

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spiriva Respimat, 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, roztwór do inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka odmierzona zawiera 2,5 mikrograma tiotropium na jedno rozpylenie (na jedną dawkę leczniczą składają się dwa rozpylenia), co odpowiada 3,124 mikrogramom jednowodnego bromku tiotropiowego.

Dawka odmierzona jest to dawka, która po przejściu przez ustnik inhalatora jest dostępna dla pacjenta.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Ten produkt leczniczy zawiera 0,0011 mg benzalkoniowego chlorku w każdym rozpyleniu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do inhalacji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór do inhalacji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

POChP

Tiotropium jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Astma

Produkt leczniczy Spiriva Respimat jest wskazany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z ciężką astmą, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy w poprzedzającym roku (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. Wkład z lekiem można umieszczać i stosować jedynie w inhalatorze Respimat (patrz punkt 4.2).

Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej.

Dawką zalecaną dla dorosłych jest 5 mikrogramów tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

W leczeniu astmy pełne korzyści terapeutyczne będą widoczne po przyjęciu kilku dawek produktu leczniczego. U dorosłych pacjentów z ciężką astmą, tiotropium powinno być stosowane jako uzupełnienie wziewnych kortykosteroidów ($\geq 800 \mu\text{g}$ budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) i co najmniej jednego leku kontrolującego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować bromek tiotropium w zalecanej dawce.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą stosować bromek tiotropium w zalecanej dawce.

Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min, patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą stosować bromek tiotropium w zalecanej dawce (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Astma

Zalecana dawka dla pacjentów w wieku od 6 do 17 lat wynosi 5 mikrogramów tiotropium podawanych jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat raz na dobę, o tej samej porze.

U młodzieży (w wieku 12-17 lat) z ciężką astmą tiotropium powinno być stosowane jako uzupełnienie wziewnych kortykosteroidów ($> 800 - 1600$ μg budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) i jednego leku kontrolującego lub jako uzupełnienie wziewnych kortykosteroidów ($400 - 800$ μg budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) z dwoma lekami kontrolującymi.

U dzieci (w wieku 6-11 lat) z ciężką astmą tiotropium powinno być stosowane jako uzupełnienie wziewnych kortykosteroidów (> 400 μg budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) i jednego leku kontrolującego lub jako uzupełnienie wziewnych kortykosteroidów ($200 - 400$ μg budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) z dwoma lekami kontrolującymi.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat u dzieci w wieku 6-17 lat z umiarkowaną astmą. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dostępne obecnie dane opisano w punktach 5.1 i 5.2, jednakże nie można określić zalecanego dawkowania.

POChP

Stosowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe.

Mukowiscydoza

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Sposób podawania

W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien poinstruować pacjenta, jak używać inhalator.

SPIRIVA RESPIMAT

Instrukcja Użycia

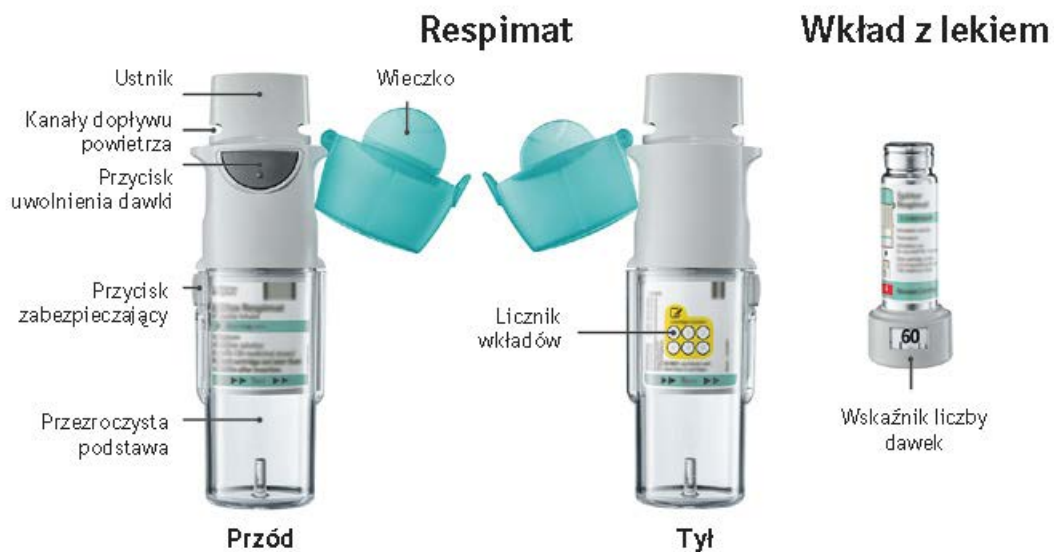
Wstęp

Należy zapoznać się z poniższą Instrukcją Użycia przed rozpoczęciem stosowania Spiriva Respimat wielokrotnego użytku (re-usable).

Respimat jest inhalatorem wytwarzającym aerozol do inhalacji.

Dzieci powinny stosować produkt leczniczy Spiriva Respimat z pomocą dorosłych.

Pacjent powinien stosować ten inhalator tylko RAZ NA DOBĘ. Za każdym razem należy wdychać lek uwolniony w czasie DWÓCH ROZPYLEŃ.



- Jeżeli inhalator nie był używany przez dłużej niż 7 dni, należy wykonać jedno rozpylenie po skierowaniu inhalatora ku dołowi.
- Jeżeli inhalator nie był używany przez dłużej niż 21 dni, należy powtarzać czynności opisane w punktach 4–6 w sekcji „Przygotowanie do użycia” do momentu, gdy widoczna będzie mgielka. Następnie powtórzyć czynności opisane w punktach 4 do 6 jeszcze trzy razy.

Jak dbać o inhalator Respimat wielokrotnego użytku (re-usable)

Co najmniej raz na tydzień czyścić ustnik łącznie z jego metalową częścią umieszczoną w środku jedynie wilgotną ściereczką bądź chusteczką.

Mała zmiana koloru ustnika nie wpływa na działanie inhalatora wielokrotnego użytku Respimat. W razie potrzeby przetrzeć powierzchnię zewnętrzną inhalatora wielokrotnego użytku Respimat wilgotną ściereczką.


Kiedy należy wymienić inhalator

Po użyciu inhalatora z 6 wkładami, należy zakupić nowe opakowanie zawierające inhalator wielokrotnego użytku Respimat.





Przygotowanie do użycia

<p>1. Zdejmij przezroczystą podstawę</p> <ul style="list-style-type: none">• Trzymaj wieczko zamknięte.• Naciśnij przycisk zabezpieczający podczas wyciągania przezroczystej podstawy drugą ręką.	
<p>2. Włóż wkład z lekiem</p> <ul style="list-style-type: none">• Wprowadź wkład z lekiem do inhalatora.• Umieść inhalator na twardej powierzchni i dociśnij do momentu, gdy wkład wskoczy na miejsce z odgłosem kliknięcia.	
<p>3. Monitoruj liczbę użytych wkładów z lekiem</p> <ul style="list-style-type: none">• Zaznacz pole na naklejce inhalatora w celu monitorowania liczby użytych wkładów.• Włóż przezroczystą podstawę na miejsce do usłyszenia kliknięcia.	
<p>4. Obróć</p> <ul style="list-style-type: none">• Trzymaj wieczko zamknięte.• Obróć przezroczystą podstawę w kierunku wskazywanym przez strzałki do momentu usłyszenia kliknięcia (pół obrotu).	

<p>5. Otwórz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odchyl wieczko do pełnego otwarcia. 	
<p>6. Naciśnij</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skieruj inhalator ku dołowi w stronę ziemi. • Naciśnij przycisk uwolnienia dawki. • Zamknij wieczko. • Powtarzaj czynności opisane w punktach 4 - 6 do momentu pojawienia się widocznej mgiełki. • Po pojawieniu się mgiełki, powtórz czynności opisane w punktach 4-6 jeszcze trzykrotnie. <p>Inhalator jest teraz gotowy do użycia i dostarczy 60 rozpyleń (30 dawek).</p>	

Codziennie używanie

<p>OBRÓĆ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trzymaj wieczko zamknięte. • OBRÓĆ przezroczystą podstawę w kierunku wskazywanym przez strzałki do momentu usłyszenia kliknięcia (pół obrotu). 	
<p>OTWÓRZ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ODCHYL wieczko do pełnego otwarcia. 	

	
<p>NACIŚNIJ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykonaj powolny i pełny wydech. • Obejmij szczelnie ustami ustnik, nie przykrywając przy tym kanału dopływu powietrza. Skieruj inhalator w stronę tylnej ściany gardła. • Podczas wykonywania powolnego i głębokiego wdechu przez usta NACIŚNIJ przycisk uwolnienia dawki i kontynuuj wdech powoli, tak długo jak nie sprawia to dyskomfortu. • Wstrzymaj oddech na 10 sekund lub na tak długo, jak długo nie stwarza to dyskomfortu. • Powtórz punkty OBRÓĆ, OTWÓRZ, NACIŚNIJ w celu przyjęcia łącznie 2 rozpyleń. • Zamknij wieczko do czasu ponownego użycia inhalatora. 	

Kiedy należy wymienić wkład z lekiem Spiriva Respimat

Wskaźnik dawki pokazuje liczbę pozostałych rozpyleń we wkładzie z lekiem.



Pozostało 60 rozpyleń.



Pozostało mniej niż 10 rozpyleń. Należy zakupić kolejny wkład z lekiem.



Wkład z lekiem został zużyty. Obróć przezroczystą podstawę w celu jego uwolnienia. Inhalator jest teraz zablokowany. Wyjmij wkład z lekiem z inhalatora. Włóż nowy wkład z lekiem do inhalatora (kontynuuj od punktu 2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bromek tiotropiowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, atropinę lub jej pochodne takie jak ipratropium, czy oksytropium.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Substancje pomocnicze

Chlorek benzalkoniowy może powodować świszczący oddech i trudności w oddychaniu. Pacjenci z astmą są szczególnie narażeni na wystąpienie tych zdarzeń niepożądanych.

Bromku tiotropiowego jako leku rozszerzającego oskrzela przeznaczonego do stosowania raz na dobę w terapii podtrzymującej, nie należy stosować jako początkowego leczenia ostrych napadów skurczu oskrzeli lub w celu doraźnego złagodzenia ostrych objawów choroby. W przypadku wystąpienia ostrego napadu skurczu oskrzeli należy zastosować szybko działającego β_2 -agonistę.

Produktu leczniczego Spiriva Respimat nie należy stosować w leczeniu astmy jako monoterapii. Pacjentów z astmą należy pouczyć, aby po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat nie przerywali stosowania leków przeciwzapalnych, tj. wziewnych kortykosteroidów, nawet jeśli nastąpi poprawa ich stanu zdrowia.

Po zastosowaniu bromku tiotropiowego w roztworze do inhalacji, mogą wystąpić natychmiastowe reakcje nadwrażliwości.

Ze względu na działanie przeciwcholinergiczne, podczas stosowania bromku tiotropiowego, należy zachować ostrożność u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego.

Leki stosowane wziewnie mogą powodować odruchowy skurcz oskrzeli.

Tiotropium należy stosować ostrożnie u osób z przebyłym niedawno zawałem serca (< 6 miesięcy); jakąkolwiek niestabilną czy zagrażającą życiu arytmią serca lub arytmią wymagającą interwencji, lub zmianą terapii lekowej w ciągu ostatniego roku; hospitalizacją z powodu niewydolności serca (klasa NYHA III lub IV) przebytą w ciągu ostatniego roku. Tacy pacjenci zostali wyłączeni z badań klinicznych, gdyż antycholinergiczny mechanizm działania leku może mieć wpływ na powyższe stany.

Ponieważ stężenie leku w osoczu krwi zwiększa się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min), bromek tiotropiowy należy stosować jedynie wtedy, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Brak długoterminowego doświadczenia dotyczącego stosowania bromku tiotropiowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Nie wolno dopuścić, aby podczas inhalacji bromek tiotropiowy dostał się do oczu. Pacjenta należy uprzedzić, że może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, ból oka lub dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczowej obwódki wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów, pacjent powinien przerwać stosowanie bromku tiotropiowego i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.

Suchość błony śluzowej jamy ustnej obserwowana w trakcie stosowania leków przeciwcholinergicznych, może po dłuższym czasie powodować próchnicę zębów.

Bromku tiotropiowego nie należy stosować częściej niż jeden raz na dobę (patrz punkt 4.9).

Produkt Spiriva Respimat nie jest zalecany do stosowania w mukowiscydozie. W przypadku stosowania u pacjentów chorych na mukowiscydozę, Spiriva Respimat może nasilić objawy podmiotowe i przedmiotowe mukowiscydozy (np. ciężkie działania niepożądane, zaostrzenia płucne i zakażenia układu oddechowego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji leku, podawanie bromku tiotropiowego równocześnie z innymi lekami często stosowanymi w leczeniu POChP i astmy, takimi jak: krótko działające sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela, metyloksantyny, steroidy doustne i wziewne, leki przeciwhistaminowe, leki mukolityczne, leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki anty-IgE, nie powodowało wystąpienia interakcji lekowych.

Nie stwierdzono, by stosowanie długo działających beta-agonistów (ang. long-acting beta-agonists, LABA) lub glikokortykosteroidów wziewnych (ang. inhaled corticosteroids, ICS) wpływało na zmianę ekspozycji na tiotropium.

Jednoczesne podawanie bromku tiotropiowego i innych leków zawierających substancje o działaniu przeciwocholinergicznym nie było badane i w związku z tym ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje bardzo ograniczona liczba danych dotyczących stosowania tiotropium u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ na reprodukcję po dawkach mających znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania produktu Spiriva Respimat podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromek tiotropiowy przenika do mleka matki. Pomimo, że wyniki badań przeprowadzonych na gryzoniach wskazują, że tylko niewielkie ilości bromku tiotropiowego przenikają do mleka matki, stosowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Bromek tiotropiowy jest substancją o długim działaniu. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią, bądź też o kontynuowaniu lub przerwaniu stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające ze stosowania produktu leczniczego Spiriva Respimat.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu tiotropium na płodność. Badanie przedkliniczne z zastosowaniem tiotropium nie wykazało szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wystąpienie zawrotów głowy lub niewyraźnego widzenia może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość wymienionych działań niepożądanych związana jest z przeciwocholinergicznymi właściwościami bromku tiotropiowego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania przypisane poniżej wymienionym działaniom niepożądanym oparte są na nieskorygowanych częstościach występowania działań niepożądanych (tj. działaniach przypisanych tiotropium), zaobserwowanych w grupie przyjmującej tiotropium na podstawie łącznej analizy 7 badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów chorych na POChP (3 282 pacjentów) oraz 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów dorosłych oraz

dzieci i młodzieży chorych na astmę (1 930 pacjentów) z okresami leczenia wynoszącymi od 4 tygodni do 1 roku.

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: *Bardzo często* ($\geq 1/10$); *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$), *częstość nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)	Częstość występowania POChP	Częstość występowania Astma
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>		
Odwodnienie	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>		
Zawroty głowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Bezsenna	Rzadko	Niezbyt często
<u>Zaburzenia oka</u>		
Jaskra	Rzadko	Częstość nieznana
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	Rzadko	Częstość nieznana
Niewyraźne widzenie	Rzadko	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia serca</u>		
Migotanie przedsionków	Rzadko	Częstość nieznana
Kołatanie serca	Rzadko	Niezbyt często
Częstoskurcz nadkomorowy	Rzadko	Częstość nieznana
Tachykardia	Rzadko	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>		
Kaszel	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie gardła	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfonia	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawienie z nosa	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Rzadko	Niezbyt często
Zapalenie krtani	Rzadko	Częstość nieznana
Zapalenie zatok	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>		
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Często	Niezbyt często
Zaparcia	Niezbyt często	Rzadko
Kandydoza jamy ustnej i gardła	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Rzadko	Częstość nieznana
Choroba refluksowa przełyku	Rzadko	Częstość nieznana
Próchnica zębów	Rzadko	Częstość nieznana
Zapalenie dziąseł	Rzadko	Rzadko
Zapalenie języka	Rzadko	Częstość nieznana
Zapalenie jamy ustnej	Częstość nieznana	Rzadko
Niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Nudności	Częstość nieznana	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)	Częstość występowania POChP	Częstość występowania Astma
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego</u>		
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Zakażenie skóry, owrzodzenie skóry	Rzadko	Częstość nieznana
Sucha skóra	Rzadko	Częstość nieznana
Nadwrażliwość (w tym reakcje natychmiastowe)	Częstość nieznana	Rzadko
Reakcje anafilaktyczne	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>		
Obrzęk stawów	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>		
Zatrzymanie moczu	Niezbyt często	Częstość nieznana
Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenie dróg moczowych	Rzadko	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów chorych na POChP często obserwowanymi działaniami niepożądanymi były działania niepożądane związane z przeciwocholinergicznym działaniem produktu leczniczego Spiriva Respimat, takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, która występowała u około 2,9% pacjentów. U pacjentów chorych na astmę częstość występowania suchości błony śluzowej jamy ustnej wynosiła 0,83%.

W 7 badaniach klinicznych z udziałem pacjentów chorych na POChP suchość błony śluzowej jamy ustnej była przyczyną przerwania leczenia u 3 spośród 3 282 (0,1%) pacjentów przyjmujących tiotropium. W 12 badaniach klinicznych z udziałem pacjentów chorych na astmę (1 930 pacjentów) nie wystąpiły przypadki przerwania leczenia z powodu suchości błony śluzowej jamy ustnej.

Do ciężkich działań niepożądanych wynikających z przeciwocholinergicznego działania produktu leczniczego należą: jaskra, zaparcia, niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit oraz zatrzymanie moczu.

Dzieci i młodzież

Dane bezpieczeństwa obejmują 560 dzieci i młodzieży (296 pacjentów w wieku 1 do 11 lat i 264 pacjentów w wieku 12 do 17 lat) z 5 kontrolowanych placebo badań klinicznych z okresami leczenia wynoszącymi od 12 tygodni do jednego roku. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są podobne jak u dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Działanie przeciwocholinergiczne produktu może nasilać się z wiekiem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podawanie dużych dawek bromku tiotropiowego może prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem leku.

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano niepożądanych działań związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwcholinergicznym. Dodatkowo, po zastosowaniu u zdrowych ochotników tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w dawce do 40 mikrogramów na dobę przez 14 dni, poza suchością błony śluzowej jamy ustnej i gardła i suchością błony śluzowej nosa oraz znacznie zmniejszonym wydzielaniem śliny poczynawszy od 7. dnia, nie zanotowano istotnych działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwcholinergiczne, kod ATC: R03B B04

Mechanizm działania

Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M₁ do M₅). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M₃ w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (zwężającemu oskrzela) wpływowi acetylocholinyl i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

Działanie farmakodynamiczne

Bardzo powolna dysocjacja cząsteczki tiotropium w szczególności od receptorów M₃, ujawnia się w postaci istotnie dłuższego okresu połowicznej dysocjacji w porównaniu z ipratropium. Dysocjacja tiotropium od receptorów M₂ jest szybsza niż w przypadku receptorów M₃, czego przejawem w czynnościowych badaniach *in vitro* była (kinetycznie zależna) selektywność w stosunku do podtypu receptora M₃ względem M₂. Duża siła działania, bardzo wolna dysocjacja od receptora i wybiórczość po miejscowym podaniu wziewnym znalazły swoje kliniczne odzwierciedlenie w postaci istotnego i długotrwałego działania rozszerzającego oskrzela u pacjentów z POChP i astmą.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w POChP

Program III fazy badań klinicznych obejmował dwa roczne, dwa 12-tygodniowe i dwa 4-tygodniowe badania z randomizacją i z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 2901 pacjentów z POChP (1038 otrzymywało tiotropium w dawce 5 µg).

Program roczny obejmował dwa badania kontrolowane placebo. Dwa 12-tygodniowe badania były kontrolowane zarówno leczeniem aktywnym ipratropium, jak i placebo.

We wszystkich sześciu badaniach oceniano czynność płuc. Dodatkowo w dwóch rocznych badaniach oceniano istotne dla zdrowia wskaźniki: duszność, jakość życia związaną ze stanem zdrowia i wpływ na zaostrzenia choroby.

Badania kontrolowane placebo

Czynność płuc

Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w pojedynczej dawce dobowej pozwalało uzyskać znaczącą poprawę czynności płuc (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV₁ i natężona pojemność życiowa FVC) w ciągu 30 minut po podaniu pierwszej dawki, w porównaniu do placebo (średnia poprawa FEV₁ 30 minut po podaniu: 0,113 litrów; 95% przedział ufności (CI): 0,102 do 0,125 litrów, p<0,0001).

Poprawa czynności płuc w stanie stacjonarnym utrzymywała się przez 24 godziny w porównaniu do placebo (średnia poprawa FEV₁: 0,122 litrów; 95% CI: 0,106 do 0,138 litrów, p<0,0001). Stan stacjonarny został osiągnięty w ciągu jednego tygodnia.

Podanie produktu leczniczego Spiriva Respimat powodowało istotną poprawę porannych i wieczornych wyników pomiaru PEFr (szczytowy przepływ wydechowy), uzyskanych na podstawie codziennych zapisów prowadzonych przez pacjenta, w porównaniu z placebo (średnia poprawa PEFr: poprawa w godzinach porannych 22 l/min; 95% CI: 18 do 55 l/min, p<0,0001; poprawa w godzinach wieczornych 26 l/min; 95% CI: 23 do 30 l/min, p<0,0001). Stosowanie produktu leczniczego Spiriva Respimat zmniejszyło konieczność stosowania doraźnie leku rozszerzającego oskrzela w porównaniu z placebo (średnie zmniejszenie stosowania leku doraźnego: 0,66 przypadków/dobę, 95% CI: 0,51 do 0,81 przypadków na dobę, p<0,0001).

Rozszerzające oskrzela działanie produktu leczniczego Spiriva Respimat utrzymywało się przez okres jednego roku terapii bez objawów tolerancji.

Duszność, jakość życia związana ze stanem zdrowia, zaostrzenia POChP w badaniach długoterminowych (trwających rok)

Duszność

Produkt leczniczy Spiriva Respimat powodował znaczącą poprawę u pacjentów z dusznością (jak oceniono z zastosowaniem Transition Dyspnoea Index) w porównaniu z placebo (średnia poprawa 1,05 jednostek; 95% CI: 0,73 do 1,38 jednostek, p<0,0001). Poprawa ta utrzymywała się przez cały okres leczenia.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia

Średnia poprawa jakości życia w ocenie pacjenta (oceniana za pomocą kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire), przeprowadzona na końcu dwóch rocznych badań wyniosła 3,5 jednostki (95 % CI: 2,1 do 4,9, p<0,0001) dla produktu leczniczego Spiriva Respimat w porównaniu z placebo. Zmiana o 4 jednostki jest uznawana za istotną klinicznie.

Zaostrzenia POChP

W trzech rocznych badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo stosowanie produktu Spiriva Respimat powodowało istotne zmniejszenie ryzyka zaostrzeń POChP w porównaniu do placebo. Zaostrzenia w przebiegu POChP zdefiniowano jako „zespół co najmniej dwóch zdarzeń/objawów ze strony układu oddechowego, trwających 3 dni lub dłużej i wymagających zmiany leczenia (przepisanie antybiotyków i (lub) kortykosteroidów działających ogólnie i (lub) znacząca zmiana w zakresie przepisanych leków działających na układ oddechowy)”. Stosowanie produktu Spiriva Respimat powodowało zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP (istotnie w dużym i posiadającym odpowiednią moc statystyczną badaniu dotyczącym zaostrzeń).

Analiza zbiorcza wyników dwóch badań fazy III i oddzielna analiza dodatkowego badania zaostrzeń została przedstawiona w Tabeli 1. Pacjenci mogli jednocześnie stosować wszystkie leki działające na układ oddechowy, tzn. leki z grupy szybko działających beta-agonistów, kortykosteroidy wziewne i ksantyny, z wyjątkiem leków przeciwcholinergicznym i długo działających beta-agonistów. W badaniu dotyczącym zaostrzeń dodatkowo dozwolone było jednoczesne stosowanie długo działających beta-agonistów.

Tabela 1: Statystyczna analiza zaostrzeń POChP i hospitalizacji z powodu zaostrzeń POChP u pacjentów z umiarkowanym do bardzo ciężkiego stadium POChP

Badanie (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Punkt końcowy	Spiriva Respimat	Placebo	Zmniejszenie ryzyka w % (95% CI) ^a	Wartość p
Roczne badanie fazy III, analiza zbiorcza wyników ^d (670, 653)	Liczba dni do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP	160 ^a	86 ^a	29 (16 do 40) ^b	<0,0001 ^b
	Średni wskaźnik częstości zaostrzeń na pacjentorok	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8 do 33) ^c	0,002 ^c
	Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP			25 (-16 do 51) ^b	0,20 ^b
	Średni wskaźnik częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia na pacjentorok	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4 do 38) ^c	0,096 ^c
Roczne badanie fazy IIIb dotyczące zaostrzeń (1939, 1953)	Liczba dni do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP	169 ^a	119 ^a	31 (23 do 37) ^b	<0,0001 ^b
	Średni wskaźnik częstości zaostrzeń na pacjentorok	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13 do 28) ^c	<0,0001 ^c
	Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP			27 (10 do 41) ^b	0,003 ^b
	Średni wskaźnik częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia na pacjentorok	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7 do 30) ^c	0,004 ^c

^a Czas do pierwszego zdarzenia: liczba dni leczenia, po upływie których u 25% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zaostrzenie POChP / hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP. W badaniu A u 25% pacjentów przyjmujących placebo zaostrzenie wystąpiło do 112. dnia, podczas gdy w przypadku produktu Spiriva Respimat u 25% pacjentów zaostrzenie wystąpiło do 173. dnia ($p=0,09$); w badaniu B u 25% pacjentów przyjmujących placebo zaostrzenie wystąpiło do 74. dnia, podczas gdy w przypadku produktu Spiriva Respimat 25% pacjentów miało zaostrzenie do 149. dnia ($p<0,0001$).

^b Wskaźniki ryzyka oszacowano za pomocą metody proporcjonalnego hazardu Coxa. Procentowy wskaźnik zmniejszenia ryzyka wynosi 100 (1 – wskaźnik ryzyka).

^c Regresja Poissona. Wskaźnik zmniejszenia ryzyka wynosi 100 (1 – wskaźnik częstości).

^d Zbiorczą analizę określono podczas planowania badań. W oddzielnych analizach dwóch rocznych badań punkty końcowe dotyczące zaostrzeń uległy istotnej poprawie.

Długoterminowe, aktywnie kontrolowane badanie tiotropium

Długoterminowe, aktywnie kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i okresem obserwacji do 3 lat, zostało dokonane celem porównania skuteczności i bezpieczeństwa produktów Spiriva Respimat oraz Spiriva HandiHaler (5711 pacjentów otrzymywało produkt Spiriva Respimat; 5694 pacjentów otrzymywało produkt Spiriva HandiHaler). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas do pierwszego zaostrzenia POChP, czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz najmniejsze FEV₁ (przed podaniem dawki) w badaniu cząstkowym (906 pacjentów).

Czas do pierwszego zaostrzenia POChP był liczbowo podobny zarówno w badaniu Spiriva Respimat jak i Spiriva HandiHaler (wskaźnik ryzyka [Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler] 0,98 przy 95% CI: 0,93 do 1,03). Średni czas do pierwszego zaostrzenia POChP wynosił 756 dni dla produktu Spiriva Respimat i 719 dni dla produktu Spiriva HandiHaler.

Rozszerzające oskrzela działanie produktu Spiriva Respimat utrzymywało się przez ponad 120 tygodni i zbliżone było do działania produktu Spiriva HandiHaler. Średnia różnica w najmniejszym FEV₁ dla produktu Spiriva Respimat w porównaniu z produktem Spiriva HandiHaler wynosiła -0,010 l (95% CI -0,038 do 0,018 l).

W badaniu porównawczym TIOSPIR, prowadzonym po dopuszczeniu do obrotu produktów Spiriva Respimat i Spiriva HandiHaler, obserwowano czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (łącznie z obserwacją statusu życiowego) i wykazano jego podobieństwo do wskaźnika ryzyka (Spiriva

Respimat/Spiriva HandiHaler) = 0,96 , 95% CI 0,84 -1,09). Ekspozycja na leczenie wynosiła odpowiednio 13135 i 13050 pacjentolat.

W badaniach kontrolowanych placebo, z obserwacją danych demograficznych do końca okresu leczenia, dla produktu Spiriva Respimat wykazano liczbowy wzrost zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z placebo (współczynnik występowania (95% CI) o wartości 1,33 (0,93, 1,92), z ekspozycją na leczenie produktem Spiriva Respimat wynoszącą 2574 pacjentolat; wzrost liczby zgonów zaobserwowano u pacjentów ze zdiagnozowanymi zaburzeniami rytmu. Dla produktu Spiriva HandiHaler wykazano 13% spadek ryzyka zgonu ((wskaźnik ryzyka uwzględniający obserwację dane demograficzne (tiotropium/placebo) = 0,87; 95% CI, 0,76 do 0,99)). Ekspozycja na leczenie produktem Spiriva HandiHaler wynosiła 10927 pacjentolat. Nie zaobserwowano wzrostu ryzyka zgonów dla produktu Spiriva HandiHaler w badaniu cząstkowym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów ze zdiagnozowanymi zaburzeniami rytmu, jak również w badaniu TIOSPIR porównującym produkty Spiriva Respimat i HandiHaler.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w astmie

Program III fazy badań klinicznych dotyczących przewlekłej astmy u dorosłych obejmował dwa 1-letnie badania kliniczne z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, z udziałem łącznie 907 pacjentów chorych na astmę (453 pacjentów stosowało produkt leczniczy Spiriva Respimat), przyjmujących wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids, ICS) (≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi beta-agonistami (ang. long-acting beta-agonists, LABA). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badań była ocena czynności płuc i ciężkich zaostrzeń.

Badania PrimoTinA-asthma

W dwóch rocznych badaniach z udziałem pacjentów, u których objawy utrzymywały się mimo leczenia podtrzymującego z zastosowaniem co najmniej ICS (≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z LABA, dodanie do leczenia produktu leczniczego Spiriva Respimat pozwoliło uzyskać istotną klinicznie poprawę czynności płuc w porównaniu z placebo.

W 24. tygodniu średnia poprawa w zakresie maksymalnego i najmniejszego FEV₁ wynosiła odpowiednio 0,110 litra (95% CI: 0,063 do 0,158 litra, $p < 0,0001$) oraz 0,093 litra (95% CI: 0,050 do 0,137 litra, $p < 0,0001$). Poprawa czynności płuc w porównaniu z grupą placebo utrzymywała się przez 24 godziny.

W badaniach PrimoTinA-asthma, u pacjentów z utrzymującymi się objawami, leczonymi ICS w skojarzeniu z LABA i tiotropium (N=453), ryzyko ciężkich zaostrzeń astmy zmniejszyło się o 21% w porównaniu z pacjentami z utrzymującymi się objawami, leczonymi ICS w skojarzeniu z LABA i placebo (N=454). Ryzyko ciężkich zaostrzeń astmy wyrażone jako średnia liczba tych zaostrzeń na pacjentorok zmniejszyło się o 20%.

Ponadto ryzyko zaostrzenia astmy zmniejszyło się o 31%, a ryzyko ciężkich zaostrzeń astmy wyrażone jako średnia liczba tych zaostrzeń na pacjentorok zmniejszyło się o 24% (patrz tabela 2).

Tabela 2: Zaostrzenia u pacjentów przyjmujących ICS (≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z LABA, u których utrzymują się objawy (badania PrimoTinA-asthma)

Badanie	Punkt końcowy	Spiriva Respimat jako lek dodatkowy do leczenia z zastosowaniem co najmniej ICS ^a i LABA (N=453)	Placebo jako lek dodatkowy do leczenia z zastosowaniem co najmniej ICS ^a i LABA (N=454)	Zmniejszenie ryzyka, % (95% CI)	Wartość p
Dwa roczne badania fazy III, analiza połączona	Liczba dni do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0,0343
	Średnia liczba ciężkich zaostrzeń astmy na pacjentorok	0,530	0,663	20 ^d (0, 36)	0,0458
	Liczba dni do wystąpienia pierwszego epizodu pogorszenia astmy	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	<0,0001
	Średnia liczba epizodów pogorszenia astmy na pacjentorok	2,145	2,835	24 ^d (9, 37)	0,0031

^a ≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu

^b Współczynnik ryzyka, przedział ufności i wartość p oszacowano za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z leczeniem jako efektem. Wskaźnik zmniejszenia ryzyka wynosi 100 (1 – wskaźnik ryzyka).

^c Czas do pierwszego zdarzenia: liczba dni leczenia, po upływie których u 25%/50% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno ciężkie zaostrzenie/pogorszenie astmy.

^d Współczynnik częstości oszacowano za pomocą regresji Poissona z logarytmiczną skalą obserwacji (w latach). Wskaźnik zmniejszenia ryzyka wynosi 100 (1 – wskaźnik ryzyka).

Dzieci i młodzież

POChP

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Spiriva Respimat we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Astma

Wszystkie badania fazy III programu klinicznego dotyczące przewlekłej astmy u dzieci i młodzieży (1-17 lat) były badaniami z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo. Wszyscy pacjenci otrzymywali równoległe leczenie, które obejmowało wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids, ICS).

Ciężka astma

Młodzież (12 - 17 lat)

Do 12-tygodniowego badania PensieTinaA-asthma włączono łącznie 392 pacjentów (130 otrzymujących produkt leczniczy Spiriva Respimat) wykazujących objawy choroby przy leczeniu wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów (ang. inhaled corticosteroids, ICS) z jednym lekiem kontrolującym lub umiarkowanymi dawkami wziewnych kortykosteroidów z 2 lekami kontrolującymi.

Dla pacjentów w wieku 12 – 17 lat wysoką dawkę ICS zdefiniowano jako dawkę $> 800 - 1600$ μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu; umiarkowaną dawkę ICS jako $400 - 800$ μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu.

Dodatkowo, pacjenci w wieku 12 – 14 lat mogli otrzymywać dawkę ICS > 400 µg budezonidu/dobę lub równoważną dawkę innego wziewnego kortykosteroidu i co najmniej jeden lek kontrolujący lub ICS ≥ 200 µg budezonidu/dobę lub równoważną dawkę innego wziewnego kortykosteroidu i co najmniej dwa leki kontrolujące.

W tym badaniu produkt leczniczy Spiriva Respimat wykazywał poprawę czynności płuc względem placebo, gdy był stosowany dodatkowo do podstawowego leczenia, jednakże różnice dla maksymalnej i minimalnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. forced expiratory volume FEV₁) nie były istotne statystycznie.

- W 12-tym tygodniu średnie poprawy maksymalnej i minimalnej wartości FEV₁ wynosiły odpowiednio 0,090 litra (95% CI: -0,019 do 0,198 litra, p=0,1039) i 0,054 litra (95% CI: -0,061 do 0,168 litra, p=0,3605),
- W 12-tym tygodniu produkt leczniczy Spiriva Respimat znacząco poprawiał szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow PEF) (rano 17,4 l/min; 95% CI: 5,1 do 29,6 l/min; wieczór 17,6 l/min; 95% CI: 5,9 do 29,6 l/min).

Dzieci (6 – 11 lat)

Do 12-tygodniowego badania VivaTinA-asthma włączono łącznie 400 pacjentów (130 otrzymujących produkt leczniczy Spiriva Respimat) wykazujących objawy choroby przy leczeniu wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów (ang. inhaled corticosteroids, ICS) z jednym lekiem kontrolującym lub umiarkowanymi dawkami wziewnych kortykosteroidów z 2 lekami kontrolującymi. Wysoką dawkę ICS zdefiniowano jako dawkę > 400 µg budezonidu/dobę lub równoważną dawkę innego wziewnego kortykosteroidu, umiarkowaną dawkę ICS jako 200 – 400 µg budezonidu/dobę lub równoważną dawkę innego wziewnego kortykosteroidu.

W tym badaniu produkt leczniczy Spiriva Respimat wykazywał znaczącą poprawę czynności płuc względem placebo, gdy był stosowany dodatkowo do podstawowego leczenia.

- W 12-tym tygodniu średnie poprawy maksymalnej i minimalnej wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. forced expiratory volume FEV₁) wynosiły odpowiednio 0,139 litra (95% CI: 0,075 do 0,203 litra, p<0,0001) i 0,087 litra (95% CI: 0,019 do 0,154 litra, p=0,0117),

Umiarkowana astma

Młodzież (12 - 17 lat)

W trwającym 1 rok badaniu RubaTinA-asthma obejmującym 397 pacjentów (134 otrzymujących produkt leczniczy Spiriva Respimat) wykazujących objawy choroby przy leczeniu umiarkowanymi dawkami wziewnych kortykosteroidów (ang. inhaled corticosteroids, ICS) (200 – 800 µg budezonidu/dobę lub równoważną dawkę innego wziewnego kortykosteroidu u pacjentów w wieku 12 – 14 lat lub 400 – 800 µg budezonidu/dobę lub równoważną dawkę innego wziewnego kortykosteroidu u pacjentów w wieku 15 - 17 lat), produkt leczniczy Spiriva Respimat wykazywał znaczącą poprawę czynności płuc względem placebo, gdy był stosowany dodatkowo do podstawowego leczenia.

Dzieci (6 - 11 lat)

W trwającym 1 rok badaniu CanoTinA-asthma obejmującym 401 pacjentów (135 otrzymujących produkt leczniczy Spiriva Respimat) wykazujących objawy choroby przy leczeniu umiarkowanymi dawkami wziewnych kortykosteroidów (ang. inhaled corticosteroids, ICS) (200 – 400 µg budezonidu/dobę lub równoważną dawkę innego wziewnego kortykosteroidu), produkt leczniczy Spiriva Respimat wykazywał znaczącą poprawę czynności płuc względem placebo, gdy był stosowany dodatkowo do podstawowego leczenia.

Dzieci (1 - 5 lat)

Jedno 12-tygodniowe randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy II/III (NinoTinA-asthma) przeprowadzono z udziałem łącznie 101 dzieci (31 otrzymywało produkt leczniczy Spiriva Respimat) z astmą, otrzymujących dodatkowe leczenie obejmujące wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids, ICS). Do podawania produktu

badanego u 98 pacjentów stosowano komorę inhalacyjną Aerochamber Plus Flow-Vu z zaworem i maską.

Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa; oceny skuteczności miały charakter poznawczy.

Liczbę i odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane (ang. adverse events AEs), niezależnie od związku z leczeniem, podano w Tabeli 3. Liczba zdarzeń niepożądanych wymienionych jako astma była niższa w grupie produktu leczniczego Spiriva Respimat w porównaniu do placebo. Eksploracyjne oceny skuteczności nie wykazały różnic pomiędzy produktem leczniczym Spiriva Respimat i placebo.

Tabela 3: Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. adverse events AEs) występującymi u ≥ 5 pacjentów w badaniu NinoTinA-asthma (dzieci w wieku 1 do 5 lat)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Liczba pacjentów	34 (100,0)	31 (100,0)
Pacjenci z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym (AE)	25 (73,5)	18 (58,1)
Zapalenie nosogardzieli	5 (14,7)	2 (6,5)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (2,9)	5 (16,1)
Astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Gorączka	6 (17,6)	3 (9,7)

* Wg MedDRA terminami najbardziej szczegółowymi występującymi w obrębie preferowanego określenia "Astma" były "Pogorszenie astmy" lub "Zaostrzenie astmy"

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Spiriva Respimat w podgrupie dzieci i młodzieży w wieku poniżej 1 roku życia (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w mukowiscydozie

Program rozwojowych badań klinicznych dotyczących mukowiscydozy obejmował 3 wieloośrodkowe badania prowadzone u 959 pacjentów w wieku 5 miesięcy i starszych. U pacjentów w wieku poniżej 5 lat stosowano komorę inhalacyjną (AeroChamber Plus) i maskę twarzową. Pacjenci ci byli uwzględniani wyłącznie w ocenie bezpieczeństwa stosowania. W dwóch badaniach głównych (badaniu fazy II ustalającym dawkę i badaniu potwierdzającym fazy III) porównano wpływ na czynność płuc (odsetek wartości należnej FEV₁ AUC_{0-4h} i wartość minimalną FEV₁) produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium 5 µg; 469 pacjentów) względem placebo (315 pacjentów) w 12-tygodniowych okresach randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą; badanie III fazy obejmowało również długoterminowe, otwarte przedłużenie badania trwające do 12 miesięcy. W badaniach tych dozwolone było jednoczesne stosowanie wszystkich leków działających na układ oddechowy, np. długo działających beta-agonistów, leków mukolitycznych i antybiotyków, z wyjątkiem leków przeciwcholinergicznych.

Wpływ na czynność płuc przedstawiono w tabeli 4. Nie obserwowano istotnej poprawy dotyczącej objawów i stanu zdrowia (zaostrzenia oceniane za pomocą Kwestionariusza Objawów Oddechowych i Ogólnoustrojowych i jakość życia oceniana za pomocą Kwestionariusza Mukowiscydozy).

Tabela 4. Skorygowana średnia różnica względem placebo dla bezwzględnych zmian od początku badania po 12 tygodniach.

	Faza II		Faza III			
	Wszyscy pacjenci (N _{Spiriva} = 176, N _{placebo} = 168)		Wszyscy pacjenci (N _{Spiriva} = 293, N _{placebo} = 147)		≤ 11 lat (N _{Spiriva} = 95, N _{placebo} = 47)	≥ 12 lat (N _{Spiriva} = 198, N _{placebo} = 100)
	średnia (95% CI)	wartość p	Średnia (95% CI)	wartość p	średnia (95% CI)	średnia (95% CI)

FEV ₁ AUC _{0-4h} (odsetek wartości należnej) ^a <i>zmiany bezwzględne</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>zmiany bezwzględne</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)
Min. FEV ₁ (odsetek wartości należnej) ^a <i>zmiany bezwzględne</i>	2,22 (0,38, 4,06)	0,018	1,40 (-0,50, 3,30)	0,150	-1,24 (-5,20, -271)	2,56 (0,49, 4,62)
Min. FEV ₁ (litry) <i>zmiany bezwzględne</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 Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe

Wszystkie działania niepożądane leku (ang. adverse drug reactions, ADR) obserwowane w badaniach dotyczących mukowiscydozy były znanymi działaniami niepożądanymi tiotropium (patrz punkt 4.8). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi uznanymi za związane z leczeniem w czasie 12-tygodniowego okresu badania z podwójnie ślepą próbą były: kaszel (4,1%) i suchość błony śluzowej jamy ustnej (2,8%).

W tabeli 5 przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów zgłaszających działania niepożądane o szczególnym znaczeniu w mukowiscydozie, niezależnie od związku z leczeniem. Objawy podmiotowe i przedmiotowe będące objawami mukowiscydozy zwiększyły się liczbowo, chociaż nieistotnie statystycznie w grupie przyjmującej tiotropium, zwłaszcza u pacjentów w wieku ≤ 11 lat.

Tabela 5: Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi o szczególnym znaczeniu w mukowiscydozie w grupach wiekowych w okresie 12 tygodni leczenia, niezależnie od związku z leczeniem (zebrane dane z badań fazy II i fazy III).

	≤11 lat		≥12 lat	
	N _{placebo} = 96	N _{Spiriva} = 158	N _{placebo} = 215	N _{Spiriva} = 307
Ból brzucha	7,3	7,0	5,1	6,2
Zaparcie	1,0	1,9	2,3	2,6
Dystalna niedrożność jelit	0,0	0,0	1,4	1,3
Infekcje dróg oddechowych	34,4	36,7	28,4	28,3
Zwiększenie ilości płwociny	1,0	5,1	5,6	6,2
Zaostrzenia	10,4	14,6	18,6	17,9

Terminy: „dystalna niedrożność jelit” i „zwiększenie ilości płwociny” są terminami zalecanymi w klasyfikacji MedDRA. Termin „infekcje dróg oddechowych” jest terminem określającym wyższy poziom grupy w klasyfikacji MedDRA. Terminy: „ból brzucha”, „zaparcie” i „zaostrzenia” pochodzą z zbioru zalecanych terminów MedDRA.

U trzydziestu czterech (10,9%) pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo i u 56 (12,0%) pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej produkt Spiriva Respimat wystąpiły ciężkie działania niepożądane.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Spiriva Respimat w podgrupie populacji dzieci w 1. roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Wprowadzenie ogólne

Bromek tiotropiowy jest czwartorzędowym związkiem amoniowym, nie wykazującym izomerii optycznej, bardzo słabo rozpuszczalnym w wodzie. Bromek tiotropiowy stosowany jest w postaci roztworu do inhalacji za pomocą inhalatora Respimat. Około 40% dawki po podaniu wziewnym osadza się w narządzie docelowym, czyli w płucach, pozostała część dawki w przewodzie

pokarmowym. Niektóre z opisanych poniżej danych farmakokinetycznych uzyskano po podaniu dawek większych niż zalecana dawka lecznicza.

b) Ogólna charakterystyka substancji czynnej po podaniu produktu leczniczego

Wchłanianie: Dane uzyskane na podstawie analizy moczu sugerują, że po podaniu produktu w postaci roztworu do inhalacji u młodych, zdrowych ochotników, około 33% dawki wziewnej dostaje się do układu krążenia. Całkowita biodostępność doustnych roztworów bromku tiotropiowego wynosi 2-3%. Nie wydaje się, aby spożywanie pokarmów wpływało na wchłanianie tego IV-rzędowego związku amoniowego.

Największe stężenie tiotropium w osoczu obserwowane było 5–7 minut po inhalacji.

W stanie stacjonarnym stężenia bromku tiotropiowego w osoczu u pacjentów z POChP wynosiły 10,5 pg/ml i szybko zmniejszały się, co jest charakterystyczne dla dystrybucji wielokompartimentowej. Najmniejsze stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły 1,60 pg/ml. Maksymalne stężenie tiotropium w osoczu w stanie stacjonarnym wynoszące 5,15 pg/ml uzyskano 5 minut po podaniu takiej samej dawki pacjentom z astmą.

Ekspozycja ogólnoustrojowa na tiotropium po inhalacji za pomocą inhalatora Respimat była zbliżona do inhalacji za pomocą urządzenia HandiHaler.

Dystrybucja: Lek wiąże się w 72% z białkami osocza i wykazuje objętość dystrybucji 32 l/kg.

Miejscowe stężenie leku w płucach nie jest znane, ale sposób podawania sugeruje, że w płucach jest ono znacząco większe. Badania na szczurach wykazały, że stopień przenikania tiotropium przez barierę krew-mózg nie jest znaczący.

Metabolizm: Stopień biotransformacji jest mały. U młodych, zdrowych ochotników 74% dawki podanej dożylnie wydalana była w postaci niezmienionej z moczem. Ester bromku tiotropiowego ulega nieenzymatycznemu rozkładowi do alkoholu N-metyloskopinowego i kwasu ditienyloglikolowego, które nie mają powinowactwa do receptorów muskarynowych.

Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów i hepatocytów wątroby ludzkiej wskazują, że pozostała część leku (<20% dawki podanej dożylnie) jest metabolizowana na drodze oksydacji zależnej od cytochromu P-450 (CYP), a następnie sprzęgana z glutationem, co prowadzi do powstania różnych metabolitów II fazy.

Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby wskazują na możliwość zablokowania tego szlaku przez inhibitory izoenzymu CYP 2D6 (i 3A4), chinidynę, ketokonazol i gestoden. W ten sposób CYP 2D6 i 3A4 są włączone w szlak metaboliczny odpowiedzialny za wydalanie mniejszej części przyjętej dawki.

Bromek tiotropiowy, nawet w stężeniach większych niż lecznicze, nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A w mikrosomach wątroby ludzkiej.

Eliminacja: Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji tiotropium u zdrowych ochotników i pacjentów z POChP wynosi od 27 do 45 godzin po inhalacji. Efektywny okres półtrwania u pacjentów z astmą wynosił 34 godziny. Całkowity klirens po dożylnym podaniu dawki u młodych, zdrowych ochotników wynosił 880 ml/min. Po podaniu dożylnym tiotropium jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem (74%). Po podaniu leku w postaci roztworu do inhalacji pacjentom z POChP do stanu stacjonarnego, 18,6% (0,93 µg) zastosowanej dawki wydalana była z moczem, pozostała część dawki, głównie niewchłonięta w jelitach, wydalana była z kałem.

Po podaniu leku w postaci roztworu do inhalacji u zdrowych ochotników, 20,1-29,4 % zastosowanej dawki wydalana była z moczem, pozostała część dawki, głównie niewchłonięta w jelitach, wydalana była z kałem.

U pacjentów z astmą 11,9% (0,595 µg) dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem w okresie 24 godzin po przyjęciu dawki w stanie stacjonarnym. Klirens nerkowy tiotropium jest większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na wydzielanie leku do moczu.

Po przewlekłych inhalacjach stosowanych raz na dobę u pacjentów z POChP, farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągnięty był po 7 dniach, bez dalszej akumulacji.

Liniowość lub nieliniowość: Tiotropium wykazuje liniową charakterystykę farmakokinetyczną w zakresie dawek terapeutycznych inhalacji niezależnie od sposobu podania.

c) Charakterystyka poszczególnych grup pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Zgodnie z oczekiwaniem, podobnie jak w przypadku innych leków wydalanych głównie przez nerki, zaawansowany wiek pacjenta wiązał się ze zmniejszeniem klirensu nerkowego tiotropium (347 ml/min u pacjentów z POChP w wieku < 65 lat do 275 ml/min u pacjentów z POChP w wieku > 65 lat). Nie towarzyszyły temu wzrosty wartości $AUC_{0-6,ss}$ lub $C_{max,ss}$. Stwierdzono, że ekspozycja na tiotropium u pacjentów z astmą nie zmienia się z wiekiem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Po inhalacjach tiotropium raz na dobę do stanu stacjonarnego u pacjentów z POChP z umiarkowanym pogorszeniem funkcji nerek (Cl_{kr} 50–80 ml/min), zaobserwowano nieznaczny wzrost $AUC_{0-6,ss}$ (między 1,8 – 30% więcej) oraz podobne wartości $C_{max,ss}$ w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek (Cl_{kr} > 80 ml/min). U pacjentów z POChP z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (Cl_{kr} < 50 ml/min) dożylnie podanie pojedynczej dawki tiotropium spowodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji całkowitej (82% zwiększenie $AUC_{0-4\text{ godz}}$ oraz 52% wyższe C_{max}) w porównaniu z pacjentami z POChP z normalną funkcją nerek, co potwierdzone zostało badaniem stężenia w osoczu po inhalacji suchego proszku. U pacjentów z astmą i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (Cl_{kr} 50-80 ml/min) tiotropium podawane wziewnie nie powodowało istotnego zwiększenia ekspozycji w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Niewydolność wątroby nie powinna mieć znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne tiotropium. Tiotropium jest wydalone przede wszystkim przez nerki (74% dawki u młodych, zdrowych ochotników) i ulega prostej nieenzymatycznej reakcji hydrolizy estru z wytworzeniem farmakologicznie nieaktywnych produktów.

Japońscy pacjenci z POChP: w przekrojowym badaniu porównawczym, uśredniony szczyt stężenia tiotropium w osoczu po 10 minutach od inhalacji w stanie stacjonarnym był od 20% do 70% wyższy u japońskich pacjentów z POChP w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Nie zaobserwowano jednak przesłanek ku większej śmiertelności pacjentów japońskich w porównaniu z pacjentami kaukaskimi. Brak wystarczających danych farmakokinetycznych do przedstawienia dla innych grup etnicznych lub ras.

Dzieci i młodzież

Astma

Maksymalna i całkowita (AUC - pole pod krzywą i wydalanie z moczem) ekspozycja na tiotropium jest porównywalna u pacjentów z astmą w wieku 6 - 11 lat, 12 - 17 lat i ≥ 18 lat. W oparciu o wydalanie z moczem całkowita ekspozycja na tiotropium u pacjentów w wieku 1 do 5 lat była o 52 do 60% niższa niż w innych, starszych grupach wiekowych. Ekspozycja całkowita po skorygowaniu względem powierzchni ciała była porównywalna we wszystkich grupach wiekowych. Produkt leczniczy Spiriva Respimat był podawany u pacjentów w wieku 1 do 5 lat z użyciem komory inhalacyjnej z zaworem i maską.

POChP

W programie badań dotyczących POChP nie uczestniczyły dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2).

Mukowiscydoza

Po zainhalowaniu 5 μg tiotropium, stężenie tiotropium w osoczu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 5 lat wynosiło 10,1 pg/ml po 5 minutach po podaniu dawki leku w stanie stacjonarnym, następnie szybko się zmniejszało. Frakcja dawki dostępnej u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku < 5 lat, u których stosowano komorę inhalacyjną i maskę twarową, była w przybliżeniu 3–4-krotnie mniejsza niż obserwowana u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 5 lat i starszych.

U chorych na mukowiscydozę w wieku < 5 lat ekspozycja na tiotropium była zależna od masy ciała.

d) Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Parametry farmakokinetyczne produktu nie wpływają bezpośrednio na jego właściwości farmakodynamiczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wiele działań obserwowanych w konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, można wyjaśnić przeciwcholinergicznymi właściwościami bromku tiotropiowego. Typowe zaobserwowane u zwierząt objawy to: zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie przyrostu masy ciała, suchość błony śluzowej jamy ustnej i w nosie, zmniejszenie wydzielania płynu łzowego i śliny, rozszerzenie źrenic i przyspieszenie akcji serca. Inne istotne objawy zanotowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym to: łagodne podrażnienie dróg oddechowych u szczurów i myszy przejawiające się zapaleniem błony śluzowej nosa i zmianami w nabłonku jamy nosowej i krtani oraz zapalenie gruczołu krokowego wraz ze złogami białkowymi i kamicią pęcherza moczowego u szczurów.

U młodych szczurów poddawanych działaniu produktu leczniczego od 7. dnia po urodzeniu do momentu osiągnięcia dojrzałości płciowej obserwowano takie same bezpośrednie i pośrednie zmiany farmakologiczne jak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, a także zapalenie błony śluzowej nosa. Nie zaobserwowano toksyczności układowej, jak również nie stwierdzono istotnego wpływu na najważniejsze parametry rozwojowe, tchawicę lub rozwój najważniejszych narządów.

Szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy, mógł być wykazany tylko po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki. Bromek tiotropiowy nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani u królików. W badaniu wpływu na ogólną rozrodczość i płodność szczurów, nie wykazano żadnego działania niepożądanego wpływającego na płodność lub cykle płciowe zarówno badanych rodziców, jak i ich potomstwa w żadnej z zastosowanych dawek leku.

Po miejscowym lub ogólnoustrojowym narażeniu pięciokrotnie przekraczającym narażenie po zastosowaniu dawek terapeutycznych obserwowano zmiany w układzie oddechowym (podrażnienie) i moczowo-płciowym (zapalenie gruczołu krokowego) oraz toksyczny wpływ na reprodukcję. Badania genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Disodu edetynian
Woda oczyszczona
Kwas solny 3,6% (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym użyciu dla wkładu z lekiem Spiriva Respimat: 3 miesiące

Okres ważności po pierwszym użyciu dla inhalatora wielokrotnego użytku (re-usable): 1 rok

Zalecane stosowanie: 6 wkładów z lekiem na inhalator wielokrotnego użytku.

Uwaga: Działanie inhalatora wielokrotnego użytku (re-usable) RESPIMAT wykazano w badaniach dla 540 rozpyleń (odpowiada 9 wkładom z lekiem).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Typ i rodzaj materiału opakowania będącego w kontakcie z produktem leczniczym:

Roztwór znajduje się we wkładzie wykonanym z polietylenu i polipropylenu, zamkniętym polipropylenowym wieczkiem z silikonową uszczelką.

Wkład umieszczony jest w aluminiowym cylindrze.

Dostępne opakowania i dołączone urządzenia:

Opakowanie pojedyncze: 1 inhalator wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) oraz 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Opakowanie potrójne: 1 inhalator wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) oraz 3 wkłady z produktem leczniczym, każdy dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Pojedyncze opakowanie uzupełniające: 1 wkład z produktem leczniczym dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Potrójne opakowanie uzupełniające: 3 wkłady z produktem leczniczym, każdy dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16125

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 września 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

18 grudnia 2020