémových kortikoidů a/nebo významnou změnu předepsané respirační medikace)”.

Léčba přípravkem Spiriva Respimat vedla ke snížení rizika hospitalizace z důvodu exacerbace CHOPN (významnému v přiměřeně mocné rozsáhlé studii exacerbací).

Složená analýza dvou studií fáze III a oddělená analýza dodatečné studie exacerbací je uvedena v tabulce 1. Jako souběžná léčba byla povolena veškerá respirační medikace s výjimkou anticholinergik a beta-sympatomimetik s dlouhodobým účinkem, tj. rychle působící beta-sympatomimetika, inhalační kortikoidy a xanthiny. Ve studii exacerbací byla navíc povolena beta-sympatomimetika s dlouhodobým účinkem.

Tabulka 1: Statistická analýza exacerbací CHOPN a exacerbací CHOPN s hospitalizací u pacientů se středně těžkou až velmi těžkou CHOPN

Studie (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Cíl studie	Spiriva Respimat	Placebo	Redukce rizika v % (95% CI) ^a	P
Jednoletá studie fáze III, složená analýza ^d (670, 653)	Dny do první exacerbace CHOPN	160 ^a	86 ^a	29 (16 až 40) ^b	<0,0001 ^b
	Průměrná frekvence incidence exacerbací na pacient-rok	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8 až 33) ^c	0,002 ^c
	Doba do první exacerbace CHOPN s hospitalizací			25 (-16 až 51) ^b	0,20 ^b
	Průměrná frekvence incidence exacerbací s hospitalizací na pacient-rok	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4 až 38) ^c	0,096 ^c
Jednoletá studie exacerbací fáze IIIb (1939, 1953)	Dny do první exacerbace CHOPN	169 ^a	119 ^a	31 (23 až 37) ^b	<0,0001 ^b
	Průměrná frekvence incidence exacerbací na pacient-rok	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13 až 28) ^c	<0,0001 ^c
	Doba do první exacerbace CHOPN s hospitalizací			27 (10 až 41) ^b	0,003 ^b
	Průměrná frekvence incidence exacerbací s hospitalizací na pacient-rok	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7 až 30) ^c	0,004 ^c

^a Doba do první příhody: dny s léčbou, při které 25% pacientů mělo nejméně jednu exacerbaci CHOPN/exacerbaci CHOPN s hospitalizací. *Ve studii A 25% pacientů užívajících placebo mělo exacerbaci do*

112. dne, zatímco u přípravku Spiriva Respimat mělo 25% pacientů exacerbaci do 173. dne ($p=0,09$); ve studii B 25% pacientů užívajících placebo mělo exacerbaci do 74. dne, zatímco u přípravku Spiriva Respimat mělo 25% pacientů exacerbaci do 149. dne ($p<0,0001$).

^b Poměry rizika byly stanoveny pomocí Coxova proporčního modelu rizika. Redukce rizika v procentech je 100 (1 - poměr rizika).

^c Poissonovská regrese. Redukce rizika je 100 (1 - poměr výskytu).

^d Složení bylo stanoveno při návrhu designu studií. Cíle studie exacerbací byly významně zlepšeny v individuálních analýzách dvou jednoletých studií.

Dlouhotrvající studie kontrolovaná aktivní látkou

Za účelem srovnání účinnosti a bezpečnosti přípravku Spiriva Respimat a Spiriva HandiHaler (5,711 pacientů používalo přípravek Spiriva Respimat; 5,694 pacientů používalo přípravek Spiriva HandiHaler) byla provedena dlouhodobá rozsáhlá randomizovaná dvojitě zaslepená aktivní látkou kontrolovaná studie s délkou trvání až 3 roky. Primárními cíli byly čas do první exacerbace CHOPN, čas do úmrtí ze všech příčin, a v podstudii (u 906 pacientů) byl hodnocen parametr through FEV₁ (hodnota před podáním dávky).

Čas do první exacerbace CHOPN byl v průběhu studie u přípravku Spiriva Respimat a Spiriva HandiHaler numericky srovnatelný (poměr rizik (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) 0,98 s 95% intervalem spolehlivosti 0,93 až 1,03). Medián počtu dní do první exacerbace CHOPN byl 756 dní u přípravku Spiriva Respimat a 719 dní pro Spiriva HandiHaler.

Bronchodilatační účinek přípravku Spiriva Respimat se udržel po dobu 120 týdnů a byl srovnatelný s účinkem pozorovaným u přípravku Spiriva HandiHaler. Průměrný rozdíl v parametru through FEV₁ mezi přípravkem Spiriva Respimat a přípravkem Spiriva HandiHaler byl -0,010 litru (95% interval spolehlivosti -0,038 až 0,018 litru).

V postmarketingové studii TIOSPIR srovnávající přípravky Spiriva Respimat a Spiriva HandiHaler byla mortalita ze všech příčin včetně následného sledování vitálního stavu u přípravku Spiriva Respimat a Spiriva HandiHaler srovnatelná (poměr rizik (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) 0,96, 95% interval spolehlivosti 0,84 – 1,09). Expozice léčivé látky odpovídala 13,135 a 13,050 paciento-rokům.

V placebem kontrolovaných studiích se sledováním vitálního stavu do konce zamýšlené léčebné periody vykázal přípravek Spiriva Respimat numerický nárůst mortality ze všech příčin ve srovnání s placebem (poměr frekvence (95% interval spolehlivosti) 1,33 (0,93, 1,92), s léčebnou expozicí vůči přípravku Spiriva Respimat 2574 paciento-rokům; rozdíl v mortalitě byl pozorován u pacientů se známými poruchami srdečního rytmu. Přípravek Spiriva HandiHaler vykázal 13% snížení rizika úmrtí ((poměr rizik zahrnující následné sledování vitálního stavu (tiotropium/placebo) = 0,87; 95% interval spolehlivosti 0,76 až 0,99)). Léčebná expozice vůči přípravku Spiriva HandiHaler byla 10927 paciento-rokům. Ani u podskupiny pacientů se známými poruchami srdečního rytmu ve studii s přípravkem Spiriva HandiHaler kontrolované placebem ani ve studii TIOSPIR srovnávající přípravky Spiriva HandiHaler a Spiriva Respimat nebyl zaznamenán rozdíl v riziku mortality.

Klinická účinnost a bezpečnost u astmatu

Klinický program fáze III u dospělých pacientů trpících perzistujícím astmatem zahrnoval dvě jednoleté randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie s celkem 907 pacienty s astmatem (453 užívalo přípravek Spiriva Respimat), léčených kombinací inhalačního kortikosteroidu ($\geq 800 \mu\text{g}$ budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu) spolu s LABA. Primárními sledovanými cíli studií bylo hodnocení parametru plicních funkcí a výskyt těžkých exacerbací astmatu.

Studie astmatu PrimoTinA

Ve dvou jednoročních studiích u pacientů s částečnou nebo nedostatečnou kontrolou astmatu i při udržovací léčbě přinejmenším IKS (≥ 800 μg budesonidu/den nebo ekvivalent) plus LABA, vykázal přípravek Spiriva Respimat klinicky významné zlepšení funkce plic oproti placebo, když byl podáván jako přídatná léčba k léčbě IKS/LABA.

Ve 24. týdnu bylo průměrné zlepšení hodnoty vrcholového FEV_1 0,110 litru (95% CI: 0,063 až 0,158 litru, $p < 0,0001$), minimální hodnota FEV_1 se v průměru zlepšila o 0,093 litru (95% CI: 0,050 až 0,137 litru, $p < 0,0001$). Zlepšení plicních funkcí ve srovnání s placebem se udrželo po dobu 24 hodin.

Ve studiích PrimoTinA u pacientů s částečnou nebo nedostatečnou kontrolou astmatu ($n = 453$) léčených kombinací IKS plus LABA snížila přídatná léčba tiotropiem riziko těžkých exacerbací astmatu o 21% v porovnání se skupinou pacientů léčených IKS plus LABA plus placebo ($n = 454$). Snížení rizika průměrného počtu těžkých exacerbací astmatu na pacienta a rok bylo 20%.

To bylo podpořeno 31% snížením rizika zhoršení astmatu a 24% snížením rizika průměrného počtu příhod zhoršení astmatu na pacienta a rok (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Exacerbace u pacientů s částečnou nebo nedostatečnou kontrolou astmatu léčených IKS (≥ 800 μg budesonidu/den nebo ekvivalent) plus LABA (Studie PrimoTinA)

Studie	Cíl	Spiriva Respimat, přídatná léčba u pacientů léčených alespoň IKS ^a /LABA ($n = 453$)	Placebo, přídatná léčba u pacientů léčených alespoň IKS ^a /LABA ($n = 454$)	% snížení rizika (95% CI) ^a	Hodnota p
Dvě 1-roční studie fáze III, souhrnná analýza	Počet dní do 1. těžké exacerbace astmatu	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0,0343
	Průměrný počet těžkých exacerbací astmatu/pacient-rok	0,530	0,663	20 ^d (0, 36)	0,0458
	Počet dní do 1. zhoršení astmatu	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	<0,0001
	Průměrný počet příhod zhoršení astmatu/pacient-rok	2,145	2,835	24 ^d (9, 37)	0,0031

^a ≥ 800 μg budesonidu/den nebo ekvivalent

^b Poměr rizik, interval spolehlivosti a hodnoty p byly získány pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik s léčbou coby parametrem účinnosti. Procentuální snížení rizika je $100(1 - \text{poměr rizik})$.

^c Čas do první příhody: počet dní léčby, kdy 25%/50% pacientů prodělalo nejméně jednu těžkou exacerbaci/zhoršení astmatu

^d Poměr četností byl stanoven pomocí Poissonovy regrese s logaritmem expozice (v letech) coby vyvažujícím parametrem. Procentuální snížení rizika je $100(1 - \text{poměr četností})$.

Pediatrická populace

CHOPN

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Spiriva Respimat u všech podskupin pediatrické populace v rámci diagnózy CHOPN (viz bod 4.2 pro informace o pediatrickém použití).

Astma

Všechny studie v klinickém programu fáze III u pediatrických pacientů (1 - 17 let) trpících perzistujícím astmatem byly randomizované, dvojitě zaslepené a kontrolované placebem. Všem pacientům byla ponechána základní terapie včetně léčby inhalačními kortikosteroidy.

Těžké astma

Dospívající (12 - 17 let)

Ve 12týdenní studii PensieTinA-asthma bylo zahrnuto celkem 392 pacientů (130 z nich užívalo přípravek Spiriva Respimat), u kterých byly přítomny symptomy astmatu navzdory léčbě vysokými dávkami inhalačního kortikosteroidu spolu s jedním dalším lékem určeným ke kontrole astmatu nebo navzdory léčbě střední dávkou inhalačního kortikosteroidu spolu s dvěma dalšími léky určenými ke kontrole astmatu.

Pro pacienty ve věku 12 - 17 let byla vysoká dávka inhalačního kortikosteroidu definována jako dávka > 800 - 1600 µg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu; střední dávka inhalačního kortikosteroidu jako 400 - 800 µg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu. Vedle toho mohli pacienti ve věku 12-14 let dostávat dávku inhalačního kortikosteroidu > 400 µg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu spolu s alespoň jedním dalším lékem určeným ke kontrole astmatu, nebo ≥ 200 µg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu spolu s alespoň dvěma dalšími léky určenými ke kontrole astmatu.

V této studii prokázala léčba přípravkem Spiriva Respimat zlepšení plicních funkcí oproti placebu, když byl podáván jako přídatný lék k základní léčbě, nicméně rozdíly ve vrcholové hodnotě (peak) a trough hodnotě parametru FEV₁ nebyly statisticky významné.

- Ve 12. týdnu bylo průměrné zlepšení hodnoty vrcholového FEV₁ 0,090 litru (95% CI: -0,019 až 0,198 litru, p=0,1039), minimální hodnota FEV₁ se v průměru zlepšila o 0,054 litru (95% CI: -0,061 až 0,168 litru, p=0,3605).
- Ve 12. týdnu došlo díky léčbě přípravkem Spiriva Respimat k významnému zlepšení ranní a večerní hodnoty parametru PEF (ráno 17,4 litru/min; 95% CI: 5,1 až 29,6 litru/min; večer 17,6 litru/min; 95% CI: 5,9 až 29,6 litru/min).

Děti (6 - 11 let)

Ve 12týdenní studii VivaTinA-asthma bylo zahrnuto celkem 400 pacientů (130 z nich užívalo přípravek Spiriva Respimat), u kterých byly přítomny symptomy astmatu navzdory léčbě vysokými dávkami inhalačního kortikosteroidu spolu s jedním dalším lékem určeným ke kontrole astmatu nebo navzdory léčbě střední dávkou inhalačního kortikosteroidu spolu s dvěma dalšími léky určenými ke kontrole astmatu. Vysoká dávka inhalačního kortikosteroidu byla definována jako dávka > 400 µg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu a střední dávka jako 200 – 400 µg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu.

V této studii prokázala léčba přípravkem Spiriva Respimat významné zlepšení plicních funkcí oproti placebu, když byl podáván jako přídatný lék k základní léčbě.

- Ve 12. týdnu bylo dosaženo průměrného zlepšení hodnoty vrcholového FEV₁ 0,139 litru (95% CI: 0,075 až 0,203 litru, p<0,0001) a minimální hodnota FEV₁ se v průměru zlepšila o 0,087 litru (95% CI: 0,019 až 0,154 litru, p=0,0117).

Středně těžké astma

Dospívající (12 - 17 let)

V jednoleté studii RubaTinA-asthma bylo zahrnuto celkem 397 pacientů (134 z nich užívalo přípravek Spiriva Respimat), u kterých byly přítomny symptomy astmatu navzdory léčbě středními dávkami inhalačního kortikosteroidu (200 - 800 µg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu u pacientů ve věku 12 - 14 let, nebo 400 - 800 µg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu u pacientů ve věku 15-17 let).

Léčba přípravkem Spiriva Respimat přinesla významné zlepšení plicních funkcí oproti placebo, když byl podáván jako přídatný lék k základní léčbě.

Děti (6 - 11 let)

V jednoleté studii CanoTinA-asthma bylo zahrnuto celkem 401 pacientů (135 z nich užívalo přípravek Spiriva Respimat), u kterých byly přítomny symptomy astmatu navzdory léčbě středními dávkami inhalačního kortikosteroidu (200 - 400 µg budesonidu/den nebo jeho ekvivalentu). Léčba přípravkem Spiriva Respimat přinesla významné zlepšení plicních funkcí oproti placebo, když byl podáván jako přídatný lék k základní léčbě.

Děti (1 - 5 let)

Do 12týdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie fáze II/III (NinoTinA-astma) bylo zařazeno celkem 101 dětí s astmatem (31 z nich užívalo přípravek Spiriva Respimat) při základní léčbě inhalačním kortikosteroidem. K podávání studijní medicíny byl u 98 pacientů používán inhalační nástavec Aerochamber plus Flow-Vu® s ventilem a obličejovou maskou.

Primárním cílem studie byla bezpečnost; hodnocení účinnosti mělo exploratorní charakter.

Počty a procenta pacientů, kteří hlásili nežádoucí účinek bez ohledu na souvislosti, jsou uvedeny v tabulce 3. Počet astmatických nežádoucích účinků byl nižší u přípravku Spiriva Respimat ve srovnání s placebem. Exploratorní hodnocení účinnosti nevykázalo rozdíly pro přípravek Spiriva Respimat a placebo.

Tabulka 3: Frekvence výskytu nežádoucích účinků u pacientů hlášených u ≥ 5 pacientů ve studii NinoTinA-asthma (děti ve věku 1 až 5 let)

	Placebo n (%)	Spiriva Respimat n (%)
Počet pacientů	34 (100,0)	31 (100,0)
Pacienti s jakýmkoli nežádoucím účinkem	25 (73,5)	18 (58,1)
Nazofaryngitida	5 (14,7)	2 (6,5)
Infekce horních cest dýchacích	1 (2,9)	5 (16,1)
Astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Pyrexie	6 (17,6)	3 (9,7)

*Pod termín „astma“ byly zahrnuty také pojmy nižší úrovně databáze MedDRA jako „zhoršení astmatu“ nebo „exacerbace astmatu“.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Spiriva Respimat u podskupiny pediatrické populace mladší než 1 rok (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Klinická účinnost a bezpečnost u cystické fibrózy (CF):

Klinický vývojový program u CF zahrnoval 3 multicentrické studie s 959 pacienty ve věku 5 měsíců a vyšším. Pacienti do 5 let věku používali nástavec (AeroChamber Plus®) s obličejovou maskou a byli zahrnuti pouze do hodnocení bezpečnosti. Dvě pivotní studie (studie fáze II pro stanovení dávky a konfirmační studie fáze III) srovnávaly vliv na plicní funkce (procento predikované hodnoty FEV₁ AUC_{0-4h} a FEV₁ hodnoty) přípravku Spiriva Respimat (tiotropium 5 µg; 469 pacientů) oproti placebo (315 pacientů) ve 12 týdnů trvajících randomizovaných dvojitě zaslepených periodách. Studie fáze III zahrnovala také dlouhodobou otevřenou rozšířenou studii s trváním až 12 měsíců. V těchto studiích byly jako souběžná léčba povoleny veškeré respirační medicíny kromě anticholinergik, tj. beta-agonisté s dlouhodobým účinkem, mukolytika a antibiotika.

Účinky na plicní funkce jsou uvedeny v tabulce 4. Nebylo pozorováno žádné významné zlepšení příznaků a zdravotního stavu (exacerbace hodnoceny podle Dotazníku na respirační a systémové

příznaky (Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire) a Dotazníku na kvalitu života při cystické fibróze (Cystic Fibrosis Questionnaire)).

Tabulka 4: Upravený průměrný rozdíl od placeba pro absolutní změny od výchozího stavu po 12 týdnech

	Fáze II		Fáze III			
	Všichni pacienti (n _{Spiriva} = 176, n _{placebo} = 168)		Všichni pacienti (n _{Spiriva} = 293, n _{placebo} = 147)		≤ 11 let věku (n _{Spiriva} = 95, n _{placebo} = 47)	≥ 12 let věku (n _{Spiriva} = 198, n _{placebo} = 100)
	průměr (95% CI)	hodnota p	průměr (95% CI)	hodnota p	průměr (95% CI)	průměr (95% CI)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (% predikované hodnoty) ^a <i>absolutní změny</i>	3,39 (1,67; 5,12)	< 0,001	1,64 (-0,27; 3,55)	0,092	-0,63 (-4,58; 3,32)	2,58 (0,50; 4,65)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (litry) <i>absolutní změny</i>	0,09 (0,05; 0,14)	< 0,001	0,07 (0,02; 0,12)	0,010	0,01 (-0,07; 0,08)	0,10 (0,03; 0,17)
Trough FEV ₁ (% predikované hodnoty) ^a <i>absolutní změny</i>	2,22 (0,38; 4,06)	0,018	1,40 (-0,50; 3,30)	0,150	-1,24 (-5,20; -2,71)	2,56 (0,49; 4,62)
Trough FEV ₁ (litry) <i>absolutní změny</i>	0,06 (0,01; 0,11)	0,028	0,07 (0,02; 0,12)	0,012	-0,01 (-0,08; 0,06)	0,10 (0,03; 0,17)

^a Co-primární sledování cíloví ukazatelé

Všechny nežádoucí účinky pozorované ve studiích u pacientů s CF jsou známé nežádoucí účinky tiotropia (viz bod 4.8). Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky, které byly považovány za související během 12 týdnů trvající dvojité zaslepené periody, byly kašel (4,1%) a sucho v ústech (2,8%).

Počet a procento pacientů, kteří hlásili nežádoucí účinky vyžadující zvláštní pozornost u onemocnění cystickou fibrózou bez ohledu na souvislost s tiotropiem, jsou uvedeny v tabulce 5. Počet projevů a symptomů, které se manifestují u cystické fibrózy, během terapie tiotropiem statisticky nevýznamně vzrostl, zejména u pacientů ≤ 11 let věku.

Tabulka 5: Procento pacientů s nežádoucími účinky vyžadující zvláštní pozornost u onemocnění cystickou fibrózou podle věkových skupin během 12 týdnů léčby bez ohledu na souvislost s terapií tiotropiem (souhrnná data ze studie fáze II a fáze III)

	≤ 11 let věku		≥ 12 let věku	
	n _{placebo} = 96	n _{Spiriva} = 158	n _{placebo} = 215	n _{Spiriva} = 307
Bolest břicha	7,3	7,0	5,1	6,2
Zácpa	1,0	1,9	2,3	2,6
Distální intestinální obstrukční syndrom	0,0	0,0	1,4	1,3
Infekce respiračního traktu	34,4	36,7	28,4	28,3
Zvýšené množství sputa	1,0	5,1	5,6	6,2
Exacerbace	10,4	14,6	18,6	17,9

„Syndrom distální intestinální obstrukce“ a „zvýšené množství sputa“ jsou preferovanými termíny MedDRA. „Infekce respiračního traktu“ představují termín MedDRA vyšší úrovně pro označení skupiny. „Bolest břicha“, „zácpa“ a „exacerbace“ jsou soubory preferovaných termínů MedDRA.

U 34 pacientů (10,9 %) randomizovaných do skupiny užívající placebo a 56 pacientů (12 %) randomizovaných do skupiny používající přípravek Spiriva Respimat se vyskytla závažná nežádoucí příhoda.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Spiriva Respimat v podskupině pediatrických pacientů mladších než 1 rok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) Všeobecný úvod

Tiotropium-bromid je achirální kvartérní amoniová sloučenina špatně rozpustná ve vodě. Podává se ve formě roztoku k inhalaci prostřednictvím inhalátoru Respimat. Přibližně 40% inhalované dávky se ukládá v cílovém orgánu, tj. v plicích, zbývající množství v gastrointestinálním traktu. Některé z níže uvedených farmakokinetických údajů byly zjištěny při podávání dávek vyšších, než jsou doporučené dávky léčebné.

b) Všeobecné vlastnosti léčivé látky po podání léčivého přípravku

Absorpce: Údaje o vylučování močí naznačují, že po inhalaci mladými zdravými dobrovolníky dosáhne systémové cirkulace přibližně 33% inhalované dávky. Perorální roztoky tiotropium-bromidu mají absolutní biologickou dostupnost 2-3%. Neočekává se ovlivnění vstřebávání této kvartérní amoniové sloučeniny potravou.

Maximální plazmatické koncentrace tiotropia byly zaznamenány 5-7 minut po inhalaci.

Za rovnovážného stavu byly dosaženy vrcholové plazmatické hladiny tiotropia u pacientů s CHOPN 10,5 pg/ml a rychle klesaly multikompartmentovým způsobem. Minimální plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu činily 1,60 pg/ml.

Vrcholové plazmatické koncentrace tiotropia v rovnovážném stavu 5,15 pg/ml bylo dosaženo 5 minut po podání stejné dávky pacientům s astmatem.

Systémová expozice tiotropia po inhalaci inhalátorem Respimat byla podobná expozici tiotropia inhalovaného pomocí inhalátoru HandiHaler.

Distribuce: Léčivo je ze 72% vázáno na plazmatické proteiny a jeho distribuční objem je 32 l/kg. Lokální koncentrace v plicích nejsou známy, ale způsob podávání vede k podstatně vyšším koncentracím v plicích. Studie u potkanů ukázaly, že tiotropium neproniká ve významném množství přes hematoencefalickou bariéru.

Biotransformace: Rozsah biotransformace je nízký. To je zřejmé z vylučování močí ze 74% nezměněné sloučeniny po intravenózním podání mladým zdravým dobrovolníkům. Ester tiotropium-bromid je neenzymaticky štěpen na alkohol (N-methylskopin) a na kyselinu (dithienylglykolová kyselina), které na muskarinové receptory nepůsobí.

Studie in vitro s jaterními mikrozomy a lidskými hepatocyty ukazují, že jistá část léku (<20% dávky po intravenózním podání) je metabolizována oxidací závislou na cytochromu P 450 (CYP) a následnou konjugací s glutathionem na řadu metabolitů II. řádu.

In vitro studie s jaterními mikrozomy ukazují, že tuto enzymatickou cestu lze inhibovat inhibitory CYP 2D6 (a 3A4), chinidinem, ketokonazolem a gestodinem. CYP 2D6 a 3A4 jsou tedy zapojeny do metabolické cesty, která odpovídá za vylučování menšího podílu dávky. Tiotropium-bromid dokonce i v koncentracích překračujících terapeutické koncentrace neinhibuje CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A jaterních mikrozomů lidí.

Eliminace: Efektivní poločas tiotropia nastává u zdravých dobrovolníků a pacientů s CHOPN mezi 27-45 hodinami po inhalaci. Efektivní poločas byl u pacientů s astmatem 34 hodin. Celková clearance po intravenózním podání u mladých zdravých dobrovolníků byla 880 ml/min. Intravenózně podané tiotropium je vylučováno hlavně močí v nezměněné formě (74 %). Po inhalačním podání roztoku pacientům s CHOPN činí vylučování močí v rovnovážném stavu 18,6 % (0,93 µg) dávky, zbytek představuje zejména nevstřebaný lék ze střeva, vylučovaný stolicí. Po inhalačním podání roztoku zdravým dobrovolníkům činí vylučování močí 20,1 – 29,4 % dávky, zbytek představuje zejména

nevstřebaný lék ze střeva vylučovaný stolicí. U pacientů s astmatem se 11,9 % (0,595 µg) dávky vylučuje v nezměněné formě močí po dobu 24 hodin po podání dávky za rovnovážného stavu. Renální clearance tiotropia překračuje clearanci kreatininu, což svědčí o jeho sekreci do moči. Při dlouhodobém inhalačním podávání jednou denně u pacientů s CHOPN bylo dosaženo farmakokinetického rovnovážného stavu do 7. dne bez jeho další kumulace.

Linearita/nelinearita: Tiotropium vykazuje v terapeutickém rozmezí lineární farmakokinetiku nezávislou na lékové formě.

c) Vlastnosti léku při podávání zvláštním skupinám pacientů

Starší pacienti: Jak lze očekávat u všech přednostně renálně vylučovaných léků, je pokročilý věk spojený s poklesem renální clearance tiotropia (z 347 ml/min u pacientů s CHOPN ve věku < 65 let na 275 ml/min u pacientů s CHOPN ve věku > 65 let). Pokročilý věk nevedl k odpovídajícímu zvýšení $AUC_{0-6,ss}$ nebo hodnot $C_{max,ss}$. Nebylo zjištěno, že by se expozice vůči tiotropiu měnila s věkem astmatických pacientů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Při inhalačním podávání tiotropia jednou denně u pacientů s CHOPN v rovnovážném stavu měla mírná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu CL_{CR} 50-80 ml/min) za následek lehké zvýšení hodnoty $AUC_{0-6,ss}$ (o 1,8 – 30 % vyšší) a podobně byla ovlivněna i hodnota $C_{max,ss}$ ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (CL_{CR} > 80 ml/min). U pacientů s CHOPN se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) vedlo intravenózní podání jedné dávky tiotropia ke zdvojnásobení jeho celkové expozice (82% nárůst AUC_{0-4h} a 52% nárůst C_{max}) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin, což bylo potvrzeno plazmatickými koncentracemi po inhalaci suchého prášku. U astmatických pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CL_{CR} 50-80 ml/min) nevedla inhalace tiotropia k významnému zvýšení expozice ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Pacienti s poruchou funkce jater: Nepředpokládá se, že by jaterní insuficience měla nějaký významný vliv na farmakokinetiku tiotropia. Tiotropium je přednostně eliminováno renálně (74 % u mladých zdravých dobrovolníků) a prostým neenzymatickým esterickým štěpením na farmakologicky neaktivní metabolity.

Japonští pacienti s CHOPN: Ve zkřížené srovnávací studii byla průměrná vrcholová plazmatická koncentrace tiotropia v rovnovážném stavu 10 minut po podání dávky inhalačně o 20 % až 70 % vyšší u japonských pacientů s CHOPN, v porovnání s bělošskou populací. Nebyl však zaznamenán žádný signál vyšší mortality nebo kardiálního rizika u japonských pacientů ve srovnání s bělošskou populací. Pro další etnika nebo rasy jsou k dispozici jen nedostačující farmakokinetické údaje.

Pediatriká populace:

Astma

Vrcholová a celková expozice (dle AUC a vylučování močí) tiotropia je srovnatelná mezi pacienty s astmatem ve věku 6 - 11 let, 12 - 17 let a ≥ 18 let. Na základě hodnot vylučování močí byla celková expozice tiotropia u pacientů ve věku od 1 roku do 5 let o 52 až 60 % nižší než u ostatních skupin s pacienty vyššího věku. Bylo zjištěno, že po adjustaci na plochu povrchu těla jsou údaje o celkové expozici ve všech věkových skupinách srovnatelné. Přípravek Spiriva Respimat byl u pacientů ve věku od 1 roku do 5 let podáván pomocí inhalačního nástavce s ventilem a obličejovou maskou.

CHOPN

Do programu nebyli zařazeni žádní pediatričtí pacienti s CHOPN (viz bod 4.2).

Cystická fibróza

Po inhalaci 5 µg tiotropia byla plazmatická hladina tiotropia u pacientů s CF od 5 let věku 10,1 pg/ml 5 minut po podání dávky v rovnovážném stavu, a poté rychle klesala. Podíl dávky dostupný u pacientů

s CF do 5 let věku, kteří používali nástavec a masku, byl přibližně 3-4x nižší, než podíl dávky pozorovaný u pacientů s CF od 5 let věku. Expozice tiotropia byla u pacientů s CF do 5 let věku závislá na tělesné hmotnosti.

d) Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Neexistuje žádná přímá souvislost mezi farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mnoho účinků pozorovaných v průběhu konvenčních studií zabývajících se farmakologickou bezpečností, toxicitou při opakovaném podávání a reprodukční toxicitou může být vysvětleno anticholinergními vlastnostmi tiotropium-bromidu. Typickými účinky pozorovanými u zvířat byla snížená konzumace potravy, snížení přírůstku tělesné hmotnosti, sucho v ústech a nosu, snížená tvorba slz a slin, mydriáza a zrychlení srdeční frekvence.

Dalšími významnými změnami zaznamenanými v průběhu studií toxicity při opakovaném podávání bylo mírné podráždění dýchacích cest u potkanů a myši projevující se rinitidou a změnami epitelu nosní dutiny a hrtanu, prostatitida spolu s proteinovými depozity a litiáza močového měchýře potkanů.

U mladých potkanů při expozici od 7. postnatálního dne do dosažení pohlavní zralosti byly pozorovány stejné přímé a nepřímé farmakologické změny jako ve studiích toxicity při opakovaném podávání, podobně jako rinitida. Nebyla zaznamenána žádná systémová toxicita ani žádné toxikologicky významné účinky na klíčové parametry vývoje, vývoj průdušnice nebo klíčových orgánů.

Škodlivé účinky ve vztahu k březosti, vývoji embrya/plodu, porodu nebo postnatálnímu vývoji bylo možno zaznamenat pouze při dávkách toxických pro matky. Tiotropium-bromid nebyl teratogenní pro potkany ani pro králíky. Ve všeobecných reprodukčních studiích a studiích fertility u potkanů nebyl zjištěn při jakémkoliv dávkování žádný náznak nežádoucího účinku na plodnost nebo schopnost rozmnožování, jak u léčených rodičů, tak i u jejich potomků.

Respirační (podráždění) a urogenitální (prostatitida) změny a reprodukční toxicita byly pozorovány při lokální i systémové expozici více než pětikrát vyšší než při expozici terapeutické. Studie zabývajících se genotoxicitou a kancerogenním potenciálem neodhalily pro člověka žádné zvláštní riziko.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid

Dinatrium-edetát

Čištěná voda

Kyselina chlorovodíková 3,6% (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti náplně od prvního použití: 3 měsíce

Doba použitelnosti inhalátoru od prvního použití: 1 rok

Doporučené použití: 6 náplní na jeden inhalátor

Poznámka: Správné fungování inhalátoru RESPIMAT pro opakované použití bylo ověřeno testy při použití inhalátoru pro uvolnění 540 vstříků (což odpovídá použití 9 náplní).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh a materiál nádoby, která je v kontaktu s přípravkem:

Roztok je naplněn do polyethylen/polypropylenového zásobníku s polypropylenovým víčkem se vsazeným silikonovým těsnícím kroužkem. Zásobník je vložen do hliníkové nádoby.

Jedna náplň obsahuje 4 ml roztoku k inhalaci.

Velikosti balení a inhalátory v balení:

Jednoduché balení: 1 inhalátor Respimat pro opakované použití a 1 náplň poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Trojité balení: 1 inhalátor Respimat pro opakované použití a 3 náplně, každá poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Balení s jednou náplní: 1 náplň poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Balení se třemi náplněmi: 3 náplně, každá poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/666/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 10. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 12. 2022