

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spiriva Respimat 2,5 micrograme soluție de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Doza eliberată este de 2,5 micrograme tiotropiu per puf (2 pufuri reprezintă o doză terapeutică) și reprezintă echivalentul a 3,124 micrograme bromură de tiotropiu monohidrat.
Doza eliberată este doza disponibilă pentru pacient la ieșirea din piesa bucală.

Excipienți cu efect cunoscut: Acest medicament conține 0,0011 mg clorură de benzalconiu pe fiecare doză eliberată.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat

Soluție de inhalat limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BPOC

Spiriva Respimat este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC).

Astm bronșic

Spiriva Respimat este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere asociat la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste cu forme severe de astm bronșic care au manifestat una sau mai multe exacerbări severe de astm bronșic în anul precedent (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Medicamentul se administrează numai prin inhalare. Cartușul poate fi introdus și utilizat numai în inhalatorul Respimat (vezi pct. 4.2).

Două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat reprezintă o doză terapeutică.

Doză recomandată pentru adulți este de 5 micrograme tiotropiu, sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeași oră.

Doză recomandată nu trebuie depășită.

În tratamentul astmului bronșic, beneficiile complete sunt vizibile după administrarea mai multor doze de medicament. La pacienții adulți cu forme severe de astm bronșic, tiotropiul trebuie administrat

adițional/suplimentar corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie (≥ 800 μg budesonidă/zi sau echivalent) și cel puțin un medicament de control.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici pot utiliza bromura de tiotropiu în doza recomandată.

Pacienții cu insuficiență renală pot utiliza bromura de tiotropiu în doza recomandată. Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei ≤ 50 ml/min), vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică pot utiliza bromura de tiotropiu în doza recomandată (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Astm bronșic

Doza recomandată pacienților cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani este de 5 micrograme tiotropiu administrat sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeași oră.

La adolescenți (12-17 ani) cu forme severe de astm bronșic, tiotropiul trebuie administrat suplimentar corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie (≥ 800 μg budesonidă/zi sau echivalent) și cel puțin un medicament de control sau suplimentar corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie (400 – 800 μg budesonidă/zi sau echivalent) și două medicamente de control.

La copii (6-11 ani) cu forme severe de astm bronșic, tiotropiul trebuie administrat suplimentar corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie (≥ 400 μg budesonidă/zi sau echivalent) și cel puțin un medicament de control sau suplimentar corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie (200 – 400 μg budesonidă/zi sau echivalent) și două medicamente de control.

Siguranța și eficacitatea Spiriva Respimat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu forme moderate de astm bronșic nu au fost încă stabilite. Siguranța și eficacitatea Spiriva Respimat la copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

BPOC

Spiriva Respimat nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Fibroză chistică

Eficacitatea și siguranța Spiriva Respimat nu au fost încă stabilite (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Mod de administrare

Acest medicament este destinat numai pentru administrare inhalatorie. Cartușul poate fi introdus și utilizat numai în inhalatorul reutilizabil Respimat. Respimat este un dispozitiv inhalator care generează un spray pentru inhalare. Medicamentul este destinat utilizării de către un singur pacient și este destinat administrării de doze multiple eliberate dintr-un singur cartuș.

Inhalatorul reutilizabil Respimat permite înlocuirea cartușului și poate fi utilizat cu până la 6 cartușe.

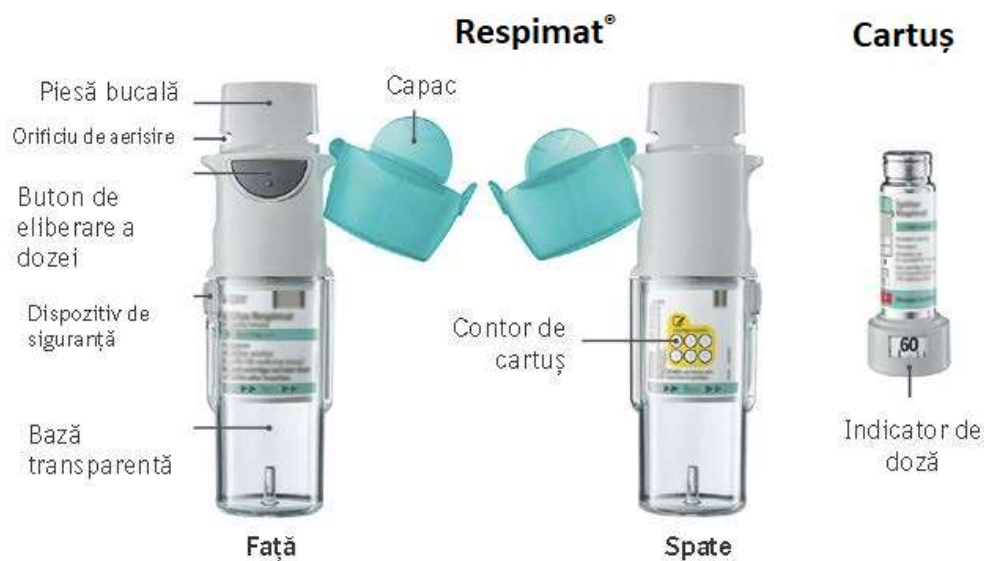
Pacienții trebuie să citească instrucțiunile privind modul de utilizare a inhalatorului reutilizabil Respimat înainte de a începe să utilizeze Spiriva Respimat.

Pentru a asigura administrarea corectă a medicamentului, pacientul trebuie instruit cu privire la modul de utilizare al inhalatorului de către un medic sau un alt profesionist din domeniul sănătății.

Instrucțiuni pentru funcționarea și utilizarea dispozitivului inhalator reutilizabil Respimat

Copiii trebuie să utilizeze Spiriva Respimat în prezența unui adult.

Va fi necesar ca pacientul să utilizeze acest inhalator numai O DATĂ PE ZI. Cu ocazia fiecărei utilizări, administrați DOUĂ PUFURI.



- Dacă Spiriva Respimat nu a fost utilizat timp de mai mult de 7 zile, eliberați un puf spre podea.
- Dacă Spiriva Respimat nu a fost utilizat timp de mai mult de 21 zile, repetați pașii de la 4 până la 6 până la apariția vizibilă a unei formațiuni de vapori. Apoi repetați de trei ori pașii 4 - 6.

Cum se întreține inhalatorul Respimat reutilizabil

Curățați piesa bucală, inclusiv partea metalică din interiorul acesteia, numai cu un material textil umed sau cu un șervețel, cel puțin o dată pe săptămână.

Orice modificare, oricât de ușoară, a culorii piesei bucale nu afectează funcționarea inhalatorului Respimat reutilizabil.



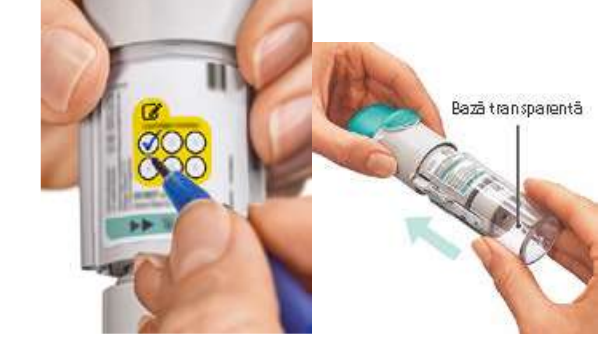


Dacă este necesar, ștergeți exteriorul inhalatorului Respimat reutilizabil cu un material textil umed.


Când să înlocuiți inhalatorul

Când pacientul a utilizat un inhalator cu 6 cartușe, procurați un ambalaj nou cu Spiriva Respimat reutilizabil care conține un inhalator.



Pregătirea pentru utilizare

<p>1. Îndepărtați baza transparentă</p> <ul style="list-style-type: none">• Nu desfaceți capacul.• Apăsați dispozitivul de siguranță în timp ce trageți spre exterior baza transparentă cu cealaltă mână.	
<p>2. Introduceți cartușul</p> <ul style="list-style-type: none">• Introduceți cartușul în inhalator.• Așezați inhalatorul pe o suprafață dură și apăsați ferm în jos până când se aude un clic atunci când se fixează în poziție.	
<p>3. Marcați cartușul și puneți baza transparentă înapoi</p> <ul style="list-style-type: none">• Marcați pe eticheta inhalatorului căsuța care corespunde numărului cartușurilor.• Puneți baza transparentă la loc și asigurați-vă că se aude clicul.	
<p>4. Rotiți</p> <ul style="list-style-type: none">• Nu scoateți capacul.• Rotiți baza transparentă în direcția indicată de săgețile de pe etichetă până când se aude un clic (jumătate de rotație).	
<p>5. Deschideți</p> <ul style="list-style-type: none">• Desfaceți capacul, astfel încât să fie complet deschis.	

<p>6. Apăsați</p> <ul style="list-style-type: none"> • Îndreptați inhalatorul spre podea. • Apăsați butonul de eliberare a dozei. • Închideți capacul. • Repetați pașii 4-6 până la apariția vizibilă a unei formațiuni de vapori. • După apariția vizibilă a unei formațiuni de vapori, repetați de trei ori pașii 4-6. <p>Inhalatorul este acum gata de utilizare și va fi capabil să livreze 60 de pufuri (30 doze).</p>	 <p>Buton de eliberare a dozei</p> <p>Pașii 4-6 x3</p>
--	--

Utilizare zilnică

<p>ROTIȚI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu scoateți capacul. • ROTIȚI baza transparentă în direcția indicată de săgețile de pe etichetă până când se aude un clic (jumătate de rotație). 	 <p>Săgeți</p>
<p>DESCHIDEȚI</p> <ul style="list-style-type: none"> • DESFACEȚI capacul, astfel încât să fie complet deschis. 	 <p>Capac</p>

APĂSAȚI

- Expirați încet și complet.
- Strângeți buzele în jurul capătului piesei bucale fără a acoperi orificiile de aerisire. Poziționați inhalatorul către partea din spate a gâtului.
- În timpul unui inspir lent, profund, pe gură, **APĂSAȚI** butonul de eliberare a dozei și continuați să inspirați încet cât timp simțiți că acest lucru este confortabil.
- Țineți-vă respirația pentru 10 secunde sau cât timp simțiți că acest lucru este confortabil.
- Repetați pașii **ROTIȚI, DESCHIDEȚI, APĂSAȚI** pentru un total de 2 pufuri.
- Închideți capacul până când veți utiliza din nou inhalatorul.



Când să înlocuiți cartușul Spiriva Respimat

Indicatorul de doză arată câte pufuri sunt disponibile în cartuș.



60 pufuri rămase



Mai puțin de 10 pufuri rămase. Procurați un nou cartuș.



Cartușul este consumat. Rotiți baza transparentă pentru a o desface. Inhalatorul este acum într-o poziție blocată. Scoateți cartușul din inhalator. Introduceți un cartuș nou până când se aude un clic (a se vedea pasul 2). Noul cartuș va fi scos în exterior mai mult decât primul cartuș (continuați cu pasul 3). Nu uitați să puneți baza transparentă înapoi pentru a debloca dispozitivul inhalator.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la bromură de tiotropiu sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1 sau la atropină sau substanțe înrudite, de exemplu ipratropiu sau oxitropiu.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Excipienți

Clorura de benzalconiu poate provoca respirație șuierătoare și dificultăți la respirație. Pacienții cu astm bronșic prezintă un risc crescut pentru aceste evenimente adverse.

Bromura de tiotropiu indicată ca bronhodilatator în tratamentul de întreținere, cu administrare o dată pe zi, nu trebuie administrată pentru tratamentul inițial al episoadelor acute de bronhospasm sau pentru ameliorarea simptomelor acute. În cazul unui episod acut, trebuie utilizat un beta-2-agonist cu acțiune rapidă.

Spiriva Respimat nu trebuie utilizat ca monoterapie în tratamentul astmului bronșic. Pacienții cu astm bronșic trebuie sfătuiți să continue tratamentul anti-inflamator, de exemplu cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie, fără nicio modificare după introducerea Spiriva Respimat, chiar dacă simptomele se ameliorează.

După administrarea soluției pentru inhalat conținând bromură de tiotropiu pot să apară reacții de hipersensibilitate imediată.

Având în vedere efectele sale anticolinergice, bromura de tiotropiu trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi îngust, hipertrofie de prostată sau obstrucție la nivelul colului vezicii urinare.

Medicamentele administrate inhalator pot determina bronhospasm indus prin inhalare.

Bromura de tiotropiu trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu infarct miocardic recent <6 luni; orice aritmie cardiacă instabilă sau care pune viața în pericol sau aritmie cardiacă care necesită intervenție sau o schimbare în tratamentul medicamentos în ultimul an; spitalizare pentru o insuficiență cardiacă (clasa NYHA III sau IV), în cursul anului trecut. Acești pacienți au fost excluși din studiile clinice și aceste condiții pot fi afectate de mecanismul anticolinergic de acțiune.

Deoarece concentrația plasmatică crește odată cu scăderea funcției renale, la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance al creatininei ≤ 50 ml/min) bromura de tiotropiu trebuie administrată numai dacă beneficiul terapeutic așteptat depășește riscul potențial. Nu există experiență pe termen lung la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Pacienții trebuie atenționați să evite pulverizarea medicamentului în ochi. Pacienții trebuie informați că acest lucru poate precipita sau agrava glaucomul cu unghi îngust, poate cauza durere sau disconfort ocular, vedere încețoșată temporară, halouri vizuale sau imagini colorate asociate cu înroșire a ochilor secundară congestiei conjunctivale și edemului cornean. La apariția oricărei asocieri a acestor simptome oculare, pacienții trebuie să întrerupă administrarea de bromură de tiotropiu și să se adreseze imediat unui medic specialist.

Xerostomia, care a fost observată în cursul tratamentului cu anticolinergice, poate fi asociată în cazul tratamentului de lungă durată cu apariția cariilor dentare.

Bromura de tiotropiu nu trebuie utilizată mai frecvent de o dată pe zi (vezi pct. 4.9).

Spiriva Respimat nu se recomandă în fibroză chistică (FC). Dacă se administrează la pacienți cu FC, Spiriva Respimat poate să intensifice semnele și simptomele FC (de exemplu reacții adverse grave, exacerbări pulmonare, infecții ale tractului respirator).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deși nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentoase, bromura de tiotropiu a fost utilizată concomitent cu alte medicamente folosite în mod uzual în tratamentul BPOC și al astmului bronșic, inclusiv bronhodilatatoare simpatomimetice, metilxantine, corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie sau orală, antihistaminice, mucolitice, modificatori ai leucotrienelor, cromone, tratament anti/IgE fără dovada clinică a interacțiunilor medicamentoase.

Nu s-a constatat că utilizarea beta-agoniștilor cu acțiune lungă (BAAL) sau a corticosteroizilor inhalatori (CSI) influențează expunerea la tiotropiu.

Administrarea concomitentă a bromurii de tiotropiu cu alte medicamente conținând anticolinergice nu a fost studiată și de aceea nu este recomandată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea bromurii de tiotropiu la femeile gravide sunt foarte limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere pentru dozele relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Spiriva Respimat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bromura de tiotropiu se elimină în laptele uman. Deși studiile la rozătoare au demonstrat că bromura de tiotropiu este eliminată în lapte numai în cantități mici, nu se recomandă utilizarea Spiriva Respimat în timpul alăptării. Bromura de tiotropiu este o substanță activă cu acțiune de lungă durată. Decizia de a continua/întrerupe tratamentul sau de a continua/întrerupe alăptarea în timpul tratamentului cu Spiriva Respimat trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării sugarului și de beneficiul administrării Spiriva Respimat la femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea la om pentru tiotropiu. Un studiu preclinic efectuat cu tiotropiu nu a evidențiat apariția niciunui efect advers asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Apariția amețelii sau a vederii încețoșate poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Multe dintre reacțiile adverse menționate pot fi atribuite proprietăților anticolinergice ale bromurii de tiotropiu.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Frecvențele atribuite reacțiilor adverse menționate mai jos se bazează pe frecvențele reacțiilor adverse (adică evenimente atribuite bromurii de tiotropiu) observate în grupul tratat cu tiotropiu pe baza datelor colectate din 7 studii clinice controlate cu placebo, efectuate la pacienți cu BPOC (3282 pacienți) și 12 studii clinice controlate cu placebo efectuate la pacienți adulți și copii și adolescenți cu astm bronșic (1930 pacienți), cu durate de tratament variind de la patru săptămâni până la un an.

Frecvența este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe/Termenul preferat MedDRA	Frecvența BPOC	Frecvența Astm bronșic
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>		
Deshidratare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>		
Amețeli	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Cefalee	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Insomnie	Rare	Mai puțin frecvente
<u>Tulburări oculare</u>		
Glaucom	Rare	Cu frecvență necunoscută
Creștere a tensiunii intraoculare	Rare	Cu frecvență necunoscută
Vedere încețoșată	Rare	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări cardiace</u>		
Fibrilație atrială	Rare	Cu frecvență necunoscută
Palpitații	Rare	Mai puțin frecvente
Tahicardie supraventriculară	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tahicardie	Rare	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>		
Tuse	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Faringită	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Disfonie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Epistaxis	Rare	Rare
Bronhospasm	Rare	Mai puțin frecvente
Laringită	Rare	Cu frecvență necunoscută
Sinuzită	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>		
Xerostomie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Constipație	Mai puțin frecvente	Rare
Candidoză orofaringiană	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Disfagie	Rare	Cu frecvență necunoscută
Boală de reflux gastroesofagian	Rare	Cu frecvență necunoscută
Carii dentare	Rare	Cu frecvență necunoscută
Gingivită	Rare	Rare
Glosită	Rare	Cu frecvență necunoscută
Stomatită	Cu frecvență necunoscută	Rare
Obstrucție intestinală, incluzând ileus paralytic	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Greută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat; Tulburări ale sistemului imunitar</u>		
Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente	Rare
Angioedem	Rare	Rare
Urticarie	Rare	Rare
Infecție cutanată/ulcer cutanat	Rare	Cu frecvență necunoscută
Xerodermie	Rare	Cu frecvență necunoscută
Hipersensibilitate (inclusiv reacții imediate)	Cu frecvență necunoscută	Rare
Reacție anafilactică	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>		
Edem articular	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută

<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>		
Retenție urinară	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Disurie	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecție a tractului urinar	Rare	Rare

Descriere a reacțiilor adverse selectate

În studiile clinice controlate efectuate la pacienți cu BPOC, cele mai frecvent observate reacții adverse au fost reacțiile adverse de tip anticolinergic, cum este xerostomia, care a apărut la aproximativ 2,9% dintre pacienți. La pacienții cu astm bronșic, incidența xerostomiei a fost de 0,83%.

În 7 studii clinice efectuate la pacienți cu BPOC, xerostomia a determinat întreruperea tratamentului la 3 din 3282 pacienți tratați cu tiotropiu (0,1%). Nu s-au raportat cazuri de întrerupere a tratamentului din cauza xerostomiei în 12 studii clinice efectuate la pacienți cu astm bronșic (1930 pacienți).

Reacțiile adverse grave atribuite efectelor anticolinergice includ glaucom, constipație, obstrucție intestinală, incluzând ileusul paralytic, și retenție urinară.

Copii și adolescenți

Baza de date privind siguranța include 560 de copii și adolescenți (296 pacienți cu vârste cuprinse între 1 și 11 ani și 264 de pacienți cu vârste între 12 și 17 ani) din 5 studii clinice controlate cu placebo, cu durate de tratament cuprinse între 12 săptămâni și un an. Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele raportate la adulți.

Alte grupe speciale de pacienți

Odată cu înaintarea în vârstă poate să apară o creștere a frecvenței de apariție a efectelor anticolinergice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Dozele mari de bromură de tiotropiu pot determina semne și simptome anticolinergice.

Cu toate acestea, nu au existat reacții adverse anticolinergice sistemice după inhalarea unei doze unice de până la 340 micrograme bromură de tiotropiu de către voluntarii sănătoși. În plus, cu excepția xerostomiei/uscăciunii mucoasei faringiene și uscăciunii mucoasei nazale, la voluntarii sănătoși nu s-au observat reacții adverse relevante după 14 zile de administrare a unor doze de până la 40 micrograme bromură de tiotropiu soluție de inhalat, altele decât reducerea pronunțată a secreției salivare apărută începând cu ziua 7.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru boli obstructive ale căilor respiratorii, inhalante, anticolinergice

Codul ATC: R03BB04

Mecanism de acțiune

Bromura de tiotropiu este un antagonist specific al receptorilor muscarinici, cu acțiune de lungă durată. Are o afinitate similară pentru subtipurile de receptori muscarinici M₁-M₅. La nivelul căilor respiratorii, bromura de tiotropiu se leagă competitiv și reversibil de receptorii M₃ de la nivelul musculaturii netede bronșice, antagonizând efectele colinergice (bronhoconstrictive) ale acetilcolinei și determinând relaxarea musculaturii netede bronșice. Efectul a fost dependent de doză și a durat mai mult de 24 ore. Fiind un compus cuaternar de amoniu cu efecte anticolinergice, după administrarea pe cale inhalatorie, bromura de tiotropiu are acțiune locală (bronho)selectivă, demonstrând un interval terapeutic acceptabil, înaintea apariției posibilelor efecte anticolinergice sistemice.

Efecte farmacodinamice

Disocierea tiotropiului, în special de pe receptorii M₃ este foarte lentă, evidențiind un timp de înjumătățire prin disociere semnificativ mai lung comparativ cu ipratropiul. Disocierea de pe receptorii M₂ este mai rapidă decât de pe receptorii M₃, ceea ce evidențiază în studiile funcționale *in vitro* selectivitatea (controlată cinetic) mai mare pentru M₃ față de M₂. Potența mare, disocierea foarte lentă de pe receptori și selectivitatea topică la inhalare se corelează clinic cu efectul bronhodilatator semnificativ și de lungă durată la pacienții cu BPOC și astm bronșic.

Eficacitate și siguranță clinică în BPOC

Programul de dezvoltare clinică de fază III a inclus două studii cu durată de 1 an, două studii cu durată de 12 săptămâni și 2 studii cu durată de 4 săptămâni, randomizate, dublu-orb, efectuate la 2901 pacienți cu BPOC (1038 tratați cu o doză de 5 μg tiotropiu). Programul cu durată de 1 an a inclus două studii controlate placebo. Cele două studii cu durată de 12 săptămâni au fost controlate atât activ (cu ipratropium) cât și cu placebo. Toate cele 6 studii au inclus evaluarea funcției respiratorii. În plus, cele două studii cu durată de 1 an au inclus criteriile de evaluare a stării de sănătate cum sunt dispneea, calitatea vieții raportată la starea de sănătate și efectul asupra exacerbărilor.

Studii controlate cu placebo

Funcție pulmonară

Soluția de inhalat conținând tiotropiu, administrată o dată pe zi, a determinat ameliorarea semnificativă a funcției respiratorii (volum expirator maxim pe secundă și capacitatea vitală forțată) în decurs de 30 minute de la administrarea primei doze comparativ cu placebo (îmbunătățire medie a VEMS la 30 minute: 0,113 litri; 95% interval de încredere (ÎI): 0,102 până la 0,125 litri, p < 0,0001). Îmbunătățirea funcției respiratorii a fost menținută timp de 24 ore la starea de echilibru comparativ cu placebo (îmbunătățire medie a VEMS: 0,122 litri; 95% interval de încredere (ÎI): 0,106 până la 0,138 litri, p < 0,0001).

Starea de echilibru farmacodinamic a fost atinsă în decurs de o săptămână.

Spiriva Respimat a ameliorat semnificativ PEFR (debitul expirator maxim) determinat dimineața și seara, după datele din fișa pacientului înregistrate zilnic, comparativ cu placebo (îmbunătățire medie PEFR: îmbunătățire medie dimineața 22 l/min; ÎI 95%: 18 până la 55 l/min, p < 0,0001; seara 26 l/min; ÎI 95% : 23 până la 30 l/min, p < 0,0001). Utilizarea Spiriva Respimat a determinat o reducere a utilizării bronhodilatatoarelor ca medicație “de urgență” comparativ cu placebo (reducerea medie a medicației “de urgență” 0,66 ocazii pe zi, ÎI 95% :0,51 până la 0,81 ocazii pe zi, p < 0,0001).

Efectele bronhodilatatoare ale Spiriva Respimat au fost menținute pe parcursul unei perioade de 1 an de administrare, fără vreun indiciu de apariție a toleranței.

Dispneea, Calitatea vieții pacientului raportată la starea de sănătate, Exacerbările BPOC în studii clinice pe termen lung cu durată de 1 an

Dispneea

Spiriva Respimat a ameliorat semnificativ dispneea (evaluată utilizând Indicele de evaluare a dispneei de tranziție) comparativ cu placebo (îmbunătățire medie de 1,05 unități; ÎI 95%: 0,73 până la 1,38, p < 0,0001). Această ameliorare s-a menținut pe durata perioadei de tratament.

Calitatea vieții pacientului raportată la starea de sănătate
 Îmbunătățirea scorului total mediu de evaluare a calității vieții pacientului (măsurat pe baza chestionarului St. George's Respiratory Questionnaire) între Spiriva Respimat și placebo la sfârșitul celor 2 studii cu durata de 1 an a fost de 3,5 unități (ÎI 95%: 2,1 până 4,9, $p < 0,0001$). O scădere de 4 unități este considerată relevantă clinic.

Exacerbări ale BPOC

În cadrul a trei studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu durata de 1 an, tratamentul cu Spiriva Respimat a determinat reducerea semnificativă a riscului de exacerbare a BPOC comparativ cu placebo. Exacerbările BPOC au fost definite ca „un complex de cel puțin două evenimente/simptome respiratorii cu durata de 3 zile sau mai mult, care necesită o modificare a tratamentului (prescriere de antibiotice și/sau corticosteroizi cu administrare sistemică și/sau o modificare semnificativă a medicației respiratorii prescrise)”. Tratamentul cu Spiriva Respimat a dus la o reducere a riscului de spitalizare ca urmare a unei exacerbări a BPOC (semnificativ în studiul amplu referitor la exacerbări, conceput a avea putere statistică adecvată).

Analiza cumulată a două studii de fază III și analiza separată a unui studiu adițional privind exacerbările sunt prezentate în Tabelul 1. Toată medicația respiratorie cu excepția anticolinergicilor și a beta-agoniștilor cu durată lungă de acțiune, a fost permisă ca tratament concomitent, adică beta-agoniști cu acțiune rapidă, corticosteroizi cu administrare inhalatorie și xantine. Administrarea de beta-agoniști cu acțiune de lungă durată a fost permisă în studiul privind evaluarea exacerbărilor.

Tabelul 1: Analiza statistică a exacerbărilor BPOC și a cazurilor de exacerbare a BPOC cu spitalizare la pacienți cu BPOC moderat până la foarte sever.

Studiu (N_{Spiriva} , N_{placebo})	Criteriu final de evaluare	Spiriva Respimat	Placebo	% Reducere a riscului (ÎI 95%) ^a	Valoarea p
Analiză cumulativă a studiilor de fază III cu durata de 1 an ^d (670, 653)	Număr zile până la prima exacerbare a BPOC	160 ^a	86 ^a	29 (16 până la 40) ^b	< 0,0001 ^b
	Media incidenței exacerbărilor pe pacient-an	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8 până la 33) ^c	0,002 ^c
	Intervalul de timp până la prima exacerbare a BPOC cu spitalizare			25 (-16 până la 51) ^b	0,20 ^b
	Media incidenței exacerbărilor pe pacient-an	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4 până la 38) ^c	0,096 ^c
Studiu de fază IIIb cu durata de 1 an privind exacerbarea (1939, 1953)	Număr zile până la prima exacerbare a BPOC	169 ^a	119 ^a	31 (23 până la 37) ^b	< 0,0001 ^b
	Media incidenței exacerbărilor pe pacient-an	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13 până la 28) ^c	< 0,0001 ^c
	Intervalul de timp până la prima exacerbare a BPOC cu spitalizare			27 (10 până la 41) ^b	0,003 ^b

	Media incidenței exacerbărilor pe pacient-an	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7 până la 30) ^c	0,004 ^c
--	---	-------------------	-------------------	--------------------------------------	--------------------

^a Intervalul de timp până la primul eveniment: zile de tratament până când 25% dintre pacienți au avut cel puțin o exacerbare a BPOC / o spitalizare ca urmare a exacerbării BPOC. În studiul A, 25% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au manifestat o exacerbare până la ziua 112, în timp ce în cazul Spiriva Respimat 25% dintre pacienți au manifestat o exacerbare până la ziua 173 ($p = 0,09$); în studiul B 25% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au manifestat o exacerbare până la ziua 74, în timp ce în cazul Spiriva Respimat 25% dintre pacienți au manifestat o exacerbare până la ziua 149 ($p < 0,0001$).

^b Riscul relativ a fost estimat din modelul de risc proporțional Cox. Coeficientul de reducere a riscului este 100 (1 – riscul relativ).

^c Regresia Poisson. Coeficientul de reducere a riscului este 100 (1 – riscul relativ).

^d Analiza cumulativă a fost specificată în momentul planificării studiilor. Criteriile finale de evaluare a exacerbărilor au fost îmbunătățite semnificativ în analizele individuale a două studii cu durata de un an.

Studii de lungă durată cu tiotropiu controlat activ

Un studiu randomizat pe termen lung, la scară mare, dublu-orb, controlat activ, cu o perioadă de observație de până la 3 ani, a fost efectuat pentru a compara eficacitatea și siguranța la Spiriva Respimat și Spiriva HandiHaler (5711 pacienți care au primit Spiriva Respimat; 5694 pacienți care au primit Spiriva HandiHaler). Obiectivele primare au fost timpul până la prima exacerbare BPOC, timp pentru mortalitatea de orice cauză și într-un sub-studiu (906 de pacienți) pentru determinarea FEV1 (pre-doză).

Timpul până la prima exacerbare a BPOC a fost similară numeric în timpul studiului la Spiriva Respimat și Spiriva HandiHaler (risc relativ (Spiriva Respimat / Spiriva HandiHaler), 0,98, cu un ÎI de 95% din 0,93-1,03). Numărul median de zile de la prima exacerbare a BPOC a fost de 756 zile pentru Spiriva Respimat și 719 zile pentru Spiriva HandiHaler.

Efectul bronhodilatator la Spiriva Respimat a fost menținut timp de peste 120 săptămâni, și a fost similar cu cel pentru Spiriva HandiHaler. Diferența medie a valorii FEV1 pentru Spiriva Respimat comparativ cu Spiriva HandiHaler a fost -0,010 L (95% ÎI -0,038 până la 0,018 ml).

În studiul TIOSPIR efectuat după punerea pe piață, care a comparat Spiriva Respimat și Spiriva HandiHaler, mortalitatea de orice cauză, inclusiv urmărirea ulterioară a evoluției stării vitale a fost similară cu rata de risc (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) = 0,96, 95% ÎI 0,84 până la 1,09). Expunerea retrospectivă la tratament a fost de 13135 și 13050 pacienți-ani.

În studiile controlate cu placebo, cu urmărirea ulterioară a evoluției stării vitale până la sfârșitul perioadei de tratament evaluate, Spiriva Respimat a arătat o creștere numerică în toate cauzele de mortalitate, comparativ cu placebo (rată de hazard (interval de încredere de 95%) de 1,33 (0,93, până la 1,92) cu expunerea la tratament la Spiriva Respimat de 2574 pacient-ani; excedentul mortalității a fost observată la pacienții cu tulburări de ritm cunoscute. Spiriva HandiHaler a arătat o reducere de 13% a riscului de deces ((rata de risc, inclusiv urmărirea ulterioară a evoluției stării vitale (tiotropium / placebo) = 0,87; 95% ÎI, 0,76 până la 0,99)). Expunerea la tratament pentru Spiriva HandiHaler a fost 10927 pacient-ani. Nu a fost observat un risc de mortalitate în exces în subgrupul de pacienți cu tulburări de ritm cunoscute în cadrul studiu controlat cu placebo cu Spiriva HandiHaler, precum și în studiul TIOSPIR cu Spiriva Respimat comparativ cu HandiHaler.

Eficacitate și siguranță clinică în astmul bronșic

Programul de cercetare clinică de fază III pentru astmul bronșic persistent la adulți a inclus două studii cu durata de 1 an, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo care au înrolat în total 907 pacienți cu astm bronșic (453 tratați cu Spiriva Respimat) tratați cu o combinație de corticosteroizi cu administrare inhalatorie (CSI) (≥ 800 μg budesonidă pe zi sau echivalent) împreună cu beta-agoniști cu acțiune de lungă durată (BAAL). Studiile au inclus determinări ale funcției pulmonare și evaluări ale exacerbărilor drept criteriu primar de evaluare.

Studiile PrimoTinA privind astmul bronșic

În cele două studii cu durată de 1 an efectuate la pacienți simptomatici care primeau terapie de întreținere constând cel puțin în corticosteroizi cu administrare inhalatorie ($\geq 800 \mu\text{g}$ budesonidă pe zi sau echivalent) plus beta-agoniști cu acțiune de lungă durată, Spiriva Respimat a demonstrat îmbunătățiri relevante clinic ale funcției pulmonare față de placebo atunci când a fost utilizat ca terapie asociată la tratamentul de fond.

În săptămâna a 24-a, îmbunătățirea medie a valorii maxime și minime a VEMS₁ a fost de 0,110 litri (95% ÎÎ: 0,063 - 0,158 litri, $p < 0,0001$) și, respectiv, de 0,093 litri (95% ÎÎ: 0,050 - 0,137 litri, $p < 0,0001$). Îmbunătățirea funcției pulmonare comparativ cu placebo a fost menținută timp de 24 de ore.

În studiile PrimoTinA privind astmul bronșic, tratamentul simptomatic al pacienților (N=453) constând în corticosteroizi cu administrare inhalatorie plus beta-agoniști cu acțiune de lungă durată plus tiotropiu au redus riscul de exacerbări ale astmului cu 21% prin comparație cu tratamentul simptomatic al pacienților (N=454) constând în corticosteroizi cu administrare inhalatorie plus beta-agoniști cu acțiune de lungă durată plus placebo. Reducerea riscului a fost de 20% în cazul numărului mediu al exacerbărilor grave de astm bronșic.

Aceasta a fost susținută printr-o reducere cu 31% a riscului agravării astmului și o reducere a riscului cu 24% a numărului mediu de agravări ale astmului / pacient an (vezi tabelul 2).

Tabelul 2: Exacerbările la pacienții simptomatici sub tratament cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie ($\geq 800 \mu\text{g}$ budesonidă pe zi sau echivalent) plus beta-agoniști cu acțiune de lungă durată (studiile PrimoTinA privind astmul bronșic)

Studiul	Criteriu final de evaluare	Spiriva Respimat asociat la terapie constând cel puțin în corticosteroizi cu administrare inhalatorie ^a /beta-agoniști cu acțiune de lungă durată (N=453)	Placebo asociat la terapie constând cel puțin în corticosteroizi cu administrare inhalatorie ^a /beta-agoniști cu acțiune de lungă durată (N=454)	% Reducere a riscului (ÎÎ 95%) ^a	Valoarea p
Analiză cumulativă a două studii de fază III cu durată de 1 an	Număr de zile până la prima exacerbare severă a astmului bronșic	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0,0343
	Număr mediu de exacerbări severe ale astmului bronșic pe pacient-an	0,530	0,663	20 ^d (0, 36)	0,0458
	Număr de zile până la prima agravare a astmului bronșic	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	<0,0001
	Număr mediu de agravări ale astmului	2,145	2,835	24 ^d (9, 37)	0,0031

	bronșic pe pacient-an				
--	--------------------------	--	--	--	--

^a ≥ 800 μg budesonidă pe zi sau echivalent

^b Riscul relativ, intervalul de încredere și valoarea p obținute din modelul de risc proporțional Cox în care numai tratamentul a fost considerat efect. Coeficientul de reducere a riscului este 100 (1 – rată de întâmplare).

^c Intervalul de timp până la primul eveniment: zile de tratament până când 25%/50% dintre pacienți au avut cel puțin o exacerbare severă / agravare a astmului bronșic

^d Raportul incidenței a fost obținut printr-o regresie de tip Poisson cu expunere liniară (în ani) a diferenței. Reducerea de risc procentuală este de 100 (raport 1-rată a incidenței).

Copii și adolescenți

BPOC

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Spiriva Respimat la toate subgrupele de copii și adolescenți în BPOC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Astm bronșic

Toate programele de cercetare clinică de fază III pentru astmul bronșic persistent la copii și adolescenți (1 – 17 ani) au fost studii randomizate, dublu-orb și controlate cu placebo. Toți pacienții au primit tratamente de fond care includ un corticosteroid cu administrare inhalatorie (CSI).

Astm sever

Adolescenți (12 – 17 ani)

În studiul privind astmul PensieTinA cu durata de 12 săptămâni, au fost incluși în total 392 de pacienți (130 cărora li s-a administrat Spiriva Respimat) care au prezentat simptome la o doză mare de CSI în prezența unui medicament de control sau o doză medie de CSI în prezența a două medicamente de control.

Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, CSI a fost definit ca o doză de > 800 - 1600 μg budesonidă pe zi sau echivalent; o doză medie de CSI ca 400 – 800 μg budesonidă pe zi sau echivalent. În plus, pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 14 ani ar putea primi o doză CSI > 400 μg budesonidă pe zi sau echivalent și cel puțin un medicament de control sau ≥ 200 μg budesonidă pe zi sau echivalent și cel puțin două medicamente de control.

În acest studiu, Spiriva Respimat a prezentat îmbunătățiri ale funcției pulmonare comparative cu placebo, în cazul utilizării ca adjuvant la tratamentul de fond, totuși, diferențele dintre valorile maxime și prin VEMS₁ nu au fost semnificative din punct de vedere statistic.

- În săptămâna 12, îmbunătățirile medii ale valorilor maxime și prin VEMS₁ au fost de 0,090 litri (95% ÎI: -0,019 până la 0,198 litri, $p = 0,1039$) și 0,054 litri (ÎI 95%: -0,061 până la 0,168 litri, $p = 0,3605$).
- În săptămâna 12, Spiriva Respimat a îmbunătățit semnificativ dimineața și seara PEF/debitul expirator (dimineața 17,4 l/min; 95% CI: 5,1 până la 29,6 l/min; seara 17,6 l/min; 95% ÎI: 5,9 până la 29,6 l/min).

Copii (6 – 11 ani)

În studiul privind astmul VivaTinA de 12 săptămâni, au fost incluși în total 400 de pacienți (din care 130 au primit Spiriva Respimat) care au prezentat o simptomatologie la administrarea unui corticosteroid cu administrare pe cale inhalatorie (CSI) cu doză ridicată, în prezența unui medicament de control sau a unui CSI cu doză medie în prezența a două medicamente de control. Un CSI cu doză mare a fost definit printr-o doză de > 400 μg budesonidă pe zi sau echivalent, o doză medie de 200 - 400 μg budesonidă pe zi sau echivalent.

În acest studiu, Spiriva Respimat a prezentat îmbunătățiri semnificative ale funcției pulmonare față de placebo, atunci când a fost utilizată ca supliment pentru tratamentul de bază.

- În săptămâna 12, îmbunătățirile medii ale valorilor maxime și prin VEMS₁ au fost de 0,139 litri (95% ÎI: -0,075 până la 0,203 litri, p = 0,0001) și 0,087 litri (ÎI 95%: -0,019 până la 0,154 litri, p = 0,0117).

Astm moderat

Adolescenți (12 – 17 ani)

În studiul privind astmul RubaTinA cu durata de un an, la un total de 397 pacienți (134 cărora li s-a administrat Spiriva Respimat) care au fost simptomatici la administrarea unei doze medii de CSI (200 – 800 µg budesonidă pe zi sau echivalent pentru pacienții cu vârste între 12 și 14 ani sau între 400 și 800 µg budesonidă pe zi sau echivalent pentru pacienții cu vârste cuprinse între 15 și 17 ani), Spiriva Respimat a prezentat îmbunătățiri semnificative ale funcției pulmonare față de placebo, atunci când a fost utilizată ca adjuvant în tratamentul de fond.

Copii (6 – 11 ani)

În studiul privind astmul CanoTinA cu durata de un an, la un total de 401 pacienți (135 cărora li s-a administrat Spiriva Respimat) care au prezentat simptomatologie la administrarea unei doze medii de CSI (200-400 µg budesonidă pe zi sau echivalent), Spiriva Respimat a prezentat îmbunătățiri semnificative ale funcției pulmonare placebo, când este utilizat ca supliment pentru tratamentul de fond.

Copii (1 – 5 ani)

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază II / III (NinoTinA-astm), cu durata de 12 săptămâni, a fost efectuat la un număr de 101 copii (31 au primit Spiriva Respimat) cu astm la tratamente de fond care includ un CSI. Pentru administrarea medicației de studiu la 98 de pacienți a fost utilizată o cameră de reținere ventilată Aerochamber Plus Flow-Vu® cu mască de față.

Obiectivul principal al studiului a fost siguranța; evaluările de eficacitate au fost exploratorii.

Numărul și procentul pacienților care au raportat reacții adverse (RA), indiferent de corelare, sunt prezentați în tabelul 3. Numărul de evenimente adverse pentru astm a fost mai mic pentru Spiriva Respimat comparativ cu placebo. Studiile de eficacitate experimentală nu au evidențiat diferențe pentru Spiriva Respimat comparativ cu placebo.

Tabelul 3: Frecvența pacienților cu RA raportate la ≥ 5 pacienți în studiul NinoTinA-astm (copii cu vârste cuprinse între 1 și 5 ani)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Număr de pacienți	34 (100,0)	31 (100,0)
Pacienți cu RA de orice fel	25 (73,5)	18 (58,1)
Rinofaringită	5 (14,7)	2 (6,5)
Infecții ale căilor respiratorii superioare	1 (2,9)	5 (16,1)
Astm*	10 (29,4)	2 (6,5)
Pirexie/febră	6 (17,6)	3 (9,7)

* Termenii MedDRA de nivel scăzut sub termenul preferat "Astm" au fost fie "Astmul agravat" sau "Exacerbarea astmului"

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Spiriva Respimat la subgrupa de copii cu vâsta sub 1 an (vezi pct. 4.2 pentru informații referitoare la modul de administrare la copii și adolescenți).

Eficacitate și siguranță clinică în fibroză chistică (FC)

Programul de dezvoltare clinică în FC a inclus trei studii multicentrice efectuate la 959 pacienți cu vârsta de 5 luni și peste. Pacienții cu vârsta sub 5 ani au utilizat un spacer (AeroChamber Plus®)

prevăzută cu mască pentru față și au fost incluși numai pentru evaluarea siguranței. Cele două studii pivot (un studiu de fază II în vederea identificării dozelor și un studiu de fază III pentru confirmare), cu durată de 12 săptămâni, randomizate, dublu-orb au comparat efectele funcției respiratorii (procent anticipate VEMS₁ al ASC_{0-4h} și prin VEMS₁) la Spiriva Respimat (tiotropiu 5 μg: 469 pacienți) comparativ cu placebo (315 pacienți); al doilea studiu pivot de fază III în vederea identificării dozelor a inclus o fază de extensie deschisă pe termen lung de până la 12 luni. În aceste studii, toate medicamentele pentru tratamentul căilor respiratorii, cu excepția anticolinergicilor, au fost admise ca tratament concomitent, de exemplu beta-agoniști cu acțiune de lungă durată, mucolitice și antibiotice.

Efectele asupra funcției respiratorii sunt prezentate în tabelul 4. Nu au fost observate ameliorări semnificative privind simptomele și starea de sănătate (exacerbări prin chestionarul simptomelor respiratorii și sistемice / Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire și al calității vieții prin chestionarul referitor la fibroza chistică / Cystic Fibrosis Questionnaire).

Tabelul 4: Diferența medie ajustată față de placebo la modificările absolute de la valoarea inițială după 12 săptămâni.

	Fază II		Fază III			
	Toți pacienții (N _{Spiriva} = 176, N _{placebo} = 168)		Toți pacienții (N _{Spiriva} = 293, N _{placebo} = 147)		≤ 11 ani (N _{Spiriva} = 95, N _{placebo} = 47)	≥ 12 ani (N _{Spiriva} = 198, N _{placebo} = 100)
	medie (95% ÎI)	valoare p	medie (95% ÎI)	valoare p	medie (95% ÎI)	medie (95% ÎI)
VEMS ₁ ASC _{0-4h} (% anticipat) ^a <i>modificări absolute</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)
VEMS ₁ ASC _{0-4h} (litri) <i>modificări absolute</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)
Prin VEMS ₁ (% anticipat) ^a <i>modificări absolute</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)
Prin VEMS ₁ (litres) <i>modificări absolute</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)

^aCo-obiective primare

Toate reacțiile adverse medicamentoase (ADRs) observate în studiile clinice pentru FC sunt cunoscute ca reacții adverse ale tiotropiului (vezi pct. 4.8). Reacții adverse considerate asociate observate cel mai frecvent pe durata perioadei dublu-orb de 12 săptămâni au fost tuse (4,1%) și xerostomie (2,8%).

Numărul și procentul de pacienți care au raportat reacții adverse (RA/AEs) de interes special în fibroză chistică sunt prezentate în Tabelul 5. Semnele și simptomele considerate a fi manifestări ale fibrozei chistice au crescut numeric, deși nu sunt semnificative statistic, în special la copii cu vârsta ≤ 11 ani.

Tabelul 5: Procentul de pacienți cu RA de interes special în fibroză chistică, pe grupe de vârstă peste mai mult de 12 săptămâni de tratament indiferent de înrudire/legătură (cumulate din Faza II și faza III)

	≤11 ani		≥12 ani	
	N _{placebo} =96	N _{Spiriva} =158	N _{placebo} =215	N _{Spiriva} =307
Durere abdominală	7,3	7,0	5,1	6,2
Constipație	1,0	1,9	2,3	2,6
Sindrom de obstrucție distală intestinală	0,0	0,0	1,4	1,3
Infecții ale căilor respiratorii	34,4	36,7	28,4	28,3
Creșterea cantității de spută	1,0	5,1	5,6	6,2
Exacerbări	10,4	14,6	18,6	17,9

"Sindromul distal al obstrucției intestinale" și "creșterea cantității de spută" sunt termeni preferați MedDRA. "Infecții ale tractului respirator" este un termen MedDRA care face parte dintr-un grup de termeni de un nivel mai mare. Termenii "durere abdominală", "constipație" și "exacerbări" fac parte din colecția de termeni preferați MedDRA.

Treizeci și patru (10,9%) de pacienți randomizați pentru grupul placebo și 56 (12,0%) de pacienți randomizați pentru grupul tratat cu Spiriva Respimat au manifestat evenimente adverse grave.

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Spiriva Respimat la subgrupa de copii și adolescenți cu vârsta sub 1 an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

a) Informații generale

Bromura de tiotropiu este un compus cuaternar de amoniu non-chiral, puțin hidrosolubil. Bromura de tiotropiu este disponibilă sub formă de soluție de inhalat administrată cu ajutorul inhalatorului Respimat. Aproximativ 40% din doza inhalată se depune în plămâni, organul țintă, cantitatea rămasă depunându-se la nivelul tractului gastrointestinal. Unele dintre datele de farmacocinetică descrise mai jos au fost obținute utilizând doze mai mari decât cele recomandate în clinică.

b) Caracteristici generale ale substanței active după administrarea medicamentului

Absorbție: După inhalarea soluției de către voluntari tineri sănătoși, datele privind excreția urinară au indicat faptul că aproximativ 33% din doza inhalată ajunge în circulația sistemică. Soluțiile de bromură de tiotropiu cu administrare orală au o biodisponibilitate absolută de 2-3%. Este de așteptat ca alimentele să nu influențeze absorbția acestui compus cuaternar de amoniu. Concentrațiile plasmatice maxime de bromură de tiotropiu au fost observate la 5-7 minute după inhalare.

La starea de echilibru, la pacienții cu BPOC concentrațiile plasmatice maxime ale bromurii de tiotropiu de 10,5 pg/ml au fost atinse și au scăzut rapid, după un model multicompartmental. La starea de echilibru, concentrațiile plasmatice minime au fost de 1,60 pg/ml.

O concentrație plasmatică maximă de bromură de tiotropiu la starea de echilibru de 5,15 pg/ml a fost atinsă la 5 minute după administrarea aceleiași doze la pacienți cu astm bronșic.

Expunerea sistemică după inhalarea de tiotropiu prin inhalatorul Respimat a fost similară cu tiotropiul inhalat prin inhalatorul dispozitivul HandiHaler.

Distribuție: Medicamentul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 72% și prezintă un volum aparent de distribuție de 32 l/kg. Nu se cunosc concentrațiile realizate local în plămân, dar, având în vedere calea de administrare, se așteaptă concentrații mult mai mari la nivel pulmonar. Studiile efectuate la șobolani au arătat că bromura de tiotropiu nu traversează bariera hematoencefalică într-o proporție semnificativă.

Biotransformare: Bromura de tiotropiu se metabolizează în proporție mică. Acest lucru este dovedit de excreția prin urină în proporție de 74% sub formă de substanță nemetabolizată, după administrarea

intravenoasă a unei doze la voluntari sănătoși tineri. Esterul bromurii de tiotropiu este clivat neenzimatic, rezultând un alcool (alcoolul N-metilscopină) și un acid (acidul ditienilglicolic), compuși inactivi pe receptorii muscarinici. Studiile *in vitro* pe microzomi hepatici umani și pe hepatocite umane sugerează că o parte din medicament (< 20% din doza administrată intravenos) este metabolizată prin oxidare dependentă de citocromul P450 (CYP) și conjugare ulterioară cu glutatoin într-o varietate de metaboliți de Fază II.

Studiile efectuate *in vitro* pe microzomi hepatici umani demonstrează: calea de metabolizare enzimatică poate fi inhibată de inhibitorii CYP 2D6 (și 3A4), chinidină, ketoconazol și gestoden. Astfel, CYP 2D6 și 3A4 sunt implicate în calea metabolică care este responsabilă pentru eliminarea unei părți mai mici din doză. Chiar în concentrații mai mari decât cele terapeutice, bromura de tiotropiu nu inhibă CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A din microzomii hepatici umani.

Eliminare: Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică pentru bromura de tiotropiu variază între 27 – 45 ore după inhalare la tineri sănătoși și pacienți cu BPOC. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică a fost de 34 de ore la pacienții cu astm bronșic. După administrarea intravenoasă a unei doze la voluntari tineri sănătoși, clearance-ul total a fost de 880 ml/min. Bromura de tiotropiu administrată intravenos se elimină în special prin urină sub formă nemetabolizată (74%).

După inhalarea soluției, de către pacienți cu BPOC la starea de echilibru, eliminarea urinară reprezintă 18,6% (0,93 μg) din doză, restul reprezentând medicament neabsorbit din intestin și se elimină prin materiile fecale.

După inhalarea soluției, de către tineri sănătoși, eliminarea urinară reprezintă 20,1-29,4% din doză, restul reprezentând medicament neabsorbit din intestin și se elimină prin materiile fecale.

La pacienții cu astm bronșic, 11,9% (0,595 μg) din doză este excretată nemodificată în urină pe durata a 24 de ore după administrare la starea de echilibru. Clearance-ul renal al bromurii de tiotropiu depășește clearance-ul creatininei, indicând secreția substanței active în urină.

După inhalare cronică/pe termen lung o dată pe zi de către pacienți cu BPOC, proprietățile farmacocinetice la starea de echilibru a fost atinsă până în ziua a 7-a, cu nici o acumulare ulterioară.

Liniaritate/non-liniaritate

Tiotropiu a dovedit o farmacocinetică liniară la doze terapeutice indiferent de forma farmaceutică utilizată.

c) Caracteristici la pacienți

Pacienți vârstnici: Așa cum este de așteptat în cazul tuturor medicamentelor cu eliminare predominant renală, vârsta înaintată a fost asociată cu un clearance renal scăzut al tiotropiului (de la 347 ml/min la pacienții cu BPOC cu vârsta < 65 ani, la 275 ml/min la pacienții cu BPOC cu vârsta > 65 ani). Aceasta nu a condus la o creștere corespunzătoare a valorilor ASC_{0-4h} sau $C_{max,ss}$. La pacienții cu astm bronșic, nu s-au identificat diferențe asociate vârstei în ceea ce privește expunerea la bromura de tiotropiu.

Pacienți cu insuficiență renală: După administrarea inhalatorie de tiotropiu o dată pe zi la pacienți cu BPOC la starea de echilibru, insuficiența renală ușoară (Cl_{cr} 50-80 ml/min) a determinat creșterea ușoară a concentrațiilor plasmatice a ASC_{0-4h} (creștere cuprinsă între 1,8-30%) și a valorilor similare $C_{max,ss}$ comparativ cu concentrațiile plasmatice la pacienții cu funcție renală normală (Cl_{CR} >80 ml/min).

La pacienții cu BPOC cu insuficiență renală moderată până la severă (Cl_{cr} < 50 ml/min), administrarea intravenoasă a unei doze unice de tiotropiu a determinat dublarea în expunerea totală a concentrațiilor plasmatice (82% creștere a ASC_{0-4h}) și 52% creștere a C_{max} , comparativ cu concentrațiile plasmatice la pacienții cu funcție renală normală, confirmată de concentrațiile plasmatice după inhalarea de pulbere uscată.

La pacienții cu astm bronșic cu insuficiență renală ușoară (Cl_{cr} 50-80 ml/min) inhalarea bromurii de tiotropiu nu a determinat creșteri relevante ale expunerii comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este de așteptat ca insuficiența hepatică să aibă influență relevantă asupra farmacocineticii tiotropiului. Bromura de tiotropiu se elimină predominant pe cale

renală (74% la voluntarii sănătoși tineri) și prin clivaj simplu neenzimatic al esterilor, rezultând substanțe inactivate din punct de vedere farmacologic.

Pacienți japonezi cu BPOC: pe baza studiilor comparative încrucișate, media concentrațiilor plasmatiche maxime de tiotropiu la 10 minute după administrarea la starea de echilibru a fost cu 20% până la 70% mai mare la pacienții japonezi comparativ cu pacienții cu BPOC aparținând rasei albe după inhalarea de tiotropiu, dar nu a existat niciun indiciu de mortalitate mai mare sau de risc cardiac la pacienții japonezi comparativ cu pacienții aparținând rasei albe. Nu sunt disponibile date farmacocinetice suficiente pentru alte etnii sau rase.

Copii și adolescenți:

Astm bronșic

Expunerea maximă și totală (ASC și excreție urinară) la tiotropiu este comparabilă între pacienții cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, cu vârste între 12 și 17 ani și cu vârsta ≥ 18 ani. Pe baza excreției urinare, expunerea totală la tiotropiu la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani a fost cu 52 până la 60% mai scăzută decât în cazul altor grupuri de vârstă mai înaintată. Datele totale privind expunerea, ajustate în funcție de suprafața corporală, au fost comparabile la toate grupele de vârstă. Spiriva Respimat a fost administrat cu o cameră de reținere prevăzută cu valvă și cu mască de față la pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani.

BPOC

În programul BPOC nu au fost incluși copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Fibroză chistică

După inhalarea de 5 μg tiotropium, concentrațiile plasmatiche ale tiotropiului la pacienți cu FC cu vârsta ≥ 5 ani a fost 10.1 pg/ml la 5 minute după administrarea dozei la starea de echilibru și s-a micșorat rapid după aceea. Procentul din doza utilizată la pacienți cu FC, cu vârstă < 5 ani, administrată cu spacer și mască pentru față, a fost de aproximativ 3 până la 4 ori mai mic decât cel observat la pacienți cu FC și vârste < 5 ani.

d) Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Nu există o relație directă între proprietățile farmacocinetice și cele farmacodinamice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Multe dintre efectele observate în studiile specifice farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după administrarea de doze repetate și toxicității asupra funcției de reproducere pot fi determinate de proprietăților anticolinergice ale bromurii de tiotropiu. În mod specific, la animale s-au observat reducerea consumului de hrană, inhibarea creșterii în greutate, xerostomie și uscăciune la nivelul nasului, reducerea secreției lacrimale și salivare, midriază și frecvență cardiacă scăzută. Alte efecte relevante observate în cadrul studiilor privind evaluarea toxicității după administrarea de doze repetate au fost: iritație ușoară la nivelul căilor respiratorii la șobolani și șoareci, manifestată prin rinită și modificări epiteliale la nivelul cavității nazale și laringelui, și prostatită, precum și depozite proteice și litiazice la nivelul vezicii urinare la șobolani.

La șobolani tineri expuși din ziua a 7-a postnatală și până la maturitate sexuală au fost observate aceleași modificări farmacologice directe și indirecte în studii de toxicitate repetate, precum rinita. Nu au fost observate semne de toxicitate sistemică și nici efecte semnificative toxicologic asupra parametrilor cheie de dezvoltare a traheei sau a organelor țintă.

Efectele nocive asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale pot fi demonstrate numai în cazul administrării de doze toxice materne. Bromura de tiotropiu nu a prezentat efecte teratogene la șobolani și iepuri. Într-un studiu general efectuat la șobolani privind funcția de reproducere și fertilitatea, nu a fost observat niciun indiciu cu privire la apariția oricărui efect advers asupra fertilității sau a performanței funcției de reproducere, nici la părinții tratați, nici la descendenții acestora, indiferent de doza administrată.

După o expunere locală sau sistemică de 5 ori mai mare decât expunerea terapeutică, s-au observat modificări respiratorii (iritație) și urogenitale (prostatită) și toxicitate asupra funcției de reproducere. Studiile privind evaluarea genotoxicității sau potențialului carcinogen nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benzalconi
Edetat disodic
Apă purificată
Acid clorhidric 3,6% (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
Durata de valabilitate a cartușului în timpul utilizării: 3 luni
Durata de valabilitate a inhalatorului în timpul utilizării: 1 an
Utilizare recomandată: 6 cartușe pentru un inhalator

Notă: Funcționalitatea inhalatorului RESPIMAT reutilizabil a fost demonstrată prin teste efectuate pentru 540 doze eliberate (corespunzătoare pentru 9 cartușe).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tipul și materialul containerului care vine în contact cu medicamentul:
Soluția este introdusă într-un cartuș din polietilenă/polipropilenă cu un capac din prolipropilenă ce are integrat un inel din silicon pentru sigilare. În cartuș este inclus un cilindru din aluminiu.
Fiecare cartuș conține 4 ml soluție de inhalat.

Mărimi de ambalaj și dispozitive disponibile:

Ambalaj unic: 1 dispozitiv inhalator Respimat reutilizabil și 1 cartuș care furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Ambalaj triplu: 1 dispozitiv inhalator Respimat reutilizabil și 3 cartușe, fiecare cartuș furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Ambalaj unic pentru reîncărcare: 1 cartuș care furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Ambalaj triplu pentru reîncărcare: 3 cartușe, fiecare cartuș furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementărilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10138/2017/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023