

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*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonilahus

Selge, värvitu inhalatsioonilahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

KOK

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

Astma

Spiriva Respimat on näidustatud täiendavaks bronhodilateerivaks säilitusraviks täiskasvanud astma patsientidel keda ravitakse säilitusravi kombinatsiooniga inhaleeritavad kortikosteroidid (≥ 800 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) koos pikatoimeliste beeta-2-agonistidega ning kellel esines üks või mitu rasket ägenemist eelmisel aastal.

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.

Soovitatavat annust ei tohi ületada.

Astma ravis ilmneb ravimi täielik kasu pärast mitmendat annust.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid võivad kasutada tiotroopiumbromiidi soovitatud annuses.

Neerukahjustusega patsiendid võivad kasutada tiotroopiumbromiidi soovitatud annuses. Keskmise või raske neerukahjustusega (kreatiniini 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

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).

Astma

Spiriva Respimati efektiivsus ja ohutus lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

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

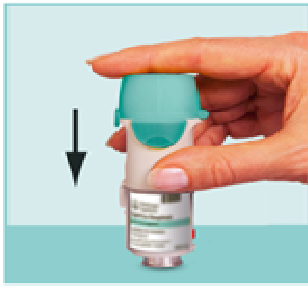
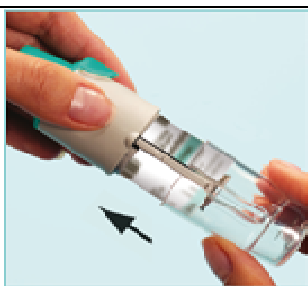
Kasutamise ja käsitsemise juhend patsiendile



Spiriva Respimat inhalaator ja Spiriva Respimat kolbampull

1) Kolbampulli sisestamine

Enne esmakordset kasutamist on vaja läbida järgmised 6 etappi:

	1 Hoidke huuliku kaas (roheline) (A) suletult, seejärel vajutage kaitseriivile (E) ning samal ajal tõmmake ära läbipaistev kate (G).
 	2 Võtke kolbampull (H) karbist välja. Lükake kolbampulli kitsam ots inhalaatorisse, kuni see kinnitub klõpsatades kohale. Kolbampulli põhja tuleb seejärel lükata tugevalt vastu kõva aluspinda, mis tagab selle, et kolbampull läheb täielikult inhalaatorisse (2b). Inhalaator ei kata täielikult kolbampulli, te näete endiselt kolbampulli hõbedavärvi põhja rõngast. Ärge eemaldage kolbampulli, kui see on juba inhalaatorisse viidud.
	3 Paigutage läbipaistev kate (G) tagasi. Ärge läbipaistvat katet seejärel enam eemaldage.

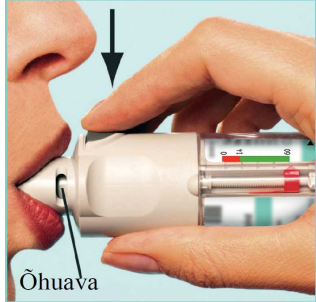
2) Spiriva Respimat inhalaatori ettevalmistamine esmakordseks kasutamiseks

 4	4 Hoidke Spiriva Respimat inhalaatorit otsaga ülespoole, huuliku kaas (roheline) (A) suletult. Keerake läbipaistvat katet (G) etiketil olevate mustade noolte suunas, kuni kuulete klõpsatust (pool pööret).
 5	5 Avage huuliku kaas (roheline) (A), kuni see plõksatab täiesti lahti.
 6	6 Suunake Spiriva Respimat inhalaatori ülemine ots suunaga allapoole. Vajutage annustamisnupule (D). Seejärel sulgege huuliku kaas (roheline) (A). Korrake etappe 4, 5 ja 6, kuni näete inhalaatorist väljumas ravimipilve. Seejärel korrake etappe 4, 5 ja 6 veel kolm korda, mis tagab, et inhalaator on kasutamiseks lõplikult ettevalmistatud. Teie Spiriva Respimat inhalaator on nüüd kasutusvalmis. Need etapid ei mõjuta kättesaadavate annuste arvu. Pärast ettevalmistamist saab väljutada Spiriva Respimat inhalaatorist 60 pihustusannust, mida jätkub 30-ks raviannuseks.

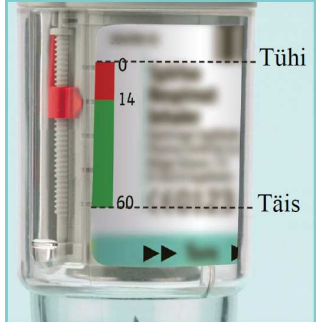
Spiriva Respimat inhalaatori igapäevane kasutamine

Teil on vaja seda inhalaatorit kasutada **AINULT ÜKS KORD ÖÖPÄEVAS**.
Iga kasutamise korral manustage **KAKS PIHUSTUSANNUST**.

 I	I Hoidke Spiriva Respimat inhalaatorit, ots ülespoole ja huuliku kaas (roheline) (A) suletuna, vältimaks annuse juhuslikku vabastamist. Keerake läbipaistvat katet (G) etiketil näidatud mustade noolte suunas, kuni kuulete klõpsatust (pool pööret).
--	--

	II Avage huuliku kaas (roheline) (A), kuni ta plõksatab täiesti lahti. Hingake aeglaselt ja täielikult välja ning seejärel sulgege huuled ümber huuliku otsa nii, et õhuavad oleksid vabad (C). Suunake Spiriva Respimat inhalaator neelu tagaseinale. Samal ajal kui alustate suu kaudu aeglast ja sügavat sissehingamist, vajutage annustamisnupule (D) ning jätkake aeglast sissehingamist, niikaua kui suudate. Seejärel hoidke hinge kinni 10 sekundit või vähemalt niikaua kui see teile mugav tundub. III Korrake etappe I ja II, et saaksite täieliku raviannuse. Teil on vaja seda inhalaatorit kasutada AINULT ÜKS KORD ÖÖPÄEVAS Kuni Spiriva Respimat inhalaatori järgmise kasutamiseni sulgege huuliku kaas (roheline). Kui Spiriva Respimat inhalaatorit ei ole kasutatud üle 7 päeva, siis vabastage üks pihustusannus suunaga allapoole. Kui Spiriva Respimat inhalaatorit ei ole kasutatud üle 21 päeva, siis korrake etappe 4 kuni 6, kuni näete ravimipilve. Seejärel korrake etappe 4 kuni 6 veel kolm korda.
---	--

Millal võtta kasutusele uus Spiriva Respimat inhalaator

	Spiriva Respimat inhalaator sisaldab 60 pihustusannust (30 raviannust). Annuseindikaator näitab ligikaudu, kui palju ravimit on alles. Kui osuti jõuab skaala punasesse piirkonda, on alles jäänud ravimit ligikaudu 7 päevaks (14 pihustusannust). Sel ajal peate te minema arsti vastuvõtule, kes väljastab teile uue Spiriva Respimat inhalaatori retsepti. Kui annuseindikaator on jõudnud punase skaala lõppu (st kõik 30 annust on ära kasutatud), on Spiriva Respimat inhalaator tühi ning lukustub automaatselt. Selles olukorras ei saa läbipaistvat katet enam keerata. Hiljemalt kolm kuud pärast Spiriva Respimat inhalaatori kasutamist tuleb see ära visata, isegi siis kui kogu ravim ei ole ära kasutatud.
---	---

Kuidas inhalaatorit hooldada

Puhastage huulikut ja tema metallosa niiske lapiga või pabersalvrätiga vähemalt üks kord nädalas. Huuliku värvuse muutus ei mõjuta Spiriva Respimat inhalaatori toimimist.

Vajadusel puhastage Spiriva Respimat inhalaatori välispinda, pühkides niiske lapiga.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna tiotroopiumbromiid 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 (esmaavaliku) monoterapiiana 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 tiotroopiumbromiidi inhalatsioonilahuse manustamist võivad tekkida kohesed ülitundlikkusreaktsioonid.

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

Inhaleeritavad ravimid võivad esile kutsuda inhalatsioonist põhjustatud bronhospasmi.

Spiriva Respimati tuleb kasutada ettevaatusega teadaolevate südame rütmihäiretega patsientidel (vt lõik 5.1).

Kuna mõõduka kuni raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens ≤ 50 ml/min) patsientidel esinev neerufunktsiooni vähenemine suurendab tiotroopiumbromiidi kontsentratsiooni plasmas, tohib seda ravimit kasutada ainult juhul, kui loodetak 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.

Tiotroopiumbromiidi manustamist üheaegselt teiste antikolinergikumide 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 käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Pearingluse või hägusa nägemise esinemine võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Paljud loetletud kõrvaltoimed võib omistada tiotroopiumbromiidi antikolinergilistele omadustele.

Kõrvaltoimete kokkuvõte

Allpool loetletud kõrvaltoimetele omistatavad esinemissagedused põhinevad soovimatute ravimreaktsioonide (st tiotroopiumile omistatavate juhtumite) töötlemata esinemismääradel, mida täheldati tiotroopiumi rühmas, mis on kogutud viiest platseebokontrollitud kliinilisest KOK uuringust (2802 patsienti) ja kuuest platseebokontrollitud kliinilisest astma uuringust (1256 patsienti), raviperioodidega kaheteistkümnest 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	Teadmata	Aeg-ajalt
<u>Silma kahjustused</u>		

Organsüsteemi klass/MedDRA eelistermin	Esinemissagedus KOK	Esinemissagedus Astma
Glaukoom	Harv	Teadmata
Silmasisese rõhu tõus	Harv	Teadmata
Hägune nägemine	Harv	Teadmata
<u>Südame häired</u>		
Kodade fibrillatsioon	Aeg-ajalt	Teadmata
Südamepekslemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Supraventrikulaarne tahhükardia	Aeg-ajalt	Teadmata
Tahhükardia	Aeg-ajalt	Teadmata
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>		
Kõha	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ninaverejooks	Aeg-ajalt	Teadmata
Farüingiit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Düsfoonia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Bronhospasm	Harv	Aeg-ajalt
Larüingiit	Harv	Teadmata
Sinusiit	Teadmata	Teadmata
<u>Seedetrakti häired</u>		
Suukuivus	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Aeg-ajalt	Harv
Orofarüingeaalne kandidiaas	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Düsfaagia	Aeg-ajalt	Teadmata
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Harv	Teadmata
Hambakaaries	Harv	Teadmata
Gingiviit	Harv	Harv
Glossiit	Harv	Teadmata
Stomatiit	Harv	Harv
Soolestiku obstruktsioon, sh paralüütiline iileus	Teadmata	Teadmata
Iiveldus	Teadmata	Teadmata
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused, immuunsüsteemi häired</u>		
Lööve	Aeg-ajalt	Harv
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>		
Liigese turse	Teadmata	Teadmata
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>		
Kusepeetus	Aeg-ajalt	Teadmata
Düsuuria	Aeg-ajalt	Teadmata
Kuseteede infektsioon	Harv	Teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kontrollitud kliinilistes KOK uuringutes olid sageli täheldatud kõrvaltoimeteks antikolinergilised kõrvaltoimed, nagu suukuivus, mis esines ligikaudu 3,2%-l patsientidest. Astma puhul oli suukuivuse esinemissageduseks 1,2%.

Viies kliinilises KOK uuringus oli suukuivus ravi lõpetamise põhjuseks 3 patsiendil 2802-st tiotroopiumiga ravitud patsiendist (0,1%). Kuues astma kliinilises uuringus (1256 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.

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 inhalatsiooni lahuse manustamist mingeid olulisi kõrvaltoimeid peale suu/kurgu ja nina limaskestade kuivuse, välja arvatud märkimisväärne süljeerituse vähenemine alates 7. päevast.

Tiotroopiumi inhalatsiooni lahuse tahtmatul suukaudsel manustamisel kolbampullist on äge intoksikatsioon ebatõenäoline, kuna suukaudne biosaadavus on madal.

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 muskariini retseptorite 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 (bronhokonstriktiivsetele) toimetele, mille tulemuseks on bronhide silelihaste lõõgastumine. See toime sõltub annuse suurusest ja kestab kauem kui 24 tundi. N-kvaternaarse antikolinergilise aina on tiotroopiumbromiid paiksest (bronho-) selektiivne, manustatuna inhalatsiooni teel, ning näitab aktsepteeritavat terapeutilist laius 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 KOKi puhul

Kliiniline III faasi arendusprogramm hõlmas kaks 1-aastast, kaks 12-nädalast ja kaks 4-nädalast randomiseeritud topeltblindat 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, tervisega seotud elukvaliteedi ja ägenemistvastase toime mõõtmise tulemusi.

Eelmainitud uuringutes pakkus tiotroopiumi inhalatsioonilahus, manustatuna üks kord ööpäevas, olulist kopsufunktsiooni paranemist (FEV_1 ja FVC) 30 minuti jooksul pärast esimest annust, võrreldes platseeboga (FEV_1 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 (FEV_1 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.

Pikaajalises, 1-aastases uuringus tõestati järgmisi tulemusi tervisele:

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

(b) 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.

(c) KOK ägenemised

Kolmes 1-aastases randomiseeritud, topeltblindas, 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 hospitaliseerimiskriisi 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 analüüsides.

Kolme 1-aastase ja ühe 6-kuulise platseebokontrollitud Spiriva Respimatiga läbiviidud uuringu, millesse oli kaasatud 6096 KOK patsienti, retrospektiivne koondanalüüs näitas Spiriva Respimatiga ravitud patsientidel arvuliselt suuremat üldsusemust (68; juhtumite suhtarv (IR) 2,64 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) kui platseebo puhul (51, IR 1,98). Seega esinemissageduse suhe (95% usaldusintervall) oli planeeritud raviperioodi korral 1,33 (0,93, 1,92). Ülemäärast suremust täheldati teadaolevate rütmihäiretega patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus astma puhul

Püsiva astma III faasi kliiniline programm sisaldas kaht 1-aastast, topeltpimedat, platseebokontrollitud uuringut kokku 907 astma patsiendiga (453 said Spiriva Respimati), kes said kombinatsioonravina inhaleeritavat kortikosteroidi (ICS) (≥ 800 mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) ja LABA-t. Uuringud sisaldasid kopsufunktsiooni mõõtmisi ning sümptomite ja ägenemiste hindamisi.

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 tiotroopiumiga 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/patsiendiaasta	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/patsiendiaasta	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 KOKi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Astma

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Spiriva Respimatiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta astma näidustuse korral (teavet 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 vahekambrit (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 kaasuva ravina lubatud kõik hingamisteede ravimid, nagu pika toimega beetaagonistid, mukolüütikumid ja antibiootikumid, kuid mitte antikoliinergilised ravimid.

Tabelis 3 on esitatud toimed kopsufunktsioonile. Olulist paranemist sümptomite ja tervisliku seisundi osas (ägenemised Respiratoorse ja süsteemsete sümptomite küsimustiku järgi ja elukvaliteet Tsüstilise fibroosi küsimustiku järgi) ei täheldatud.

Tabel 3: 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 tiotroopiumi teadaolevad soovimatud toimed (vt lõik 4.8). Nendega seotud kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks 12-nädalase topeltpimedal perioodi jooksul oli köha (4,1%) ja suukuivus (2,8%).

Tabelis 4 on esitatud nende patsientide arv ja protsent, kel täheldati kõrvaltoimeid (KT-id), mis pakuvad eri huvi tsüstilise fibroosi korral, sõltumata nende seotusest. Tiotroopiumiga suurenes arvuliselt, ehkki statistiliselt mitteoluliselt, selliste sümptomite esinemissagedus, mida peeti tsüstilise fibroosi ilminguteks, eriti ≤11-aastastel patsientidel.

Tabel 4: 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 mittekiraaalne kvaternaarne ammooniumühend, 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 üldiseloomustus pärast ravimi manustamist

Imendumine: Pärast lahuse inhaleerimist noorte tervete vabatahtlike poolt on andmed uriiniga eritumise kohta näidanud, et ligikaudu 33% inhaleeritud annusest jõuab süsteemsesse ringesse. Ühendi keemilise struktuuri (kvaternaarne ammooniumühend) ja *in vitro* katsete põhjal võib arvata, et tiotroopiumbromiid eritub seedetraktist halvasti (10...15%). Tiotroopiumbromiidi suukaudsete lahuste absoluutne biosaadavus on 2...3%. Toit loodetavasti ei mõjuta selle kvaternaarse ammooniumühendi imendumist. Tasakaaluseisundi korral on tiotroopiumbromiidi tase KOK patsientide plasmas maksimaalse kontsentratsiooni ajal 10,5...11,7 pg/ml, mõõdetuna 10 minutit pärast 5 mikrogrammi annuse manustamist Respimat inhalaatorist, ning langeb kiiresti mitmekambrilise jaotusmudeli järgi. Tasakaaluseisundi minimaalsed kontsentratsioonid on 1,49...1,68 pg/ml. Tiotroopiumi maksimaalne plasmakontsentratsioon 5,15 pg/ml tasakaalu seisundis saabus 5 minutit pärast ühesuguse annuse manustamist astma patsientidele.

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 tiotroopiumbromiid ei läbi olulisel määral hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon: Biotransformatsioon on väikese ulatusega. Seda kinnitab leid, et uriiniga eritub 74% ainet esialgsel kujul pärast veenisist manustamist noortele tervetele vabatahtlikele. Ester tiotroopiumbromiid lõhustub mitteensümaatilisel teel alkoholiks (N-metüülkopiin) ja happeliseks ühendiks (ditienüülglikoolhape), mis ei ole muskariiniireseptorite suhtes aktiivsed. *In vitro* katsed inimese maksa mikrosoomide 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 mikrosoomidega 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 metabolismitees, 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 mikrosoomides.

Eritumine: Tiotroopiumbromiidi lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on inhalatsiooni järgselt tervetel vabatahtlikel ja KOK patsientidel vahemikus 5...6 päeva. Astma patsientidel oli efektiivne poolväärtusaeg 34 tundi. Pärast veenisest manustamist oli noortel tervetel vabatahtlikel totaalne kliirens 880 ml/min, kusjuures interindividuaalne hajuvus oli 22%. Veenisiseselt manustatud tiotroopiumbromiid eritub peamiselt muutmata uriiniga (74%). 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. Tiotroopiumbromiidi renaalne kliirens ületab kreatiniini kliirensi, mis näitab eritumist uriini.

Lineaarsus / mittelineaarsus: Tiotroopiumbromiidi farmakokineetika on pärast veenisest manustamist, kuivpulbri inhaleerimist ja lahuse inhaleerimist terapeutilises vahemikus lineaarne.

c) Patsientide iseloomustus

Eakad patsiendid: Nagu on oodata kõigi peamiselt renaalselt erituvate ravimite puhul, kaasnes kõrge eaga tiotroopiumbromiidi renaalne kliirensi vähenemine (326 ml/min alla 58-aastastel KOK patsientidel kuni 163 ml/min üle 70-aastastel KOK patsientidel), mida võib seletada neerufunktsiooni vähenemisega. Tiotroopiumbromiidi eritumine uriiniga pärast inhalatsiooni oli noortel tervetel vabatahtlikel 14% ja KOK patsientidel ligikaudu 7%, kuid kontsentratsioonid plasmas ei muutunud oluliselt KOK patsientidel seoses vanusega, kui võrrelda inter- ja intraindividuaalse hajuvusega (AUC_{0-4h} 43% suurenemine pärast kuivpulbri inhalatsiooni). Ringleva tiotroopiumi kogus astma patsientidel ei olenenud patsientide vanusest.

Neerukahjustusega patsiendid: Sarnaselt kõigile teistele ravimitele, mis alluvad eeskätt renaalsele eritumisele, kaasnes neerukahjustusega ravimi kontsentratsiooni tõus plasmas ja ravimi renaalne kliirensi vähenemine nii pärast veenisest infusiooni kui kuivpulbri inhalatsiooni. Kerge neerukahjustus (CL_{CR} 50...80 ml/min), mida esineb eakatel patsientidel sageli, tõstis veidi tiotroopiumbromiidi kontsentratsioone plasmas (AUC_{0-4h} 39% suurenemine pärast veenisest infusiooni). Keskmise kuni raske neerukahjustusega (CL_{CR} < 50 ml/min) KOK patsientidel kaasnes tiotroopiumbromiidi veenisese manustamisega plasmakontsentratsioonide kahekordistumine (AUC_{0-4h} 82% suurenemine), mida kinnitasid plasmakontsentratsioonid pärast kuivpulbri inhalatsiooni ja ka pärast lahuse inhalatsiooni RespiMAT inhalaatori kaudu. Kerge neerukahjustusega (CL_{CR} 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 tiotroopiumbromiidi farmakokineetikale. Tiotroopiumbromiid puhastub organismist eeskätt renaalse eliminatsiooni teel (74% noortel tervetel vabatahtlikel) ja estri lihtsa mitteensümaatilise lõhustumise kaudu farmakoloogilise toimetaja jääkideks.

Lapsed

KOK programmis ei olnud pediatrilisi patsiente (vt lõik 4.2). Pediatrilisi patsiente uuriti osana CF kliinilisest programmist, mis hõlmas ka täiskasvanuid.

Pärast 5 mikrogrammi tiotropiumi inhaleerimist oli tiotropiumi kontsentratsioon plasmas ≥ 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 seitsmendast 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 tiotropiumbromiid 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
Kõlblikkusaeg pärast esimest kasutamist: 3 kuud

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 inhalaator ja 1 kolbampull, milles sisaldub 60 pihustusannust (30 raviannust).

2-ne pakend: 2 üksikpakendit, millest kummaski paikneb 1 Respimat inhalaator ja 1 kolbampull, milles sisaldub 60 pihustusannust (30 raviannust).

3-ne pakend: 3 üksikpakendit, millest igaühes paikneb 1 Respimat inhalaator ja 1 kolbampull, milles sisaldub 60 pihustusannust (30 raviannust).

8-ne pakend: 8 üksikpakendit, millest igaühes paikneb 1 Respimat inhalaator ja 1 kolbampull, milles 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: 29.08.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014