

## **CZĘŚĆ VI PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM**

Substancje czynne	Bromek tiotropium Olodaterol
Produkty lecznicze	Spiolto Respimat ® Yanimo Respimat ® (proponowane nazwy handlowe)
Podmiot odpowiedzialny lub wnioskodawca	Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Niemcy
Data zakończenia zbierania danych dla tego modułu	9 grudnia 2013 r.
Numer wersji planu zarządzania ryzykiem w czasie ostatniej aktualizacji tego modułu	1.1

## **CZĘŚĆ VI.1 ELEMENTY TABEL PODSUMOWUJĄCYCH W EUROPEJSKIM PUBLICZNYM SPRAWOZDANIU OCENIAJĄCYM**

PVI. Tabela 1 Tabela podsumowująca zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyko	Brak
Istotne potencjalne ryzyko	Zaburzenia krwi i układu chłonnego Podwyższone stężenie glukozy we krwi Zaburzenia psychiczne Omdlenia Zaburzenia serca (niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu pracy serca, niewydolność serca) Śmiertelność z przyczyn sercowych Zaburzenia naczyniowe (tętniak) Niewydolność nerek Przedawkowanie Hipokaliemia Stosowanie niezgodne z zarejestrowanymi wskazaniami w astmie
Brakujące informacje	Długoterminowe dane z okresu powyżej 1 roku (działania niepożądane ze strony układu krążenia) Kobiety w ciąży i karmiące piersią Pacjenci, u których w ostatnim czasie wystąpiły: <ul style="list-style-type: none"><li>• zawał mięśnia sercowego</li><li>• niestabilne lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu pracy serca</li><li>• tachykardia napadowa</li><li>• niewyrównana niewydolność serca</li></ul> Pacjenci z niewydolnością wątroby Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek

PVI. Tabela 2 Tabela trwających i planowanych badań w Planie Monitorowania Bezpieczeństwa Stosowania Produktów Leczniczych po wprowadzeniu do obrotu

<b>Badanie/aktywność<sup>1</sup></b>	<b>Cele</b>	<b>Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa</b>	<b>Status<sup>2</sup></b>	<b>Termin złożenia sprawozdań tymczasowych lub końcowych<sup>3</sup></b>
Brak				

<sup>1</sup> Rodzaj, tytuł i kategoria (1–3).

<sup>2</sup> Planowane lub rozpoczęte.

<sup>3</sup> Planowane lub będące w toku.

PVI. Tabela 3 Podsumowanie planu rozwoju skuteczności po wprowadzeniu do obrotu

<b>Badanie (rodzaj i numer badania)</b>	<b>Cele</b>	<b>Zagadnienia dotyczące skuteczności</b>	<b>Status (planowane/rozpoczęte)</b>	<b>Termin złożenia sprawozdań tymczasowych lub końcowych</b>
Brak				

PVI. Tabela 4 Tabela podsumowująca aktywności minimalizujące ryzyko

Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa	dotyczące	Rutynowe aktywności minimalizujące ryzyko	Dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko</b>			
Brak		Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Istotne potencjalne ryzyko</b>			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Brak
Podwyższone stężenie glukozy we krwi		Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktów 4.4, 4.8 i 4.9 ChPL	Brak
Zaburzenia psychiczne		Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Brak
Omdlenia		Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Brak
Zaburzenia serca (niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu pracy serca, niewydolność serca)		Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktów 4.4, 4.8 i 4.9 ChPL	Brak
Śmiertelność z przyczyn sercowych		Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktów 4.4, 4.8 i 4.9 ChPL	Brak
Zaburzenia naczyniowe (tętniak)		Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktów 4.4, 4.8 i 4.9 ChPL	Brak
Niewydolność nerek		Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktów 4.2, 4.4 i 4.8 ChPL	Brak
Przedawkowanie		Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktu 4.9 ChPL	Brak
Hipokaliemia		Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktów 4.4, 4.5 i 4.9 ChPL	Brak
Stosowanie niezgodne z zarejestrowanymi wskazaniami w astmie		Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktu 4.4 ChPL	Brak

PVI. Tabela 4 (cd.)

Tabela podsumowująca aktywności minimalizujące ryzyko

<b>Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe aktywności minimalizujące ryzyko</b>	<b>Dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko</b>
<b>Brakujące informacje</b>		
Długoterminowe dane z okresu powyżej 1 roku (działania niepożądane ze strony układu krążenia)	Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Brak
Kobiety w ciąży i karmiące piersią	Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktu 4.6 ChPL	Brak
Pacjenci, u których w ostatnim czasie wystąpiły: <ul style="list-style-type: none"><li>• zawał mięśnia sercowego</li><li>• niestabilne lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu pracy serca</li><li>• tachykardia napadowa</li><li>• niewyrównana niewydolność serca</li></ul>	Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktu 4.4 ChPL	Brak
Pacjenci z niewydolnością wątroby	Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktu 4.2 ChPL	Brak
Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek	Rutynowa minimalizacja ryzyka poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz wpisanie do punktów 4.2 i 4.4 ChPL	Brak

## **CZEŚĆ VI.2      PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM DLA PRODUKTU LECZNICZEGO SPIOLTO RESPIMAT/YANINO RESPIMAT PRZEZNACZONE DO PUBLICZNEJ WIADOMOŚCI**

### **Część VI.2.1      Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Wskaźniki zapadalności, chorobowości i umieralności związane z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) różnią się w zależności od kraju i grupy wiekowej; wpływa na nie także rozkład czynników ryzyka POChP i różnice w diagnozowaniu tej choroby [publikacje: [R10-2308](#), [R08-4924](#), [R10-2316](#), [P12-01205](#)].

W Europie szacunkowe wskaźniki zapadalności i chorobowości mieszczą się w przedziale odpowiednio 2,0–9,2 na 1000 osobo-lat [publikacje: [R11-4219](#), [R10-2329](#)] oraz 2,8–26,1% [publikacje: [R11-4215](#), [R10-2328](#)]. W 2004 roku POChP zajmowała czwarte miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów. Była ona odpowiedzialna za 5,1% wszystkich przypadków zgonów na całym świecie [publikacja: [R09-4326](#)]. Każdego roku w Europie z powodu POChP umiera od 200 000 do 300 000 osób [publikacja: [R10-2310](#)].

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia POChP należy palenie tytoniu, zanieczyszczone powietrze, ekspozycja zawodowa oraz astma w wywiadzie i czynniki genetyczne [publikacje: [R13-0339](#), [R13-0333](#), [R13-0348](#)].

Chorzy na POChP często cierpią także na inne powszechnie występujące choroby, w tym nadciśnienie, cukrzycę lub niewydolność serca. POChP jest również kojarzona z zapadaniem na choroby psychiczne. Chorzy na POChP są obciążeni znacznie większym ryzykiem wystąpienia objawów depresji [publikacja: [R10-2327](#)], które są silnie powiązane z niższą jakością życia związaną z ogólnym stanem zdrowia i czynnością układu oddechowego.

### **Część VI.2.2      Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Obecnie stosowane są dwie klasy wziewnych leków rozszerzających oskrzela:  $\beta_2$ -agoniści i antagoniści receptorów muskarynowych. Pierwsze leki z grupy  $\beta_2$ -agonistów i antagonistów receptorów muskarynowych miały ograniczony czas działania, utrzymanie efektu rozszerzenia oskrzeli przez okres 24 godzin wiązało się zatem z koniecznością przyjmowania leku 4 razy dziennie. Leki z grupy  $\beta_2$ -agonistów i antagonistów receptorów muskarynowych (leków antycholinergicznym) opracowane w późniejszym czasie cechowały się dłuższym czasem działania, co umożliwiło dawkowanie raz lub dwa razy dziennie (LABA, LAMA).

Wytyczne dotyczące leczenia zawierają uzasadnienie stosowania połączenia leków rozszerzających oskrzela o różnych mechanizmach działania, podkreślając, że taka strategia może prowadzić do uzyskania większego rozszerzenia oskrzeli przy zbliżonych lub słabszych działaniach niepożądanych. Stosowanie kombinacji  $\beta_2$ -agonistów i antagonistów receptorów muskarynowych o zbliżonym dawkowaniu daje możliwość prostszego i bardziej dogodnego schematu leczenia dzięki stałym kombinacjom leków w jednym inhalatorze. Opracowano produkty złożone o stałej dawce, będące połączeniem krótko działającego  $\beta_2$  agonisty i krótko działającego antagonisty receptora muskarynowego. Wykazano ich bezpieczeństwo, skuteczność i wygodę stosowania [publikacja: [P 10-11858](#)]. W ostatnim czasie w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych dopuszczono do obrotu pierwsze połączenie LAMA (długodziałający lek antycholinergiczny)/LABA (długodziałający  $\beta_2$  agonista) o stałej dawce przyjmowane raz dziennie.

Badania rozwojowe dotyczące połączenia tiotropium z olodaterolem mają wspierać jej stosowanie jako leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów z POChP podawanego raz dziennie.

Terapia z jednoczesnym zastosowaniem tiotropium (LAMA) i olodaterolu (LABA) jest proponowana do stosowania w leczeniu pacjentów z POChP. Była ona przedmiotem programu badań klinicznych fazy III

obejmującego badania z udziałem ponad 7000 osób we wszystkich stadiach POChP (od umiarkowanego do bardzo ciężkiego), prowadzone nie dłużej niż 52 tygodnie. Połączenie tiotropium z olodaterolem podawana raz dziennie w dawce 5 µg/5 ng (2 rozpylenia po 2,5 µg / 2,5 ng) cechowała się szybkim początkiem działania oraz zapewniała istotną poprawę czynności płuc (FEV1 AUC0-3 godz. w dniu 169. oraz FEV1 (natężona objętość pierwszosekundowa) przy stężeniu minimalnym w dniu 170.) i jakości życia związanej ze stanem zdrowia (całkowity wynik SGRQ (, ang. St. George 's Respiratory Questionnaire, Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego)w dniu 169.).

### **Część VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

W głównych i uzupełniających badaniach klinicznych tiotropium w połączeniu z olodaterolem badano u osób w wieku powyżej 40 lat. Nie badano połączenia tiotropium z olodaterolem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby brali udział w badaniach dotyczących stosowania olodaterolu w monoterapii; uznano, że nie ma konieczności modyfikacji dawki. Nie badano tiotropium w monoterapii u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano połączenia tiotropium z olodaterolem u pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z niewydolnością nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego nie wykluczano jednak z badań. Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek brali udział w badaniach monoterapii; uznano, że nie ma konieczności modyfikacji dawki. Połączenie tiotropium z olodaterolem badano szczegółowo u pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu krążenia, z wyjątkiem osób, u których w ostatnim czasie wystąpił zawał mięśnia sercowego, wystąpiła niestabilna lub zagrażająca życiu arytmia, napadowa tachykardia i niewyrównana niewydolność serca. Nie badano połączenia tiotropium z olodaterolem u kobiet w ciąży lub karmiących piersią; w badaniach klinicznych nie stwierdzono jak dotąd żadnych przypadków ciąży ani karmienia piersią. Połączenie tiotropium z olodaterolem badano klinicznie przez okres do 52 tygodni. Długoterminowe doświadczenie ze stosowania połączenia tiotropium z olodaterolem w okresie dłuższym niż 1 rok jest obecnie ograniczone.

### **Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

Brak istotnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem połączenia tiotropium z olodaterolem.

PVI. Tabela 5 Istotne potencjalne ryzyko

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Chorzy w podeszłym wieku z POChP mogą jednocześnie cierpieć na inne choroby lub przyjmować leki, które powodują zaburzenia krwi i układu chłonnego, np. nieprawidłową liczbę krwinek lub powiększone węzły chłonne. Nie dowiedziono, że pacjenci stosujący tiotropium i olodaterol są obciążeni większym ryzykiem niż inni pacjenci.
Wysoki poziom cukru we krwi (podwyższone stężenie glukozy)	Pacjenci z POChP często chorują także na cukrzycę typu 2. Nie dowiedziono, że pacjenci stosujący tiotropium i olodaterol są obciążeni większym ryzykiem wzrostu stężenia glukozy we krwi niż inni pacjenci.
Zaburzenia psychiczne	U pacjentów z POChP często występuje depresja, niepokój, napady paniki oraz inne zaburzenia psychiczne. Nie dowiedziono, że pacjenci stosujący tiotropium i olodaterol są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych niż inni pacjenci.
Utrata przytomności (omdlenia)	U osób w podeszłym wieku, w tym chorych na POChP, często występują omdlenia (utrata przytomności). Nie dowiedziono, że pacjenci stosujący tiotropium i olodaterol są obciążeni większym ryzykiem omdleń niż inni pacjenci.
Zaburzenia serca (choroba niedokrwienna, nieregularny rytm pracy serca, niewydolność serca) (niedokrwienie mięśnia sercowego, arytmia, niewydolność serca)	Niektóre zaburzenia układu krążenia, w tym nieregularny rytm pracy serca i choroba niedokrwienna, są uznawane za potencjalne ryzyko dla kombinacji tiotropium z olodaterolem, ponieważ występują one często w przypadku klasy leków, do której należy olodaterol. U osób w podeszłym wieku, w tym chorych na POChP, często obserwuje się zarówno te, jak i inne zaburzenia serca (np. zawał, niewydolność mięśnia sercowego i ból w klatce piersiowej). Nie dowiedziono, że pacjenci stosujący tiotropium i olodaterol są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń serca niż inni pacjenci.
Śmiertelność z przyczyn sercowych	Jest to potencjalne zagrożenie dla każdego pacjenta z POChP. Firma Boehringer Ingelheim dokonuje starannej oceny wszystkich zgłoszeń przypadków zgonów z przyczyn sercowych u pacjentów stosujących tiotropium i olodaterol w ramach programu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu.
Zaburzenia naczyniowe (tętniak)	U osób w podeszłym wieku, w tym chorych na POChP, często występują wyrzuszenia w naczyniu krwionośnym (tętniaki). Ryzyko rozwoju obu tych chorób jednocześnie rośnie wraz z wiekiem. Nie dowiedziono, że pacjenci stosujący tiotropium i olodaterol są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia tętniaka niż inni pacjenci.
Niewydolność nerek	Osoby w podeszłym wieku, w tym chorzy na POChP, są obciążeni ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek. Nie dowiedziono, że pacjenci stosujący tiotropium i olodaterol są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek niż inni pacjenci.

PVI. Tabela 5 (cd.) Istotne potencjalne ryzyko

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)</b>
Przedawkowanie	Przedawkowanie jakiegokolwiek leku stanowi powód do niepokoju. W przypadku połączenia tiotropium z olodaterolem przedawkowanie (tj. jednorazowe wziewne przyjęcie wielokrotnej dawki produktu) jest mało prawdopodobne, ponieważ inhalator wymaga naładowania przed każdym rozpyleniem. Przypadki przedawkowania tiotropium i olodaterolu występują bardzo rzadko i nie wiążą się z poważnymi następstwami klinicznymi.
Niski poziom potasu we krwi (hipokaliemia)	Spadek stężenia potasu we krwi jest znanym działaniem klasy leków, do której należy olodaterol. W przypadku regularnego przyjmowania terapeutycznych wziewnych dawek tiotropium z olodaterolem stopień zmniejszenia poziomu potasu jest marginalny i pozbawiony znaczenia klinicznego.
Stosowanie niezgodne z zarejestrowanymi wskazaniami w astmie	Istnieje potencjalne ryzyko zastosowania połączenia tiotropium z olodaterolem niezgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami w astmie w przypadku, gdy nie przeprowadzono prawidłowej diagnozy różnicowej, tj. jeśli nie wykonano wszystkich odpowiednich testów i badań mających na celu odróżnienie jednej choroby (np. POChP) od innych, które mają podobne objawy przedmiotowe i podmiotowe (np. astma). Połączenie tiotropium z olodaterolem nie jest przeznaczona do stosowania w astmie ze względu na brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa olodaterolu u pacjentów z astmą.

PVI. Tabela 6 Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Długoterminowe dane z okresu powyżej 1 roku (działania niepożądane ze strony układu krążenia)	Tiotropium jest składnikiem połączenia tiotropium z olodaterolem, dla którego dostępne jest rozległe doświadczenie rynkowe i doświadczenie z badań klinicznych z okresu do 48 miesięcy. W przypadku olodaterolu najdłuższa odnotowana dotychczas ekspozycja w badaniach klinicznych wynosi 48 tygodni. Połączenie tiotropium z olodaterolem badano klinicznie przez okres do 52 tygodni. Brak zatem doświadczeń dotyczących działań niepożądanych produktu występujących po upływie 1 roku.
Kobiety w ciąży i karmiące piersią	Brak wystarczających i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. We wskazaniu POChP, które dotyczy głównie osób w podeszłym wieku, ekspozycja podczas ciąży jest mało prawdopodobna. Biorąc jednak pod uwagę zastosowanie niezgodne z zarejestrowanym wskazaniem w astmie, nie można z całą pewnością wykluczyć, że produkt może być stosowany przez tę populację.
Pacjenci, u których w ostatnim czasie wystąpiły: <ul style="list-style-type: none"><li>• zawał mięśnia sercowego</li><li>• niestabilne lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu pracy serca</li><li>• tachykardia napadowa</li><li>• niewyrównana niewydolność serca</li></ul>	Pacjentów tych wykluczono z badań klinicznych dotyczących kombinacji tiotropium z olodaterolem. Z tego względu brak dostępnych danych dotyczących tej populacji.
Pacjenci z niewydolnością wątroby	Nie badano połączenia tiotropium z olodaterolem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby brali udział w badaniach dotyczących stosowania olodaterolu w monoterapii; uznano, że nie ma konieczności modyfikacji dawki. Nie badano tiotropium w monoterapii u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu informacje dotyczące tych pacjentów są ograniczone.
Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek	Nie badano połączenia tiotropium z olodaterolem u pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z niewydolnością nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego nie wykluczano jednak z badań. Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek brali udział w badaniach monoterapii; uznano, że nie ma konieczności modyfikacji dawki. Z tego względu informacje dotyczące tych pacjentów są ograniczone.

### **Część VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń**

Dla każdego leku opracowuje się charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), z której lekarze, farmaceuci i inni pracownicy ochrony zdrowia mogą uzyskać szczegółowe informacje o stosowaniu leku oraz związanych z nim zagrożeniach i działaniach zalecanych w celu ich minimalizacji. Informacje te w wersji skróconej i sformułowanej prostym językiem zamieszcza się w ulotce dla pacjenta. Działania opisane w tych dokumentach określa się jako rutynowe środki mające na celu minimalizację ryzyka.

ChPL i ulotka dla kombinacji tiotropium z olodaterolem znajduje się na stronie EPAR dotyczącej produktu.

Dla tego leku nie ma dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

#### **Część VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Plan rozwojowy dla połączenia tiotropium i olodaterolu nie obejmuje obecnie żadnych porejestacyjnych badań bezpieczeństwa.

#### **Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie dotyczy – niniejszy dokument to pierwszy PZR dla kombinacji tiotropium/olodaterol.

#### **CZĘŚĆ VI.3 SKRÓTY**

POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (European Public Assessment Report)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
USA	Stany Zjednoczone
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organisation)

#### **CZĘŚĆ VI.4 Źródła referencyjne**

##### **Część VI.4.1 Publikacje**

P12-01205	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). 2011.
P10-11858	ZuWallack R, Salvo MC de, Kaelin T, Bateman ED, Park CS, Abrahams R, Fakhri F, Sachs P, Pudi K, Zhao Y, Wood CC. Combivent Respimat Inhaler Study Group. Efficacy and safety of ipratropium bromide/albuterol delivered via Respimat inhaler versus MDI. <i>Respir Med</i> . 2010. 104(8): 1179-1188.
R08-4924	Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? <i>Chest</i> 123 (5), 1684-1692. 2003.
R09-4326	World Health Organization (WHO). World health statistics 2008. Boehringer Ingelheim Risk Management Plan Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies Page 212 of 383 Tiotropium + Olodaterol Version 1.1 s00018985-02
R10-2308	Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Eur Respir J</i> 2006;27(1):188 - 207.
R10-2310	COPD. See website: <a href="http://de.european-lung-foundation.org/16411-lunge-undgesundheit-in-europa.htm">de.european-lung-foundation.org/16411-lunge-undgesundheit-in-europa.htm</a> ; Lunge und Gesundheit in Europa (littlebookgerman-v4, European series; no 75) (2004).
R10-2316	Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundback B.

- Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 127 (5), 1544-1552. 2005.
- R10-2327 Omachi TA, Katz PP, Yelin EH, Gregorich SE, Iribarren C, Blanc PD, Eisner MD. Depression and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2009;122(8):778.e9 - 778.e15.
- R10-2328 Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, Buist AS. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Chest* 2007;131(1):29 - 36.
- R10-2329 Durme YMTA van, Verhamme KMC, Stijnen T, Rooij FJA van, Pottelberge GR van, Hofman A, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest* 2009;135(2):368 - 377.
- R11-4215 Cazzola M, Puxeddu E, Bettoncelli G, Novelli L, Segreti A, Cricelli C, Calzetta L. The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study. *Respir Med* 2011;105:386 - 391.
- R11-4219 Simpson CR, Hippisley-Cox J, Sheikh A. Trends in the epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in England: a national study of 51 804 patients. *Br J Gen Pract* 2010;60(576):e277 - 284.
- R13-0333 Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):693 - 718.
- R13-0339 Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006;61(11):935 - 939.
- R13-0348 de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* 2002;122(5):1818 - 1829.

Boehringer Ingelheim Risk Management Plan