

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spiriva Respimat, 2,5 mikrogrammi, inhalatsioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 2,5 mikrogrammi tiotropiumi ühe vajutuse kohta (1 raviannus koosneb 2 vajutusest) ning see võrdub 3,124 mikrogrammi tiotropiumbromiidmonohüdraadiga.

Inhaleeritav annus on see annus, mis on pärast huuliku läbimist patsiendi poolt kasutatav.

INN. *Tiotropii bromidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: See ravim sisaldab 0,0011 mg bensalkooniumkloriidi ühe pihustusannuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonilahus

Selge, värvitu inhalatsioonilahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Bronhodilateeriv säilitusravi kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel sümptomite leevendamiseks.

Astma

Spiriva Respimat on näidustatud täiendavaks bronhodilateerivaks säilitusraviks vähemalt 6-aastastel raske astmaga patsientidel, kellel esines üks või mitu rasket astma ägenemist eelneval aastal (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravim on ette nähtud kasutamiseks ainult inhalatsiooni teel. Kolbampulli võib sisestada ainult Respimat inhalaatorisse ja kasutada ainult sellega (vt lõik 4.2).

Üks raviannus koosneb Respimat inhalaatori kahest pihustusannusest.

Täiskasvanuile soovitatav annus on 5 mikrogrammi tiotropiumi, manustades kaks Respimat inhalaatori pihustusannust üks kord ööpäevas, iga päev samal ajal.

Soovitavat annust ei tohi ületada.

Astma ravis ilmneb ravimi täielik kasu pärast mitmendat annust. Täiskasvanud, raske astmaga patsientidel tuleb tiotroopiumi kasutada lisaks inhaleeritavale kortikosteroidile (≥ 800 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) ja vähemalt veel ühte astma säilitusravimit.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid võivad kasutada tiotroopiumbromiidi soovitatud annuses.

Neerukahjustusega patsiendid võivad kasutada tiotroopiumbromiidi soovitatud annuses. Keskmise või raske neerukahjustusega (kreatiiniini kliirens ≤ 50 ml/min) patsientide kohta vt lõigud 4.4 ja 5.2.

Maksakahjustusega patsiendid võivad kasutada tiotroopiumbromiidi soovitatud annuses (vt lõik 5.2).

Lapsed

Astma

6...17-aastastele patsientidele on soovituslik annus 5 mikrogrammi tiotroopiumi, mida manustatakse Respimat inhalaatorist kahe pihustusannusena üks kord ööpäevas, iga päev samal ajal.

Raske astmaga noorukitel (12...17-aastased) tuleb tiotroopiumi kasutada lisaks inhaleeritavale kortikosteroidile ($> 800...1600$ mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) ja ühele astma säilitusravimile või lisaks inhaleeritavale kortikosteroidile (400...800 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) ja kahele astma säilitusravimile.

Raske astmaga lastel (6...11-aastased) tuleb tiotroopiumi kasutada lisaks inhaleeritavale kortikosteroidile (> 400 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) ja ühele astma säilitusravimile või lisaks inhaleeritavale kortikosteroidile (200...400 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) ja kahele astma säilitusravimile.

Spiriva Respimati ohutus ja efektiivsus mõõduka astmaga 6...17-aastastel lastel ei ole tõestatud. Spiriva Respimati ohutus ja efektiivsus noorematel kui 6-aastastel lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

KOK

Spiriva Respimati kasutamine lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole asjakohane.

Tsüstiline fibroos

Spiriva Respimati efektiivsus ja ohutus ei ole tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Manustamisviis

Ravimi õige manustamise tagamiseks peab arst või meditsiinitöötaja patsiendile näitama, kuidas inhalaatorit kasutada.

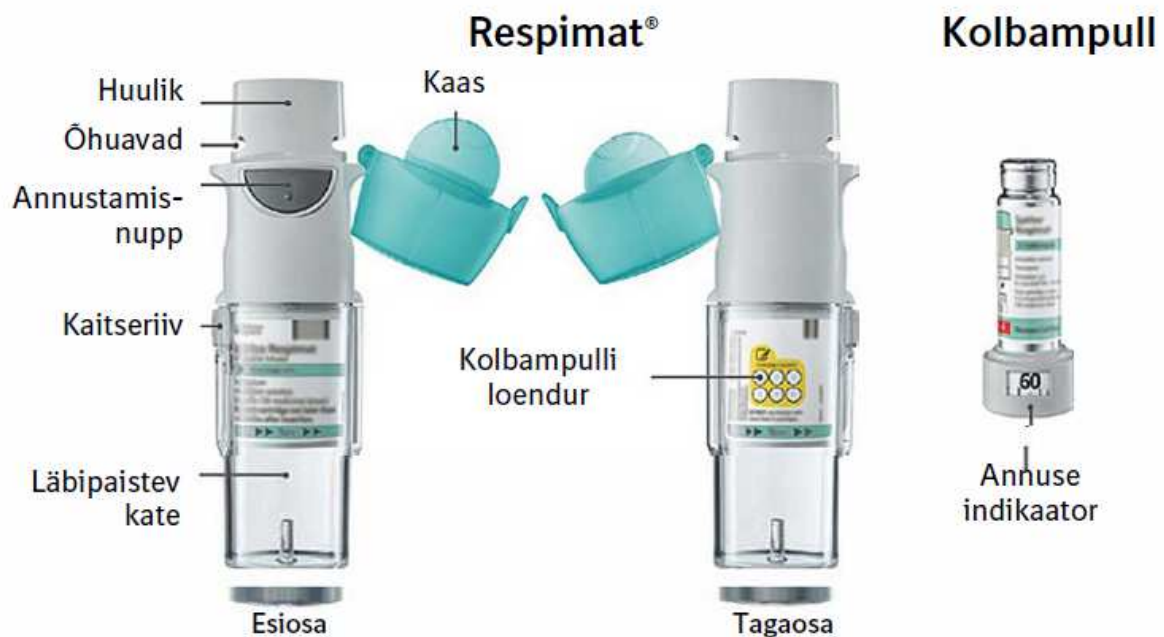
SPIRIVA® RESPIMAT®

Kasutusjuhend

Sissejuhatus

Enne korduvkasutatava Spiriva Respimati kasutamist lugege seda kasutusjuhendit. Lapsed peavad Spiriva Respimati kasutama täiskasvanu abiga.

Patsient peab seda inhalaatorit kasutama ainult ÜKS KORD ÖÖPÄEVAS. Iga kord manustada KAKS PIHUSTUST.



- Kui ei ole kasutatud üle 7 päeva, siis pihustage üks pihustus suunaga allapoole.
- Kui ei ole kasutatud üle 21 päeva, siis korrake lõigus „Kasutamiseks ettevalmistamine“ kirjeldatud etappe 4 kuni 6, kuni näete ravimipilve. Seejärel korrake etappe 4 kuni 6 veel kolm korda.

Kuidas korduvkasutatavat Spiriva Respimati hooldada

Puhastage huulik ja temas paiknevat metallosa niiske lapi või pabersalvrätiga vähemalt üks kord nädalas.





Huuliku vähene värvuse muutus ei mõjuta korduvkasutatava Spiriva Respimat inhalaatori toimimist. Vajadusel puhastage korduvkasutatava Spiriva Respimat inhalaatori välispinda, pühkides niiske lapiga.

Millal inhalaator vahetada

Kui patsient on kasutanud inhalaatorit 6 kolbampulliga, tuleb võtta uus korduvkasutatava Spiriva Respimati pakend, milles paikneb inhalaator.



Kasutamiseks ettevalmistamine

<p>1. Eemaldage läbipaistev kate</p> <ul style="list-style-type: none">• Hoidke kaas suletuna.• Vajutage kaitseriivile, samal ajal teise käega läbipaistvat katet ära tõmmates.	
<p>2. Sisestage kolbampull</p> <ul style="list-style-type: none">• Sisestage kolbampull inhalaatorisse.• Asetage inhalaator kindlale pinnale ja vajutage kindlalt alla, kuni kolbampull plöksatab kohale.	
<p>3. Jätke jälg kolbampullile</p> <ul style="list-style-type: none">• Märgistage kontroll-lahter inhalaatori sildil, et jääks jälg kolbampullide numbritest.• Paigutage läbipaistev kate tagasi oma kohale, kuni see plöksatab.	
<p>4. Keerake</p> <ul style="list-style-type: none">• Hoidke kaas suletuna.• Keerake läbipaistvat katet etiketil kujutatud nooltega märgistatud suunas, kuni see plöksatab (pool pööret).	

5. Avage

- Avage kaas, nii et see plöksatab täiesti lahti.



6. Vajutage

- Suunake inhalaator otsaga allapoole.
- Vajutage annustamisnupule.
- Sulgege kaas.
- Korrake etappe 4 kuni 6, kuni näete ravimipilve.
- **Pärast seda, kui näete ravimipilve,** korrake etappe 4 kuni 6 veel kolm korda.

Inhalaator on nüüd kasutusvalmis ja väljutab 60 pihustust (30 annust).



Igapäevane kasutamine

<p>KEERAKE</p> <ul style="list-style-type: none">• Hoidke kaas suletuna.• KEERAKE läbipaistvat katet etiketil kujutatud nooltega märgistatud suunas, kuni see plöksatab (pool pööret).	
<p>AVAGE</p> <ul style="list-style-type: none">• AVAGE kaas, kuni see plöksatab täiesti lahti.	
<p>VAJUTAGE</p> <ul style="list-style-type: none">• Hingake aeglaselt ja täielikult välja.• Sulgege huuled ümber huuliku otsa nii, et õhuavad oleksid vabad. Suunake inhalaator neelu tagaseinale. Hingates aeglaselt ja sügavalt suu kaudu sisse, VAJUTAGE annustamisnupule ning jätkake aeglast sissehingamist niikaua, kui see teile mugav tundub.• Hoidke hinge kinni 10 sekundit või niikaua, kui see teile mugav tundub.• Korrake KEERAMIST, AVAMIST ja VAJUTAMIST kokku 2 pihustuse puhul.• Sulgege kaas kuni inhalaatori järgmise kasutamiseni.	

Millal vahetada Spirivat Respimat kolbampull

Annuseindikaator näitab, mitu pihustust on kolbampulli jäänud.



jäänud 60 pihustust



jäänud alla 10 pihustuse. Hankige uus kolbampull.



kolbampull on tühjaks saanud. Keerake läbipaistev kate lahti. Inhalaator on nüüd lukustatud. Tõmmake kolbampull inhalaatorist välja. Sisestage uus kolbampull (jätkake 2. etapist).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus tiotropiumbromiidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või atropiini või selle derivaatide, nt ipratroopiumi või oksütroopiumi suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Abiained

Bensalkooniumkloriid võib põhjustada vilistavad ja raskendatud hingamist. Astma patsiendid on nendest kõrvaltoimetest enim ohustatud.

Kuna tiotropiumbromiid on bronhodilataator, mis on mõeldud säilitusraviks manustamissagedusega üks kord ööpäevas, siis seda ei tohi kasutada bronhospasmi ägedate episoodide esmaseks raviks ega ägedate sümptomite leevenduseks. Ägeda hoo korral tuleb kasutada kiire toimega beeta-2-agonisti.

Spiriva Respimati ei tohi kasutada monoterapijana astma puhul. Astma patsientidel tuleb soovitada põletikuvastase ravi, st inhaleeritavate glükokortikosteroidide, kasutamise muutumatut jätkamist pärast Spiriva Respimat ravi alustamist, isegi kui nende sümptomid paranevad.

Pärast tiotropiumbromiidi inhalatsioonilahuse manustamist võivad tekkida kohesed ülitundlikkusreaktsioonid.

Seoses antikolinergilise aktiivsusega tuleb tiotropiumbromiidi kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb suletudnurga glaukoom, eesnäärme hüperplaasia või kusepõiekaela obstruktsioon.

Inhaleeritavad ravimid võivad esile kutsuda inhalatsioonist põhjustatud bronhospasmi.

Tiotroopiumi tuleb kasutada ettevaatlikult järgmiste seisunditega patsientidel: hiljutine müokardiinfarkt (viimase 6 kuu jooksul); igasugune ebastabiilne või eluohtlik südamearütmia või sekkumist või farmakoterapia muutmist vajav südamearütmia viimase aasta jooksul; hospitaliseerimine südamepuudulikkuse (NYHA III või IV klass) tõttu viimase aasta jooksul. Need patsiendid olid kliinilistest uuringutest välja jäetud ning ravimi antikolinergiline toime mehhanism võib neid seisundeid mõjutada.

Kuna mõõduka kuni raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≤ 50 ml/min) patsientidel esinev neerufunktsiooni vähenemine suurendab tiotroopiumbromiidi kontsentratsiooni plasmas, tohib seda ravimit kasutada ainult juhul, kui loodetav kasu on suurem kui võimalik risk. Raske neerukahjustusega patsientidega puudub pikaajaline kogemus (vt lõik 5.2).

Patsiente tuleb hoiatada inhalatsioonilahuse silma sattumise eest. Neile tuleb seletada, et selle tagajärjeks võib olla suletudnurga glaukoomi teke või ägenemine, valu või ebamugavustunne silmas, ajutine nägemise hägunesimine, sähvatused või värvilised kujutised nägemisel koos sidekesta kongestsioonist tingitud silmade punetusega ja sarvkesta turse. Kui peaks tekkima mingi kombinatsioon nendest silma sümptomitest, peab patsient lõpetama tiotroopiumbromiidi kasutamise ja konsulteerima koheselt spetsialistiga.

Suukuivus, mida on täheldatud antikolinergilise ravi puhul, võib pikaajaliselt põhjustada hambakaariest.

Tiotroopiumbromiidi ei tohi kasutada sagedamini kui üks kord ööpäevas (vt lõik 4.9).

Spiriva Respimati ei soovitata kasutada tüstilise fibroosi (CF) puhul. Kasutades CF-ga patsientidel, võib Spiriva Respimat tugevdada CF sümptomeid (nt põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, pulmonaalseisundi ägenemisi, hingamisteede infektsioone).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ehkki seni ei ole formaalseid ravimkoostoime uuringuid läbi viidud, on tiotroopiumbromiidi kasutatud KOK'i ja astma ravis samaaegselt teiste sageli kasutatavate ravimitega, sh sümptomimeetiliste bronhidilataatorite, metüülksantiinide, suukaudsete ja inhaleeritavate steroidide, antihistamiinikumide, mukolüütikumide, leukotrieeni modifitseerijate, kromoonide, anti-IgE raviga, ilma et oleks saadud kliinilisi tõendeid koostoimete kohta.

Pikatoimeliste beeta-adrenoretseptorite agonistide (LABA, *long-acting beta-adrenoceptor agonist*) või inhaleeritavate kortikosteroidide (ICS, *inhaled corticosteroid*) kasutamine ei muutnud tiotroopiumi kontsentratsiooni.

Tiotroopiumbromiidi manustamist üheaegselt teiste antikolinergikume sisaldavate ravimitega ei ole uuritud ning seetõttu ei soovitata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tiotroopiumi kasutamise kohta rasedatel on andmed väga piiratud. Loomkatsed ei ole näidanud kliiniliselt oluliste annuste puhul otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Spiriva Respimati kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Seni on teadmata, kas tiotroopiumbromiid eritub inimese rinnapiima. Vaatamata närilistega läbiviidud uuringutele, millest nähtus, et tiotroopiumbromiid eritub emapiima ainult väheses koguses, ei soovitata Spiriva Respimati imetamise perioodil kasutada. Tiotroopiumbromiid on pika toimega ühend. Otsus imetamise jätkamise/lõpetamise või Spiriva Respimat ravi jätkamise/lõpetamise kohta tuleb vastu võtta, arvestades imetamise kasu lapsele ja Spiriva Respimat ravi kasu emale.

Fertiilsus

Tiotroopiumi viljakust mõjutava toime kohta kliinilised andmed puuduvad. Tiotroopiumiga läbi viidud mittekliinilised uuringud ei näidanud mingeid kõrvaltoimeid viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Pearingluse või hägusa nägemise esinemine võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Paljud loetletud kõrvaltoimed võib omistada tiitroopiumbromiidi antikolinergilistele omadustele.

Kõrvaltoimete kokkuvõte

Allpool loetletud kõrvaltoimetele omistatavad esinemissagedused põhinevad soovimatute ravimreaktsioonide (st tiitroopiumile omistatavate juhtumite) töötlemata esinemismääradel, mida täheldati tiitroopiumi rühmas, mis on kogutud seitsmest platseebokontrollitud kliinilisest KOK uuringust (3282 patsienti) ja kaheistkümnest platseebokontrollitud kliinilisest astma uuringust laste ja täiskasvanutega (1930 patsienti), raviperioodidega neljast nädalast kuni ühe aastani.

Esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass/MedDRA eelistermin	Esinemissagedus KOK	Esinemissagedus Astma
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>		
Dehüdratsioon	Teadmata	Teadmata
<u>Närvisüsteemi häired</u>		
Pearinglus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Peavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Unetus	Harv	Aeg-ajalt
<u>Silma kahjustused</u>		
Glaukoom	Harv	Teadmata
Silmasisese rõhu tõus	Harv	Teadmata
Hägune nägemine	Harv	Teadmata
<u>Südame häired</u>		
Kodade fibrillatsioon	Harv	Teadmata
Südamepekslemine	Harv	Aeg-ajalt
Supraventrikulaarne tahhükardia	Harv	Teadmata
Tahhükardia	Harv	Teadmata
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>		
Köha	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Farüngiit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Düsfoonia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ninaverejooks	Harv	Harv
Bronhospasm	Harv	Aeg-ajalt
Larüngiit	Harv	Teadmata
Sinusiit	Teadmata	Teadmata

Organsüsteemi klass/MedDRA eelistermin	Esinemissagedus KOK	Esinemissagedus Astma
<u>Seedetrakti häired</u>		
Suukuivus	Sage	Aeg-ajalt
Kõhukinnisus	Aeg-ajalt	Harv
Orofarüngeaalne kandidiaas	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Düsfaagia	Harv	Teadmata
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Harv	Teadmata
Hambakaaries	Harv	Teadmata
Gingiviit	Harv	Harv
Glossiit	Harv	Teadmata
Stomatiit	Teadmata	Harv
Soolestiku obstruktsioon, sh paralüütiline iileus	Teadmata	Teadmata
Iiveldus	Teadmata	Teadmata
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused, immuunsüsteemi häired</u>		
Lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Sügelus	Aeg-ajalt	Harv
Angioneurootiline ödeem	Harv	Harv
Urtikaaria	Harv	Harv
Nahainfektsioon/nahahaavand	Harv	Teadmata
Kuiv nahk	Harv	Teadmata
Ülitundlikkus (sh varajased reaktsioonid)	Teadmata	Harv
Anafülaktiline reaktsioon	Teadmata	Teadmata
<u>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</u>		
Liigeste turse	Teadmata	Teadmata
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>		
Kusepeetus	Aeg-ajalt	Teadmata
Düsuuria	Aeg-ajalt	Teadmata
Kuseteede infektsioon	Harv	Harv

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kontrollitud kliinilistes KOK uuringutes olid sageli täheldatud kõrvaltoimeteks antikolinergilised kõrvaltoimed, nagu suukuivus, mis esines ligikaudu 2,9%-l patsientidest. Astma puhul oli suukuivuse esinemissageduseks 0,83%.

Seitsmes kliinilises KOK uuringus oli suukuivus ravi lõpetamise põhjuseks 3 patsiendil 3282-st tiotropiumiga ravitud patsiendist (0,1%). Kaheteistkümnes astma kliinilises uuringus (1930 patsienti) ei esinenud ühtki ravi katkestamist suukuivuse tõttu.

Tõsisteks kõrvaltoimeteks, mis on kooskõlas antikolinergiliste toimetega, olid glaukoom, kõhukinnisus, soolestiku obstruktsioon, sh paralüütiline iileus ja kusepeetus.

Lapsed

Ohutuse andmebaas sisaldab 560 lapse andmeid (296 patsienti vanuses 1...11 eluaastat ja 264 patsienti vanuses 12...17 eluaastat), mis on saadud viiest platseebokontrollitud kliinilisest uuringust, mille raviperioodid ulatusid 12 nädalast ühe aastani. Kõrvaltoimete sagedus, tüüp ja raskusaste lastel on samasugune nagu täiskasvanutel.

Muud patsientide erirühmad

Mida kõrgem vanus, seda enam võivad esineda antikolinergilised toimed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tiotroopiumbromiidi suured annused võivad põhjustada antikolinergilisi sümptomeid.

Siiski tervetel vabatahtlikel ei esinenud pärast kuni 340 mikrogrammi tiotroopiumbromiidi ühekordse annuse inhaleerimist mingeid süsteemseid antikolinergilisi kõrvaltoimeid. Lisaks ei täheldatud tervetel vabatahtlikel pärast 14-päevast kuni 40 mikrogrammi tiotroopiumi inhalatsioonilahuse manustamist mingeid olulisi kõrvaltoimeid peale suu/kurgu ja nina limaskestade kuivuse, välja arvatud märkimisväärne süljeerituse vähenemine alates 7. päevast.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised inhaleeritavad hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, antikolinergilised ained
ATC-kood: R03BB04

Toimemehhanism

Tiotroopiumbromiid on pikatoimeline muskariiniireseptorite spetsiifiline antagonist. Ta omab sarnast afiinsust alatüüpide M_1 kuni M_5 suhtes. Hingamisteedes seondub tiotroopiumbromiid konkureerivalt ja pöörduvalt bronhide silelihaste M_3 retseptoritega, olles antagonistiks atsetüülkoliini kolinergilistele (bronhokonstriktivistele) toimetele, mille tulemuseks on bronhide silelihaste lõõgastumine. See toime sõltub annuse suuruselt ja kestab kauem kui 24 tundi. N-kvaternaarse antikolinergilise aina on tiotroopiumbromiid paikselt (bronho-) selektiivne, manustatuna inhalatsiooni teel, ning näitab aktsepteeritavat terapeutilist laiust enne võimalike süsteemsete antikolinergiliste toimete teket.

Farmakodünaamilised toimed

Tiotroopiumi dissotsiatsioon, eriti M_3 -retseptoritest, on väga aeglane ja osutab märkimisväärselt pikemale dissotsiatsiooni poolväärtusajale kui ipratroopiumi puhul. Dissotsiatsioon M_2 -retseptoritest on kiirem kui M_3 -st, mis tõi funktsionaalsetes *in vitro* uuringutes välja (kineetiliselt kontrollitud) M_3 -retseptori alatüübi selektiivsuse M_2 ees. Tugev toime, väga aeglane dissotsiatsioon ja lokaalne selektiivsus retseptorile on leidnud oma kliinilise väljenduse KOK ja astma patsientide märkimisväärses ja pikaajalises bronhodilatatsioonis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus KOK'i puhul

Kliiniline III faasi arendusprogramm hõlmas kaks 1-aastast, kaks 12-nädalast ja kaks 4-nädalast randomiseeritud topeltpimedat uuringut, kuhu oli kaasatud 2901 KOK-patsienti (1038 said 5 mikrogrammi tiotroopiumi annuseid). 1-aastane programm koosnes kahest platseebokontrollitud uuringust. Kaks 12-nädalast uuringut olid nii aktiivse (ipratroopium) kui platseebokontrolliga. Kõik kuus uuringut sisaldasid kopsufunktsiooni mõõtmisi. Lisaks hõlmasid kaks 1-aastast uuringut düspnoe, terviseiga seotud elukvaliteedi ja ägenemisvastase toime mõõtmise tulemusi.

Platseebokontrollitud uuringud

Kopsufunktsioon

Tiotroopiumi inhalatsioonilahus, manustatuna üks kord ööpäevas, näitas olulist kopsufunktsiooni paranemist (FEV₁ ja FVC) 30 minuti jooksul pärast esimest annust, võrreldes platseeboga (FEV₁ keskmine paranemine 30 minuti pärast: 0,113 liitrit; 95% usaldusintervall (CI): 0,102...0,125 liitrit, p<0,0001). Kopsufunktsiooni paranemine säilis tasakaaluseisundis 24 tunni vältel, võrreldes platseeboga (FEV₁ keskmine paranemine: 0,122 liitrit; 95% CI: 0,106...0,138 liitrit, p<0,0001). Farmakodünaamiline tasakaaluseisund saavutati ühe nädala jooksul.

Spiriva Respimat parandas oluliselt hommikust ja õhtust PEFRI (*peak expiratory flow rate*, ekspiratoorse tippvoolu kiirus), mõõdetuna patsiendi igapäevaste üleskirjutuste järgi, võrreldes platseeboga (PEFR keskmine paranemine: keskmine paranemine hommikuti 22 l/min; 95% CI: 18...55 l/min, p<0,0001; õhtuti 26 l/min; 95% CI: 23...30 l/min, p<0,0001). Spiriva Respimati kasutamise tulemusena vähenes esmaabi bronhodilataatorite kasutamine, võrreldes platseeboga (esmaabi ravimite kasutamise keskmine vähenemine 0,66 juhtumit ööpäevas, 95% CI: 0,51...0,81 juhtumit ööpäevas, p<0,0001).

Spiriva Respimati bronhe lõõgastavad omadused säilisid terve 1-aastase manustamisperioodi jooksul ilma tolerantsuse ilminguteta.

Düspnoe, terviseiga seotud elukvaliteet, KOK ägenemised pikaajalistes 1-aastastes uuringutes

Düspnoe

Spiriva Respimat vähendas oluliselt düspnoed (hindamisel kasutatud ülemineku/mööduva düspnoe indeksit), võrreldes platseeboga (keskmine paranemine 1,05 ühikut; 95% CI: 0,73...1,38 ühikut, p<0,0001). Paremus püsis kogu raviperioodi vältel.

Terviseiga seotud elukvaliteet

Patsientide elukvaliteedi hinnangu (mõõtmiseks kasutatud St. George'i respiratoorsete haiguste küsimustikku) keskmise üldskoori paranemine kahe 1-aastase uuringu lõpuks oli 3,5 ühikut Spiriva Respimati kasuks, võrreldes platseeboga (95% CI: 2,1...4,9, p<0,0001). 4-ühikulist vähenemist peetakse kliiniliselt oluliseks.

KOK ägenemised

Kolmes 1-aastases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud kliinilises uuringus tulenes Spiriva Respimat ravist KOK ägenemise tunduvalt vähenenud risk, võrreldes platseeboga. KOK ägenemisi määratleti kui "vähemalt kahe respiratoorse juhtumi/sümptomi kompleksi kestusega vähemalt kolm päeva või rohkem, mis vajasis ravi muutmist (antibiootikumide ja/või süsteemsete kortikosteroidide ordineerimine ja/või ordineeritud respiratoorsete ravimite oluline muutmine)". Spiriva Respimat ravi tulemuseks oli hospitaliseerimisrisi vähenemine KOK ägenemise tõttu (mis oli märkimisväärne asjakohase pädevusega suuremahulises ägenemise uuringus).

Tabelis 1 on näidatud kahe III faasi uuringu kogutud analüüs ja täiendava ägenemisuuringu eraldi analüüs. Kaasuva ravina olid lubatud kõik respiratoorsed ravimid (nt kiire toimega beetaagonistid, inhaleeritavad kortikosteroidid ja ksantiinid) peale antikolinergikumide ja pikatoimeliste beetaagonistide. Pikatoimelised beetaagonistid olid lisana lubatud ägenemise uuringus.

Tabel 1: Keskmise kuni väga raske KOK-ga patsientide KOK ägenemiste ja hospitaliseeritud KOK ägenemiste statistiline analüüs

Uuring (N _{Spiriva} , N _{platseebo})	Tulemusnäitaja	Spiriva Respimat	Platseebo	Riski vähenemise % (95% CI) ^a	p-väärtus
1-aastased III faasi uuringud, kogutud analüüs ^d (670, 653)	Päevad kuni esimese KOK ägenemiseni	160 ^a	86 ^a	29 (16...40) ^b	<0,0001 ^b
	Keskmine ägenemise esinemissageduse määr patsiendiaasta kohta	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8...33) ^c	0,002 ^c
	Aeg kuni esimese hospitaliseerimiseni KOK tõttu			25 (-16...51) ^b	0,20 ^b
	Keskmine hospitaliseeritud ägenemiste esinemissageduse määr patsiendiaasta kohta	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4...38) ^c	0,096 ^c
1-aastane IIIb faasi ägenemisuuring (1939, 1953)	Päevad kuni esimese KOK ägenemiseni	169 ^a	119 ^a	31 (23...37) ^b	<0,0001 ^b
	Keskmine ägenemise esinemissageduse määr patsiendiaasta kohta	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13...28) ^c	<0,0001 ^c
	Aeg kuni esimese hospitaliseerimiseni KOK ägenemise tõttu			27 (10...41) ^b	0,003 ^b
	Keskmine hospitaliseeritud ägenemiste esinemissageduse määr patsiendiaasta kohta	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7...30) ^c	0,004 ^c

^a Aeg esimese juhtumini: ravi päevad selleni, kuni 25%-l patsientidest esines vähemalt üks KOK ägenemine / hospitaliseerimine KOK ägenemise tõttu. *Uuringus A esines 25%-l platseebo patsientidest ägenemine 112. päevaks, samas kui Spiriva Respimati puhul esines 25%-l ägenemine 173. päevaks (p=0,09). Uuringus B esines 25%-l platseebo patsientidest ägenemine 74. päevaks, samas kui Spiriva Respimati puhul esines 25%-l ägenemine 149. päevaks (p<0,0001).*

^b Riskisuhted arvestati Cox'i proportsionaalse riski mudeli põhjal. Protsentuaalne riski vähenemine on 100 (1 – riskisuhe).

^c Poissoni regressioon. Riski vähenemine on 100 (1 – esinemissageduse suhe).

^d Andmete kogumine täpsustati uuringu kavandamisel. Ägenemise tulemusnäitajaid parandati oluliselt kahe 1-aastase uuringu individuaalsetes analüüsid.

Tiotroopiumi pikaajaline aktiivse kontrolliga uuring

Spiriva Respimat'i ja Spiriva HandiHaler'i efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks on läbi viidud pikaajaline, laiaulatuslik, randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrolliga uuring, mille jälgimisperiood oli kuni 3 aastat (5711 patsienti said Spiriva Respimat'i; 5694 patsienti said Spiriva HandiHaler'it). Esmasteks tulemusnäitajateks olid aeg KOK'i esimese ägenemiseni, aeg üldsuresmuseni ning alamuuringus (906 patsienti) minimaalne FEV₁ (enne manustamist).

Aeg KOK'i esimese ägenemiseni oli Spiriva Respimat'i ja Spiriva HandiHaler'i uuringu jooksul arvuliselt sarnane (riskisuhe (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) 0,98, 95% CI 0,93...1,03). Päevade arvu mediaan KOK'i esimese ägenemiseni oli Spiriva Respimat'i puhul 756 päeva ja Spiriva HandiHaler'i puhul 719 päeva.

Spiriva Respimat'i bronhodilatoorne toime püsis 120 nädalat, mis oli sarnane Spiriva HandiHaler'i puhul täheldatule. Spiriva Respimat vs Spiriva HandiHaler minimaalse FEV₁ keskmine erinevus oli -0,010 l (95% CI -0,038...0,018 l).

Turuletulekujärgses TIOSPIR uuringus, milles võrreldi Spiriva Respimat'i ja Spiriva HandiHaler'it, oli üldsuresmus (sh vitaalstaatus) sarnase riskisuhetega (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) = 0,96; 95% CI 0,84...1,09). Vastav ekspositsioon ravile oli 13 135 ja 13 050 patsiendiaastat.

Platseebokontrollitud uuringus, millega kaasnes vitaalstaatus jälgimine kuni kavatsusliku raviperioodi lõpuni, täheldati Spiriva Respimat'i puhul üldsuresmuse arvulist suurenemist, võrreldes platseeboga

(esinemissageduse suhe (*rate ratio*) (95% usaldusvahemik) 1,33 (0,93; 1,92), ekspositsioon Spiriva Respimat ravile 2574 patsiendiaastat. Suremuse tõusu täheldati teadaolevate rütmihäiretega patsientidel. Spiriva HandiHaler'i puhul esines surma riski 13% vähenemine ((riskisuhe, sh vitaalstaatuse jälgimine (tiotropium/platseebo) = 0,87; 95% CI, 0,76...0,99)). Ekspositsioon Spiriva HandiHaler ravile oli 10927 patsiendiaastat. Platseebokontrollitud Spiriva HandiHaler'i uuringus nagu ka Spiriva Respimat'i ja HandiHaler'it võrdlevas uuringus TIOSPIR ei täheldatud teadaolevate rütmihäiretega patsientide alarühmas liigset suremuse riski.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus astma puhul

Täiskasvanute püsiva astma kliiniline III faasi programm hõlmas kahte 1-aastast randomiseeritud, topeltpimedat, platseebokontrollitud uuringut, millesse oli kaasatud kokku 907 astmapatsienti (453 said Spiriva Respimati), kes said ICS-i (inhaleeritav kortikosteroid) (≥ 800 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) ja LABA (pikatoimeline beetaagonist) kombinatsiooni. Uuringu esmasteks tulemusnäitajateks olid kopsufunktsiooni mõõtmised ja rasked ägenemised.

PrimoTinA-astmauuringud

Kahes 1-aastase kestusega uuringus patsientidega, kelle sümptomid püsisid vähemalt ICS (≥ 800 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) ja LABA säilitusraviga, esines Spiriva Respimati puhul kliiniliselt oluline kopsufunktsiooni paranemine, võrreldes platseeboga, kui teda kasutati täiendavalt foonravile.

24. nädalal olid keskmised maksimaalsed ja minimaalsed FEV₁ paranemised vastavalt 0,110 liitrit (95% CI: 0,063...0,158 liitrit, $p < 0,0001$) ja 0,093 liitrit (95% CI 0,050...0,137 liitrit, $p < 0,0001$). Kopsufunktsiooni paranemine, võrreldes platseeboga, püsis 24 tundi.

PrimoTinA astma uuringutes vähendas sümptomaatilistel patsientidel (N=453) ravi ICS, LABA ja tiotropiumiga raskete astma ägenemiste riski 21% võrra, võrreldes sümptomaatiliste patsientide (N=454) raviga ICS, LABA ja platseeboga. Riski vähenemine raskete astma ägenemiste keskmise arvu osas patsiendiaasta kohta oli 20%.

Seda toetas astma halvenemise riski vähenemine 31% võrra ja astma halvenemiste keskmine arv/patsiendiaasta riski vähenemine 24% võrra (vt tabel 2).

Tabel 2: Ägenemised patsientidel, kel püsisid sümptomid ICS (≥ 800 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) + LABA raviga (PrimoTinA-astmauuringud)

Uuring	Tulemusnäitaja	Spiriva Respimat, täiendavalt vähemalt ICS ^a /LABA-le (N=453)	Platseebo, täiendavalt vähemalt ICS ^a /LABA-le (N=454)	% riski vähenemine (95% CI)	p-väärtus
Kaks 1-aastast III faasi uuringut, summeeritud analüüs	Päevi 1. raskekujulise astma ägenemiseni	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0,0343
	Raskekujuliste astma ägenemiste keskmine arv/patsientaasta	0,530	0,663	20 ^d (0, 36)	0,0458
	Päevi astma 1. halvenemiseni	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	<0,0001
	Astma halvenemiste keskmine arv/patsientaasta	2,145	2,835	24 ^d (9, 37)	0,0031

^a ≥ 800 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent

^b Riskisuhe, usaldusintervall ja p-väärtus on saadud Coxi proportsionaalsete riskide mudelist ainsana efektiivse toimega ravi. Protsentuaalne riski vähenemine on 100 (1 – riskisuhe).

^c Aeg esimese juhtumini: ravipäevi selleks ajaks, kui 25%/50%-l patsientidest oli esinenud vähemalt üks raskekujuline astma ägenemine/astma halvenemine

^d Määra suhtarv saadi Poissoni regressioonimudelist log ekspositsiooniga (aastates) nihkena. Protsentuaalne riski vähenemine on 100 (1-järguline suhtarv).

Lapsed

KOK

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Spiriva Respimatiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KOK'i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Astma

Kõik laste (1...17-aastased) püsiva astma kliinilise III faasi programmi uuringud olid randomiseeritud, topeltpimedad ja platseebokontrollitud. Kõik patsiendid said ICS-i sisaldavat foonravi.

Raske astma

Noorukid (12...17-aastased)

12-nädalasse PensieTinA-astmauuringusse kaasati kokku 392 patsienti (130 said Spiriva Respimati), kelle sümptomid püsisid ICS suure annuse ja ühe astma säilitusravimi või ICS keskmise annuse ja kahe astma säilitusravimi puhul.

12...17-aastaste patsientide puhul määratleti ICS suure annusena > 800...1600 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent; ICS keskmise annusena määratleti 400...800 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent. Lisaks, 12...14-aastased patsiendid võisid saada ICS annust > 400 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalenti ja vähemalt ühte astma säilitusravimit või ≥ 200 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalenti ja vähemalt kahte astma säilitusravimit.

Selles uuringus täheldati Spiriva Respimatil kopsufunktsiooni osas paremust platseeboga võrreldes, kasutatuna foonravi lisana, kuid maksimaalse ja minimaalse FEV₁ erinevused ei olnud statistiliselt märkimisväärsed.

- 12-ndal nädalal olid maksimaalse ja minimaalse FEV₁ keskmised paranemised vastavalt 0,090 liitrit [95% usaldusintervall (CI): -0,019...0,198 liitrit, p=0,1039] ja 0,054 liitrit (95% CI: -0,061...0,168 liitrit, p=0,3605).
- 12-ndal nädalal oli Spiriva Respimat oluliselt parandanud hommikust ja õhtust PEF-i (hommikune 17,4 l/min; 95% CI: 5,1...29,6 l/min; õhtune 17,6 l/min; 95% CI: 5,9...29,6 l/min).

Lapsed (6...11-aastased)

12-nädalasse VivaTinA-astmauuringusse kaasati kokku 400 patsienti (130 said Spiriva Respimati), kel püsisid sümptomid ICS suure annuse ja ühe astma säilitusravimi või ICS keskmise annuse ja kahe astma säilitusravimi puhul. ICS suure annusena määratleti > 400 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalenti; ICS keskmise annusena määratleti 200...400 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalenti.

Selles uuringus täheldati Spiriva Respimatil kopsufunktsiooni osas olulist paremust platseeboga võrreldes, kasutatuna foonravi lisana.

- 12-ndal nädalal olid maksimaalse ja minimaalse FEV₁ keskmised paranemised vastavalt 0,139 liitrit (95% CI: 0,075...0,203 liitrit, p=0,0001) ja 0,087 liitrit (95% CI: 0,019...0,154 liitrit, p=0,0117).

Mõõdukas astma

Noorukid (12...17-aastased)

1-aastasessse RubaTinA-astmauuringusse kaasati kokku 397 patsienti (134 said Spiriva Respimati), kelle sümptomid püsisid ICS keskmise annuse (200...800 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent 12...14-aastastele patsientidele või 400...800 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent 15...17-aastastele patsientidele) puhul. Spiriva Respimatiga täheldati olulisi kopsufunktsiooni paranemisi platseeboga võrreldes, kasutatuna lisaks foonravile.

Lapsed (6...11-aastased)

1-aastasessse CanoTinA-astmauuringusse kaasati kokku 401 patsienti (135 said Spiriva Respimati), kelle sümptomid püsisid ICS keskmise annuse (200...400 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) puhul. Spiriva Respimatiga täheldati olulisi kopsufunktsiooni paranemisi platseeboga võrreldes, kasutatuna lisaks foonravile.

Lapsed (1...5-aastased)

Kokku 101 astmahaige lapsega (31 said Spiriva Respimati), kes said ICS-i sisaldavat foonravi, viidi läbi üks 12-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud II/III faasi kliiniline uuring (NinoTinA-astmauuring). Uuringuravimi manustamiseks 98 patsiendile kasutati klapiga vahekambrit näomaskiga (Aerochamber Plus Flow-Vu®).

Uuringu esmane eesmärk oli ohutuse hindamine; efektiivsust hinnati uurimuslikult.

Tabelis 3 on näidatud patsientide arv ja protsent, kellel registreeriti kõrvaltoimeid (KT), hoolimata seosest. Spiriva Respimati puhul oli astma kõrvaltoimete arv madalam kui platseebo puhul. Uurimuslikud efektiivsuse hindamised ei näidanud erinevusi Spiriva Respimati ja platseebo vahel.

Tabel 3: Kõrvaltoimetega patsientide esinemissagedus, mida registreeriti ≥ 5 patsiendil NinoTinA-astmauringus (1...5-aastased lapsed)

	Platseebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Patsientide arv	34 (100,0)	31 (100,0)
Igasuguse KT-ga patsiendid	25 (73,5)	18 (58,1)
Nasofarüngiit	5 (14,7)	2 (6,5)
Ülemiste hingamisteede infektsioon	1 (2,9)	5 (16,1)
Astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Palavik	6 (17,6)	3 (9,7)

*MedDRA eelistermini „Astma“ madalama taseme terminid olid kas „Astma halvenemine" või „Astma ägenemine“.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Spiriva Respimatiga läbi viidud uuringute tulemusi alla 1-aastaste laste alamrühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus tsüstilise fibroosi (CF) puhul

Kliiniline arendusprogramm CF puhul hõlmas 3 multitsentrilist uuringut, millesse oli kaasatud 959 patsienti vanuses 5 kuud ja vanemad. Alla 5-aastased patsiendid kasutasid vahetambrist (AeroChamber Plus[®]) koos näomaskiga ning olid kaasatud ainult ohutuse hindamiseks. Kahes määrava tähtsusega uuringus (annuse leidmise II faasi uuring ja kinnitav III faasi uuring) võrreldi Spiriva Respimati (tiotroopium 5 mikrogrammi: 469 patsienti) ja platseebo (315 patsienti) toimeid kopsufunktsioonile (ennustatav FEV₁ AUC_{0-4h} ja minimaalse FEV₁ protsent) 12-nädalasel randomiseeritud topeltpimedal perioodil. III faasi uuring sisaldas ka pikaajalist, kuni 12-kuulist avatud jätku-uuringut. Neis uuringutes olid kaasava ravina lubatud kõik hingamisteede ravimid, nagu pika toimega beetaagonistid, mukolüütikumid ja antibiootikumid, kuid mitte antikoliinergilised ravimid.

Tabelis 4 on esitatud toimed kopsufunktsioonile. Olulist paranemist sümptomite ja tervisliku seisundi osas (ägenemised Respiratoorseste ja süsteemsete sümptomite küsimustiku järgi ja elukvaliteet Tsüstilise fibroosi küsimustiku järgi) ei täheldatud.

Tabel 4: Korrigeeritud keskmine erinevus platseebost algnäitajate absoluutsete muutuste osas 12 nädalat hiljem

	II faas		III faas			
	Kõik patsiendid (N _{Spiriva} = 176, N _{platseebo} = 168)		Kõik patsiendid (N _{Spiriva} = 293, N _{platseebo} = 147)		≤11 aastat (N _{Spiriva} = 95, N _{platseebo} = 47)	≥12 aastat (N _{Spiriva} = 198, N _{platseebo} = 100)
	keskmine (95% CI)	p-väärtus	keskmine (95% CI)	p-väärtus	keskmine (95% CI)	keskmine (95% CI)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (ennustatav %) ^a <i>absoluutsed muutused</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} (liitrid) <i>absoluutsed muutused</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)
Minimaalne/ FEV ₁ minimaalse kontsentratsiooni puhul (ennustatav %) ^a <i>absoluutsed muutused</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)
Minimaalne/ FEV ₁ minimaalse kontsentratsiooni puhul (liitrid) <i>absoluutsed muutused</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 kaasuvad primaarsed tulemusnäitajad

Kõik CF uuringutes täheldatud kõrvaltoimed (KT-d) on tiotropiumi teadaolevad soovimatud toimed (vt lõik 4.8). Nendega seotud kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks 12-nädalase topeltpimeda perioodi jooksul oli köha (4,1%) ja suukuivus (2,8%).

Tabelis 5 on esitatud nende patsientide arv ja protsent, kel täheldati kõrvaltoimeid (KT-id), mis pakuvad eri huvi tsüstilise fibroosi korral, sõltumata nende seotusest. Tiotropiumiga suurenes arvuliselt, ehkki statistiliselt mitteoluliselt, selliste sümptomite esinemissagedus, mida peeti tsüstilise fibroosi ilminguteks, eriti ≤11-aastastel patsientidel.

Tabel 5: Tsüstilise fibroosi puhul eri huvi pakkuvate KT-tega patsientide protsent vanuserühmade järgi 12-nädalase ravi jooksul, sõltumata nende seotusest (kogutud II ja III faas)

	≤11 aastat		≥12 aastat	
	N _{platseebo} = 96	N _{Spiriva} = 158	N _{platseebo} = 215	N _{Spiriva} = 307
Kõhuvalu	7,3	7,0	5,1	6,2
Kõhukinnisus	1,0	1,9	2,3	2,6
Distaalse soolestiku obstruktsiooni sündroom	0,0	0,0	1,4	1,3
Hingamisteede infektsioonid	34,4	36,7	28,4	28,3
Rõga hulga suurenemine	1,0	5,1	5,6	6,2
Ägenemised	10,4	14,6	18,6	17,9

“Distaalse soolestiku obstruktsiooni sündroom” ja “rõga hulga suurenemine” on MedDRA poolt eelistatavad terminid. “Hingamisteede infektsioonid” on MedDRA kõrgema taseme grupi termin. “Kõhuvalu”, “kõhukinnisus” ja “ägenemised” on kogumid MedDRA eelistatud terminitest.

Platseebole randomiseeritud patsientidest kolmkümne neljal (10,9%) ja Spiriva Respimatile randomiseeritud patsientidest viiekümne kuuel (12,0%) esines tõsine kõrvaltoime.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Spiriva Respimatiga läbi viidud uuringute tulemusi alla 1-aastaste laste alamrühmade kohta.

5.2 Farmakokineetilised omadused

a) Üldtutvustus

Tiotroopiumbromiid on mittekiraalne kvaternaarne ammooniumiühend, mis lahustub halvasti vees. Tiotroopiumbromiid on saadaval inhalatsioonilahusena, mida manustatakse Respimat inhalaatori abil. Ligikaudu 40% inhaleeritud annusest deponeeritakse sihtorganismis kopsudes ning ülejäänud kogus deponeerub seedetraktis. Paljud allpool kirjeldatud farmakokineetilised andmed on saadud soovituslikust raviannusest suuremate annustega.

b) Toimeaine üldiseloostus pärast ravimi manustamist

Imendumine: Pärast inhaleerimist noorte tervete vabatahtlike poolt on andmed uriiniga eritumise kohta näidanud, et ligikaudu 33% inhaleeritud annusest jõuab süsteemsesse ringesse. Tiotroopiumbromiidi suukaudsete lahuste absoluutne biosaadavus on 2...3%. Toit loodetavasti ei mõjuta selle kvaternaarse ammooniumiühendi imendumist.

Maksimaalseid tiotroopiumi plasmakontsentratsioone täheldati 5...7 minutit pärast inhalatsiooni. Tasakaaluseisundis saavutati KOK-patsientide maksimaalne tiotroopiumi plasmataase 10,5 pg/ml, mis langes kiiresti mitmekambrilise jaotusmudeli järgi. Tasakaaluseisundi minimaalsed kontsentratsioonid olid 1,60 pg/ml.

Tiotroopiumi maksimaalne plasmakontsentratsioon 5,15 pg/ml tasakaalu seisundis saabus 5 minutit pärast ühesuguse annuse manustamist astma patsientidele.

Süsteemselt tsirkuleeriva tiotroopiumi kogus pärast inhaleerimist Respimat inhalaatori abil sarnanes tiotroopiumi hulga pärast inhaleerimist HandiHaler seadme kaudu.

Jaotumine: Ravim seondub 72% ulatuses plasmavalkudega ja tema jaotusruumala on 32 l/kg. Lokaalne kontsentratsioon kopsudes ei ole teada, kuid manustamisviis viitab oluliselt kõrgemale kontsentratsioonile kopsudes. Rottidega läbiviidud uuringud on näidanud, et tiotroopium ei läbi olulisel määral hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon: Biotransformatsioon on väikese ulatusega. Seda kinnitab leid, et uriiniga eritub 74% ainet esialgsel kujul pärast veenisest manustamist noortele tervetele vabatahtlikele. Ester tiotroopiumbromiid lõhustub mitteensümaatilisel teel alkoholiks (N-metüülkopiin) ja happeliseks ühendiks (ditienuülglikoolhape), mis ei ole muskariini retseptorite suhtes aktiivsed. *In vitro* katsed inimese maksa mikroosoomide ja inimese hepatotsüütidega on näidanud, et mõningane kogus ravimist (<20% annusest pärast veenisest manustamist) metaboliseeritakse tsütokroom P450 (CYP) sõltuva oksüdatsiooni ning järgneva glutatioon-konjugatsiooni teel erinevateks II faasi metaboliitideks.

Maksa mikroosoomidega läbiviidud *in vitro* katsed näitavad, et CYP 2D6 (ja 3A4) inhibiitorid, kinidiin, ketokonasool ja gestodeen võivad inhibeerida seda ensümaatilist metabolismirada. Seega CYP 2D6 ja 3A4 osalevad metabolismites, mis vastutab annuse väiksema osa elimineerimise eest.

Tiotroopiumbromiid ei inhibeeri isegi supratherapeutilistes kontsentratsioonides CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ega 3A inimese maksa mikroosoomides.

Eritumine: Tiotroopiumi efektiivne poolväärtusaeg on inhalatsioonijärgselt tervetel vabatahtlikel ja KOK-patsientidel vahemikus 27...45 tundi. Astma patsientidel oli efektiivne poolväärtusaeg 34 tundi. Pärast veenisest manustamist oli noortel tervetel vabatahtlikel totaalne kliirens 880 ml/min. Veenisiseselt manustatud tiotroopium eritub peamiselt muutumatult uriiniga (74%).

Pärast lahuse inhaleerimist KOK-patsientide poolt kuni tasakaalukontsentratsioonini eritub uriiniga 18,6% (0,93 mikrogrammi) annusest, kusjuures ülejäänud on peamiselt imendumata kujul soolestikus, mis elimineeritakse väljaheitega.

Pärast lahuse inhaleerimist tervetel vabatahtlikel eritub uriiniga 20,1...29,4% annusest, kusjuures ülejäänud on peamiselt imendumata kujul soolestikus, mis elimineeritakse väljaheitega.

Astma patsientidel eritub 11,9% annusest (0,595 mikrogrammi) esialgsel kujul uriiniga 24 tunni jooksul pärast annustamist tasakaalu seisundis. Tiotroopiumi renaalne kliirens ületab kreatiniini kliirensi, mis näitab eritumist uriini.

Pärast kroonilist üks kord ööpäevas inhaleerimist KOK-patsientide poolt saabus tasakaalukontsentratsioon 7. päevaks, millele ei järgnenud edasist kumuleerumist.

Lineaarsus / mittelineaarsus: Tiotroopiumil esineb terapeutilises annuses lineaarne farmakokineetika, olenemata ravimvormist.

c) Patsientide iseloomustus

Eakad patsiendid: Nagu on oodata kõigi peamiselt renaalselt erituvate ravimite puhul, kaasnes kõrge eaga tiotroopiumi renaalne kliirensi vähenemine (347 ml/min alla 65-aastastel KOK-patsientidel kuni 275 ml/min \geq 65-aastastel KOK-patsientidel). See ei põhjustanud vastavaid AUC_{0-6,ss} ega C_{max,ss} väärtuste tõuse. Ringleva tiotroopiumi kogus astma patsientidel ei olenenud patsientide vanusest.

Neerukahjustusega patsiendid: Pärast tiotroopiumi üks kord ööpäevas inhaleerimisi KOK-patsientide poolt kuni tasakaalukontsentratsioonini esinesid kerge neerukahjustuse (CL_{CR} 50...80 ml/min) korral veidi suuremad AUC_{0-6,ss} (vahemikus 1,8...30% suurem) ja sarnased C_{max,ss} väärtused nagu normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (CL_{CR} >80 ml/min).

Keskmise kuni raske neerukahjustusega (CL_{CR} < 50 ml/min) KOK-patsientidel kaasnes tiotroopiumi ühekordse annuse veenisise manustamisega plasmakontsentratsioonide kahekordistumine (82% suurem AUC_{0-4h} ja 52% kõrgem C_{max}), võrreldes normaalse neerufunktsiooniga KOK-patsientidega, mida kinnitasid plasmakontsentratsioonid pärast kuivpulbri inhalatsiooni.

Kerge neerukahjustusega (CLCR 50...80 ml/min) astma patsientidel ei põhjustanud inhaleeritav tiotroopium olulisi kontsentratsiooni tõuse, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Maksakahjustusega patsiendid: Maksapuudulikkus ei avalda arvatavasti mingit olulist mõju tiotroopiumi farmakokineetikale. Tiotroopium puhastub organismist eeskätt renaalne eliminatsiooni teel (74% noortel tervetel vabatahtlikel) ja estri lihtsa mitteensümaatilise lõhustumise kaudu farmakoloogilise toimetaja jääkideks.

Jaapani päritoluga KOK-patsiendid: Ristuva uuringu võrdluses olid tasakaaluseisundis, 10 minutit pärast tiotroopiumi manustamist inhalatsioonina keskmised maksimaalsed tiotroopiumi plasmakontsentratsioonid jaapanlastest KOK-patsientidel 20...70% kõrgemad võrreldes europiidsete patsientidega, kuid jaapani patsientidel ei esinenud kõrgemat suremust ega kardiaalset riski, võrreldes europiidsetega. Seoses teiste etniliste gruppide või rassidega on farmakokineetilisi andmeid ebapiisavalt.

Lapsed:

Astma

Tiotroopiumi maksimaalne ja üldkontsentratsioon (AUC ja eritumine uriiniga) on 6...11-aastastel, 12...17-aastastel ja \geq 18-aastastel astma patsientidel võrreldav. Uriiniga eritumise põhjal oli tiotroopiumi üldkontsentratsioon 1...5-aastastel patsientidel 52...60% madalam kui vanemates populatsioonides.

Üldkontsentratsioon, korregeerituna kehapindalaga, oli kõigis vanuserühmades võrreldav. Spiriva Respimati manustati 1...5-aastastele patsientidele klapiga vahekambri ja näomaski abil.

KOK

KOK programmis ei olnud pediaatrilisi patsiente (vt lõik 4.2).

Tsüstiline fibroos

Pärast 5 mikrogrammi tiotroopiumi inhaleerimist oli tiotroopiumi kontsentratsioon plasmas \geq 5-aastastel CF patsientidel 10,1 pg/ml 5 minutit pärast annustamist püsiseisundis ning seejärel langes kiiresti. Alla 5-

aastastel CF patsientidel, kes kasutasid vahekambrit ja maski, oli kättesaadav osa annusest ligikaudu 3...4 korda väiksem, kui vähemalt 5-aastastel CF-ga lastel. Tsirkuleeriva tiotropiumi hulk oli alla 5-aastastel CF patsientidel seotud kehakaaluga.

d) Farmakokineetika ja farmakodünaamika vahelised seosed

Farmakokineetika ja farmakodünaamika vahel puudub otsene seos.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Paljusid toimeid, mida täheldati farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja reproduktiivtoksilisuse traditsioonilistes uuringutes, võib seletada tiotropiumbromiidi antikolinergiliste omadustega. Loomadele tüüpiliselt täheldati vähenenud söömist, kaaluübe pärssimist, suu- ja ninakuivust, pisaravedeliku ja süljeerituse vähenemist, müdriaasi ja südame löögisageduse tõusu. Muudeks olulisteks toimeteks, mida täheldati korduvannuse toksilisuse uuringutes, olid: hingamisteede kerge ärritus rottidel ja hiirtel, millele osutasid nohu ja ninaõõne ning kõri epiteeli muutused, ja prostatiit koos valguliste ladestustega ning põiekivid rottidel.

Noortel rottidel, kes olid ainele eksponeeritud alates seitsmenda sünnijärgsest päevast kuni suguküpsuseni, täheldati samasuguseid otseseid ja kaudseid farmakoloogilisi muutusi nagu korduvannuse toksilisuse uuringutes, lisaks nohu. Mingit süsteemset toksilisust ei tuvastatud ning samuti ei täheldatud toksikoloogiliselt olulisi toimeid põhilistele arengulistele parameetritele, trahheaalsete ega põhiliste organite arengule.

Tiinuse, embrüofetaalse arengu, poegimise või postnataalse arenguga seonduvaid kahjulikke toimeid võis tõestada ainult emale toksiliste annuste tasemel. Rottidel ja küülikutel ei osutunud tiotropiumbromiidi teratogeenseks. Rottidega läbiviidud üldises reproduktiivsus- ja viljakusuuringus ei täheldatud katsealustel ega nende järglastel mingit mõju viljakusele ega paaritumisaktiivsusele ühegi annusega. Respiratoorseid ja urogenitaalseid muutusi (vastavalt ärritus ja prostatiit) ning reproduktiivtoksilisust täheldati lokaalsete ja süsteemsete ekspositsioonide korral, mis ületasid rohkem kui 5-kordselt terapeutilise annuse. Genotoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali uuringud ei näidanud mingit spetsiifilist ohtu inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid
Dinaatriumedetaat
Puhastatud vesi
Vesinikkloriidhape 3,6% (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat
Kolbampulli kõlblikkusaeg pärast esimest kasutamist: 3 kuud

Inhalaatori kõlblikkusaeg pärast esimest kasutamist: 1 aasta

Soovitav kasutamine: 6 kolbampulli ühe inhalaatori kohta

Märkus: Korduvkasutatava RESPIMAT inhalaatori funktsioneerimist on demonstreeritud 540 pihustusannusega (vastab 9 kolbampullile) testides.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ravimi sisepakendi tüüp ja materjal:

Lahus paikneb polüetüleenist/polüpropüleenist kolbampullis, millel on polüpropüleenkaas koos sellega ühendatud silikoonrõngaga. Kolbampull on suletud alumiiniumsilindriga.

Pakendi suurused ja kaasasolevad seadmed:

Üksikpakend: 1 Respimat korduvkasutatav inhalaator ja 1 kolbampull, milles sisaldub 60 pihustusannust (30 raviannust).

3-ne pakend: 1 Respimat korduvkasutatav inhalaator ja 3 kolbampulli, millest igaüks sisaldub 60 pihustusannust (30 raviannust).

Üksik täitepakend: 1 kolbampull, milles sisaldub 60 pihustusannust (30 raviannust)

3-ne täitepakend: 3 kolbampulli, millest igaüks sisaldub 60 pihustusannust (30 raviannust)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

744811

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.06.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.05.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019