

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Braltus 10 mikrog /vapautunut annos, inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi inhalaatiojauhekapseli sisältää 16 mikrogrammaa tiotropiumbromidia, mikä vastaa 13 mikrogrammaa tiotropiumia. Inhalaattorista vapautuva annos (annos, joka vapautuu Zonda-inhalaattorin suukappaleesta) on 10 mikrogrammaa tiotropiumia yhtä kapselia kohden.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kapseli sisältää 18 milligrammaa laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

Väritön ja läpinäkyvä, koon 3 kapseli, jonka sisällä on valkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Braltus on tarkoitettu keuhkoputkia laajentavaksi ylläpitohoitolääkkeeksi, helpottamaan keuhkohtaumatautipotilaiden (COPD) oireita.

Braltus on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Antoreitti: Inhalaatioon.

Suosittelu annostus

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset:

Yhden kapselin sisältö inhaloidaan Zonda-inhalaattorilla kerran päivässä aina samaan aikaan vuorokaudesta.

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

Yhdestä kapselistä vapautuva annos (10 mikrog) on riittävä, ja se vastaa Braltus-hoidon vakioannosta.

Braltus-kapselit on tarkoitettu ainoastaan inhaloitavaksi, eikä niitä saa niellä.

Braltus-kapselit saa ottaa ainoastaan Zonda-inhalaattorin kautta.

Erityispopulasryhmät

Iäkkäät potilaat voivat käyttää tiotropiumbromidia suositusannostusta noudattaen.

Potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min) voidaan käyttää tiotropiumbromidin suositusannosta. Jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min), ks. kohdat 4.4 ja 5.2.

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, hän voi käyttää tiotropiumbromidin suositusannosta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Braltus-valmistetta ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon. Lääkkeen turvallisuutta

ja tehoa ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä. Tietoja ei ole saatavilla.

Tiotropiumbromidille ei ole asianmukaista käyttöä pediatrialle potilaille käyttöaiheessa keuhkohtaumatauti.

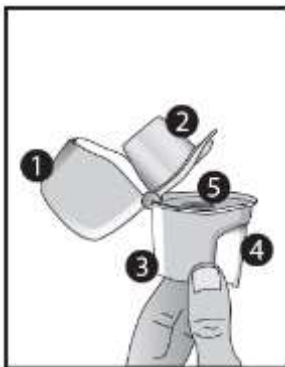
Tiotropiumbromidin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten kystisen fibroosin hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa / Käyttö- ja käsittelyohjeet

Jotta potilas osaisi annostella lääkettään oikein, joko lääkettä määrävän lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen on opetettava hänelle inhalaattorin oikea käyttötekniikka.

Zonda-inhalaattori on suunniteltu nimenomaan Braltus-kapseleiden annosteluun. Potilas ei saa käyttää tätä inhalaattoria minkään muun lääkkeen ottoon. Braltus-lääke on aina otettava Zonda-inhalaattorin kautta. Potilaat eivät saa käyttää mitään muuta inhalaattoria Braltus-valmisteen annostelussa. Potilasta on ohjeistettava noudattamaan käyttöohjeita huolellisesti. Hänelle on kerrottava pakkauksen kannen sisäpuolella olevista lisäkuvista, jotka osoittavat oikean tavan asettaa kapseli inhalaattoriin. **Potilaalle on kerrottava, ettei hän tukehtumisriskin vuoksi KOSKAAN saa laittaa kapselia suoraan suukappaleeseen.**

Zonda-inhalaattoria saa käyttää ainoastaan samassa pakkauksessa tai erillisessä pakkauksessa mutta yhdistettynä inhalaatiopakkauksen kanssa olevan kapselipurkin kapselien annosteluun. Inhalaattoria ei saa käyttää enää toisen kapselipurkin annostelussa. Zonda-laite on hävitettävä 30 inhalaation jälkeen (15 inhalaation jälkeen, jos käytössä on 15 kapselin pakkaus).

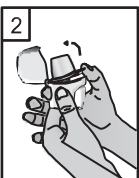


1. Suojakansi (pölysuoja)
2. Suukappale
3. Inhalaattorin alaosa
4. Kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu painike
5. Keskikammio

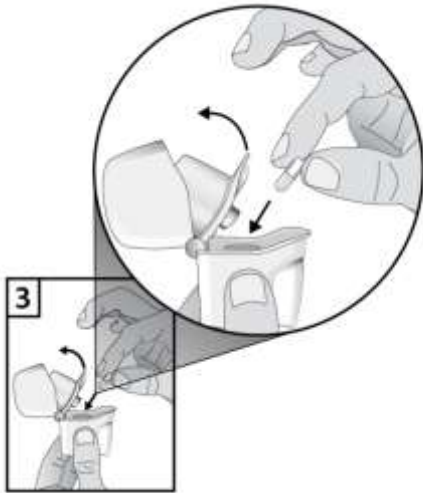
1. Avaa pölysuojakansi nostamalla ylöspäin.



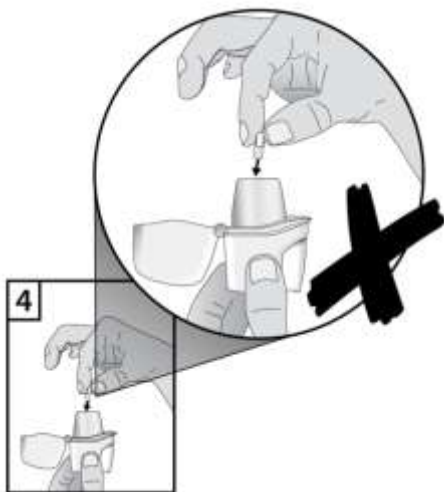
2. Ota vakaa ote inhalaattorin alaosasta ja avaa suukappale vetämällä sitä ylöspäin, nuolen osoittamaan suuntaan.



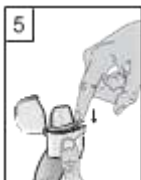
3. Ota yksi Braltus-kapseli lääkepurkista juuri ennen inhalaatiota. Sulje kapselipurkki huolellisesti. Laita kapseli inhalaattorin keskikammioon. **Älä** säilytä kapseleita Zonda-inhalaattorissa.



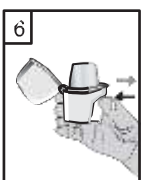
4. Tukehtumisriskin vuoksi kapselia **EI KOSKAAN** saa laittaa suoraan suukappaleeseen.



5. Sulje suukappale (kuuluu napsahdus), mutta jätä pölysuojakansi auki



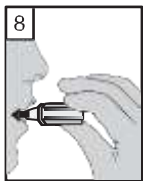
6. Pidä inhalaattoria suukappale ylöspäin ja paina napakasti kapselin rei'ittämiseen tarkoitettua painiketta kerran. Kapseli rikkoutuu ja lääke pääsee vapautumaan, kun potilas hengittää sisään suukappaleen kautta.



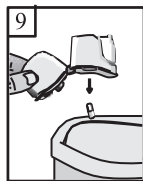
7. Hengitä kunnolla ulos (tyhjennä keuhkosi ilmasta). On tärkeää, ettet missään vaiheessa hengitä ulos suukappaleen kautta tai sen suuntaan.



8. Aseta inhalaattorin suukappale huultesi väliin ja pidä pääsi pystyasennossa. Sulje huulet suukappaleen ympärille ja hengitä syvään ja hitaasti sisään niin voimakkaasti, että tunnet tai kuulet, miten kapseli värisee inhalaattorin keskikammiossa. Pidätä hengitystäsi niin kauan kuin pystyt ilman, että tuntuu epämiellyttävältä, samalla kun otat inhalaattorin suustasi. Palaa tämän jälkeen normaaliin hengitystahtiisi. Toista vaiheet 7 ja 8, jotta kapseli tyhjenee täysin.



9. Kun olet valmis, avaa suukappale uudestaan ja poista käytetty kapseli keskikammioista. Sulje suukappale ja pölysuojakansi. Siirrä Zonda-inhalaattori säilytyspaikkaansa.



Braltus-kapseli sisältää vain pienen määrän jauhetta, joten kapseli on osittain tyhjä.

Tarvittaessa Zonda-inhalaattorin suukappaleen voi käytön jälkeen pyyhkiä kuivalla kangas- tai paperipyyhkeellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (tiotropiumbromidille), atropiinille tai sen johdannaisille (esim. ipratropium tai oksitropium) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (mukaan lukien laktoosimonohydraatti, joka sisältää maitoproteiinia).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tiotropiumbromidi on kerran päivässä otettava bronkodilataattori ylläpitohoitoon. Sitä ei pidä käyttää akuuttien bronkospasmi-kohtausten hoitoon ensiapulääkkeenä.

Välittömiä yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen oton jälkeen.

Antikolinergisen aktiivisuutensa vuoksi tiotropiumbromidin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on ahdaskulmaglaukooma, eturauhasen liikakasvu tai virtsarakon kaulaosan ahtauma (ks. kohta 4.8).

Muiden inhaloitavien lääkkeiden tavoin tämäkin lääke voi aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin, jolloin hengenahdistus ja hengitysäänen vinkuna lisääntyvät heti annostelun jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi vastaa nopeavaikutteiseen bronkodilataattoriin, ja tilaa on hoidettava välittömästi. Braltus-valmisteen käyttö on heti keskeytettävä, ja potilaan tilanne on arvioitava uudestaan sekä vaihtoehtoinen lääkitys tarvittaessa aloitettava.

Tiotropiumia on annettava varoen potilaille, joilla on hiljattain (< 6 kuukautta sitten) ollut sydäninfarkti, mikä tahansa epävakaa tai henkeä uhkaava sydämen rytmihäiriö tai rytmihäiriö, joka on vaatinut toimenpiteitä tai lääkityksen muutosta viimeisen vuoden aikana, tai sydämen vajaatoiminnasta (NYHA-luokka III tai IV) aiheutunut sairaalahoito viimeisen vuoden aikana. Nämä potilaat jätettiin kliinisten tutkimusten ulkopuolelle, ja antikolinerginen vaikutusmekanismi voi vaikuttaa näihin sairauksiin.

Tiotropiumbromidin pitoisuus plasmassa kasvaa, jos potilaan munuaistoiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min). Tällöin tiotropiumbromidia saa käyttää vain, jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien pitkäaikaishoidosta ei ole kokemusta (ks. kohta 5.2).

Potilaita tulee kehottaa välttämään lääkejauheen joutumista silmiin. Heille on kerrottava, että se voi laukaista ahdaskulmaglaukooman tai pahentaa sitä, tai aiheuttaa kipua tai epämiellyttäviä tuntemuksia silmässä, näön tilapäistä hämärtymistä, valokehien tai värikuvien ilmaantumista näkökenttään sekä silmien punoitusta, johon on syynä sidekalvon verentungos ja sarveiskalvon turvotus. Jos potilaalle kehittyy mikä tahansa näiden silmäoireiden yhdistelmä, potilaan on lopetettava tiotropiumbromidin käyttö ja otettava välittömästi yhteys silmälääkäriin.

Suun kuivuminen, jota on havaittu antikolinergisen hoidon yhteydessä, saattaa pitkään jatkuessaan aiheuttaa kariesta.

Tiotropiumbromidia ei saa käyttää useammin kuin kerran päivässä (ks. kohta 4.9).

Jokainen Braltus-kapseli sisältää 18 mg laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Apuaine laktoosi saattaa sisältää maitoproteiinijäämiä, jotka voivat aiheuttaa reaktioita vaikeasta maitoproteiiniyliherkkyydestä tai -allergiasta kärsivillä henkilöillä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka virallisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, tiotropiumbromidi-inhalaatiojauhetta on käytetty samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa ilman kliinistä näyttöä yhteisvaikutuksista. Näihin lääkkeisiin on kuulunut sympatomimeettisiä bronkodilataattoreita, metyyliksantiineja, suun kautta otettavia ja inhaloitavia steroideja, joita käytetään yleisesti keuhkohtaumataudin hoidossa.

Pitkävaikutteisen beeta-agonistin tai inhaloitavan kortikosteroidin käytön ei ole todettu vaikuttavan tiotropiumaltistukseen.

Tiotropiumbromidin samanaikaista käyttöä muiden antikolinergisten lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu, eikä sitä siksi suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Kliinistä tutkimustietoa tiotropiumin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Tiotropiumilla tehdyssä non-kliinisessä tutkimuksessa ei nähty viitteitä minkäänlaisista haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Tiotropiumin käytöstä raskaana oleville naisille on vain hyvin vähän tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti merkityksellisillä annoksilla (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Braltus -valmisteen käyttöä suositellaan vältettävän raskauden aikana.

Imetys

Tiotropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tiotropiumbromidia erittyy äidinmaitoon vain pieniä määriä. Tästä huolimatta tiotropiumbromidin käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen aine. Päätöksessä jatkaako/lopettaako imetys vai jatkaako/lopettaako tiotropiumbromidin käyttö on huomioitava sekä imetyksen hyödyt lapselle että tiotropiumbromidin hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Heitehuimauksen, näön hämärtyminen tai päänsäryn esiintyminen voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää tiotropiumin antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyysluokitukset perustuvat niihin karkeisiin haittatapahtumien esiintymistiheyksiin (eli tapahtumiin, joita pidettiin tiotropiumin aiheuttamina), jotka havaittiin tiotropiumia saaneiden ryhmissä (9 647 potilasta) 28 lumelääkekontrolloidun kliinisen tutkimuksen yhdistetyissä tiedoissa. Tutkimuksissa hoitoaika vaihteli neljästä viikosta neljään vuoteen.

Yleisyydet on määritelty käyttäen seuraavaa luokitustapaa:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmät ja haittavaikutukset	Yleisyys
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</u> Kuivuminen	Yleisyys tuntematon
<u>Hermosto:</u> Huimaus Päänsärky Makuhäiriöt Unettomuus	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen
<u>Silmät:</u> Näön hämärtyminen Glaukooma Silmänsisäisen paineen nousu	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen
<u>Sydän:</u> Eteisvärinä Supraventrikulaarinen takykardia Takykardia Sydämentykytys	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen
<u>Hengitystiet, rintakehä ja välikarsina:</u> Nielutulehdus Äänihäiriöt (dysfonia) Yskä Bronkospasmit Nenäverenvuoto Kurkunpään tulehdus Sinuiitti	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen
<u>Ruoansulatuselimistö:</u> Kuiva suu Gastroesofageaalinen refluksi Ummetus Orofaryngeaalinen kandididiaasi Suolitukos, mukaan lukien paralyttinen ileus	Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen

Ientulehdus Kielitulehdus Nielemishäiriöt Suutulehdus Pahoinvointi Karies	Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Yleisyys tuntematon
<u>Iho ja ihonalainen kudosis, immuunijärjestelmä:</u> Ihottuma Urtikaria Kutina Yliherkkyys (mukaan lukien välittömät reaktiot) Angioedeema Anafylaktiset reaktiot Ihoinfektiot, ihohaavaumat Kuiva iho	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Yleisyys tuntematon Yleisyys tuntematon Yleisyys tuntematon
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos:</u> Nivelturvotus	Yleisyys tuntematon
<u>Munuaiset ja virtsatiet:</u> Dysuria Virtsauampi Virtsatieinfektio	Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen

Allergiset reaktiot

Apuaineena käytettävä laktoosi saattaa sisältää maitoproteiiniäämiä, jotka voivat aiheuttaa reaktioita vaikeasti maitoproteiineille yliherkille tai allergisille potilaille.

Jos yliherkkyys- tai allergia reaktioita ilmenee, on tiotropiumbromidin käyttö lopetettava heti ja potilasta tulisi hoitaa tavalliseen tapaan.

Paradoksaaliset bronkospasmit

Muiden inhaloitavien lääkkeiden tavoin tämäkin lääke voi aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin, jolloin hengenahdistus ja hengitysäänen vinkuna lisääntyvät heti annostelun jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi vastaa nopeavaikutteiseen bronkodilataattoriin, ja tilaa on hoidettava välittömästi. Braltus-valmisteen käyttö on heti keskeytettävä, ja potilaan tilannetta on arvioitava uudestaan sekä vaihtoehtoinen lääkitys tarvittaessa aloitettava.

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa usein havaittuja haittavaikutuksia olivat antikolinergiset haittavaikutukset, kuten kuiva suu, jota ilmeni noin 4 %:lla potilaista.

28 kliinisessä tutkimuksessa kuiva suu johti hoidon keskeytykseen 18 potilaalla yhteensä 9 647:stä tiotropiumia saaneista potilaista (0,2 %).

Vaikeita haittavaikutuksia, jotka liittyvät lääkkeen antikolinergiseen vaikutukseen, ovat glaukooma, ummetus, suolitukos (mukaan lukien paralyyttinen ileus) sekä virtsauampi.

Muut erityisryhmät

Antikolinergisten vaikutusten esiintyminen saattaa lisääntyä iän karttuessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Suuret tiotropiumbromidiannokset saattavat aiheuttaa antikolinergisiä merkkejä ja oireita.

Systeemisiä antikolinergisiä haittavaikutuksia ei kuitenkaan esiintynyt, kun terveille vapaaehtoisille annettiin enimmillään 340 mikrogramman inhalaatiokerta-annos tiotropiumbromidia. Oleellisia haittavaikutuksia ei suun kuivumisen lisäksi havaittu myöskään kokeessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin 7 päivän ajan enimmillään 170 mikrogrammaa tiotropiumbromidia. Keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla suoritetussa moniannostutkimuksessa, jossa enimmäisvuorokausiannos oli 43 mikrogrammaa tiotropiumbromidia neljän viikon ajan, ei havaittu merkittäviä haittavaikutuksia.

Koska suun kautta otetun tiotropiumbromidin hyötyosuus on pieni, on epätodennäköistä, että kapseleiden tahaton nauttiminen suun kautta aiheuttaisi myrkytyksen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot, antikolinergit.

ATC-koodi: R03BB04

Vaikutusmekanismi

Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen spesifinen muskariinireseptoriantagonisti, jollaisia kliinisessä lääketieteessä nimitetään usein antikolinergeiksi. Tiotropiumbromidi estää parasympaattisesta hermonpäätteestä vapautuvan asetyylikoliinin kolinergisiä (keuhkoputkia supistavia) vaikutuksia sitoutumalla hengitysteiden sileiden lihasten muskariinireseptoreihin. Sillä on samanlainen affiniteetti muskariinireseptorialatyyppeihin M_1 - M_5 . Hengitysteissä tiotropiumbromidi antagonisoi kilpailevasti ja palautuvasti M_3 -reseptoreja aiheuttaen relaksaation. Vaikutus oli annoksesta riippuva ja kesti yli 24 tuntia. Vaikutuksen pitkä kesto johtuu todennäköisesti hyvin hitaasta dissosioitumisesta M_3 -reseptoreista - sen dissosiaation puoliintumisaika on merkittävästi pidempi kuin ipratropiumilla. Koska tiotropiumbromidi on N- kvaternaarinen antikolinergi, se on inhaloitaessa paikallisesti (bronko)selektiivinen antaen hyväksyttävän terapeuttisen vasteen ennen kuin systeemisiä antikolinergisiä vaikutuksia ilmenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bronkodilataatio on ensisijaisesti paikallinen vaikutus (hengitysteissä), ei systeeminen. Dissosiaatio M_2 -reseptoreista tapahtuu nopeammin kuin M_3 -reseptoreista, mikä ilmeni funktionaalisissa *in vitro* - tutkimuksissa kineettisen reseptorialatyypin selektiivisyytenä siten, että M_3 :een kohdistuva selektiivisyys oli M_2 :een kohdistuvaa selektiivisyyttä suurempi. Lääkkeen vaikutuksen suuri voimakkuus ja hidas dissosiaatio reseptoreista ilmeni vastaavasti kliinisesti merkittävänä ja pitkäkestoisena bronkodilataationa keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla.

Sydämen elektrofysiologia

Elektrofysiologia: Tiotropiumin anto 18 mikrogramman ja 54 mikrogramman annoksin (eli kolminkertainen terapeuttinen annos) 12 päivän ajan ei merkittävästi pidentänyt QT-aikaa EKG:ssä erityisessä QT-tutkimuksessa, johon osallistui 53 tervettä vapaaehtoista koehenkilöä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen kehitysohjelma koostui neljästä vuoden ja kahdesta 6 kuukautta kestäneestä, satunnaistetusta kaksoissokkotutkimuksesta. Tutkimuksiin osallistui 2 663 potilasta (joista 1 308 sai tiotropiumbromidia). Yhden vuoden tutkimuksista kaksi oli lumelääkekontrolloituja ja kahdessa käytettiin vaikuttavaa vertailuvalmistetta (ipratropiumia). Molemmat 6 kuukauden tutkimukset

olivat salmeteroli- ja lumelääkekontrolloidut. Tutkimuksissa mitattiin keuhkojen toimintaa ja valmisteiden terveysvaikutuksia hengenahdistuksen, pahenemisvaiheiden ja terveyteen liittyvän elämänlaadun osalta.

Keuhkojen toiminta

Kerran päivässä annettu tiotropiumbromidi paransi merkitsevästi keuhkojen toimintaa (uloshengityksen sekuntikapasiteetti, FEV₁, ja nopea vitaalikapasiteetti, FVC) 30 minuutin kuluessa ensimmäisen annoksen ottamisesta. Vaikutus kesti 24 tuntia. Farmakodynaaminen vakaa tila saavutettiin viikon kuluessa siten, että suurin osa bronkodilataatiosta havaittiin kolmanteen päivään mennessä. Potilaiden päivittäisten mittausten perusteella tiotropiumbromidi paransi aamulla ja illalla mitattuja PEF-arvoja (uloshengityksen huippuvirtausarvoja) merkitsevästi. Tiotropiumbromidin keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi koko vuoden mittaisen hoitajakson ajan ilman viitteitä toleranssin kehittymisestä.

105 keuhkohtaumatautipotilaalla suoritettu satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu kliininen tutkimus osoitti bronkodilataation säilyvän koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan lumelääkkeeseen verrattuna riippumatta siitä, otettiinko lääke aamulla vai illalla.

Kliiniset tutkimukset (≤ 12 kk:n mittaiset tutkimukset)

Hengenahdistus, rasituksen sietokyky (suorituskyky)

Näissä tutkimuksissa tiotropiumbromidi lievitti potilaiden hengenahdistusta merkitsevästi (Transition Dyspnoea -indeksin perusteella arvioituna). Vaikutus säilyi koko vuoden mittaisen hoitajakson ajan.

Hengenahdistuksen lievittymisen vaikutusta suorituskykyyn tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 433 keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa kuuden viikon tiotropiumbromidihoito paransi merkitsevästi oireiden rajoittamaa rasituksen sietokykyä: aika polkupyöräergometriassa, jonka kuormitustaso oli 75 % maksimaalisesta suorituskyvystä, parani 19,7 % (tutkimus A) ja 28,3 % (tutkimus B) verrattuna lumelääkkeeseen.

Terveydentilaan liittyvä elämänlaatu

Tiotropium paransi terveydentilaan liittyvää elämänlaatua, kun mittarina käytettiin St. George's Respiratory -kyselylomakkeen (SGRQ) kokonaistulosta yhdeksän kuukautta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 492 potilasta. Tiotropiumilla hoidettujen potilaiden osuus, joka saavutti merkitsevää parannusta SGRQ:n kokonaistuloksessa (eli > 4 yksikköä) oli 10,9 % suurempi lumelääkkeeseen verrattuna (59,1 % tiotropiumryhmissä vs. 48,2 % lumelääkeryhmässä (p = 0,029).

Keskimääräinen ero ryhmien välillä oli 4,19 yksikköä (p = 0,001; luottamusväli 1,69–6,68). Parannukset SGRQ-pisteiden eri osa-alueilla olivat 8,19 yksikköä ”oireille”, 3,19 yksikköä ”aktiivisuudelle” ja 3,61 yksikköä ”vaikutukselle päivittäiseen elämään”. Parannukset kaikissa näissä erillisissä osa-alueissa olivat tilastollisesti merkitsevät.

COPD:n pahenemisvaiheet

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 1 829 keskivaikeaa tai hyvin vaikeaa keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavaa potilasta, tiotropiumbromidi vähensi tilastollisesti merkitsevästi sellaisten potilaiden osuutta, jotka kokivat COPD:n pahenemisvaiheen (32,2 %:sta 27,8 %:iin), sekä pahenemisvaiheiden määrää (19 %:lla, 1,05:stä 0,85:een potilasaltistusvuotta kohti). Tiotropiumilla hoidetuista potilaista 7,0 % ja lumelääkityistä saaneista potilaista 9,5 % (p = 0,056) joutui sairaalahoitoon COPD:n pahenemisvaiheen takia. Keuhkohtaumataudista johtuvien sairaalajaksojen määrä väheni 30 %:lla (0,25:stä 0,18:aan tapausta potilasaltistusvuotta kohti).

Yhden vuoden satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmin toteutetussa kaksoislumetutkimuksessa verrattiin tiotropiumbromidin 18 mikrogramman (anto kerran päivässä) annoksin toteutetun hoidon vaikutusta salmeterolin 50 mikrogramman HFA-inhalaatiosumutehoidon (anto kaksi kertaa päivässä) vastaavaan vaikutukseen kohtalaisten ja vakavien pahenemisvaiheiden esiintyvyyteen 7 376 potilaalla, joilla oli keuhkohtaumatauti

(COPD) ja pahenemisvaiheita tutkimusta edeltävänä vuonna.

Taulukko 1: Yhteenveto taudin pahenemisvaiheen päätte tapahtumista

Päätte tapahtuma	Tiotropium 18 mikrog inhalaatiojauhe ⁴ n = 3 707	Salmete roli 50 mikrog (HFA inhalaatio-sumute) n = 3 669	Suhdeluku (95 % CI)	p-arvo
Aika [päivinä] ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen ¹	187	145	0,83 (0,77–0,90)	< 0,001
Aika ensimmäisen vaikean (sairaalahoitaa vaativan) pahenemisvaiheen ilmaantumiseen ²	-	-	0,72 (0,61–0,85)	< 0,001
Potilaat, joilla oli ≥ 1 pahenemisvaihetta, n (%) ³	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85–0,95)	< 0,001
Potilaat, joilla oli ≥ 1 vaikeaa (sairaalahoitaa vaativaa) pahenemisvaihetta, n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66–0,89)	< 0,001

¹ Aika [päivinä] viittaa ensimmäiseen kvartiiliin potilaita. Tapahtumaan kulunut aika mitattiin käyttäen Coxin verrannollisten riskitehtyksiön mallia, jossa keskus ja hoito olivat yhdistetysti kovarianttina; suhdeluku viittaa riskisuhteeseen.

² Tapahtumaan kulunut aika mitattiin käyttäen Coxin verrannollisten riskitehtyksiön mallia, jossa keskus ja hoito olivat yhdistetysti kovarianttina; suhdeluku viittaa riskisuhteeseen. Ensimmäisen kvartiiliin osalta aikaa (päivinä) ei voida laskea, koska vaikean pahenemisvaiheen saavien potilaiden osuus on liian pieni.

³ Potilaiden lukumäärä, joilla oli tapahtuma, analysoitiin käyttämällä Cochran-Mantel-Haenszel-testiä, jossa luokiteltuna tietona oli yhdistetty tutkimuskeskustieto; suhdeluku viittaa riskisuhteeseen.

⁴ Tiotropium 18 mikrogrammaa inhalaatiojauhe -valmisteesta kerralla vapautuva annos on 10 mikrogrammaa tiotropiumia.

Salmeteroliin verrattuna aika ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen piteni tiotropiumbromidihoidon aikana (187 päivää vs. 145 päivää), riski pieneni 17 %:lla (riskisuhde 0,83; 95 % luottamusväli [CI], 0,77–0,90; $p < 0,001$). Tiotropiumbromidi pidensi myös aikaa ensimmäisen vaikean (sairaalahoitaa vaativan) pahenemisvaiheen ilmaantumiseen (riskisuhde, 0,72; 95 % CI, 0,61–0,85; $p < 0,001$).

Kliiniset pitkäaikaistutkimukset (yli vuoden mittaiset, enintään neljä vuotta kestäneet tutkimukset)

Neljä vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 5 993 satunnaistettua potilasta (joista 3 006 potilasta sai lumelääkettä ja 2 987 potilasta sai tiotropiumbromidia), tiotropiumbromidin aikaansaama FEV₁-arvon parannus lumelääkkeeseen verrattuna pysyi muuttumattomana koko 4 vuoden ajan. Tässä tutkimuksessa suurempi osuus potilaita jatkoi ≥ 45 kuukauden hoitonsa loppuun asti tiotropiumbromidi- kuin lumelääkeryhmässä (63,8 % vs. 55,4 %, $p < 0,001$). Vuosittainen FEV₁-arvon heikkeneminen verrattuna lumelääkkeeseen oli samanlainen tiotropiumbromidilla kuin lumelääkkeellä. Hoidon aikana kuolemanriski väheni 16 %:lla. Kuoleman ilmaantuvuus oli 4,79/100 potilasvuotta lumelääkeryhmässä ja 4,10/100 potilasvuotta tiotropiumryhmässä [riskisuhde (tiotropium/lumelääke) = 0,84, 95 % CI = 0,73 - 0,97]. Tiotropiumhoito vähensi hengitysvajeen riskiä (haittavaikutusraporttien perusteella) 19 %:lla [2,09 vs. 1,68 tapausta / 100 potilasvuotta, suhteellinen riski (tiotropium/lumelääke) 0,81, 95 % CI = 0,65 - 0,999].

Aktiiviainekontrolloitu tiotropiumtutkimus

Inhalaatiojauheena ja inhalaatiosumuna annostellun tiotropiumbromidin tehoa ja turvallisuutta on verrattu pitkäkestoisessa, laajassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiiviainekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa havainnointiaika oli enintään kolme vuotta (5 694 potilasta saivat tiotropiumia inhalaatiojauheen muodossa ja 5 711 inhalaatiosumuna). Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat aika ensimmäiseen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheeseen, aika mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan ja eräässä alatutkimuksessa (johon osallistui 906 potilasta) FEV₁-jäännösarvo (ennen annosta).

Aika ensimmäiseen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheeseen oli tutkimuksen aikana numeerisesti samanlainen inhalaatiojauheella ja inhalaatiosumulla [riskisuhde (tiotropium inhalaatiojauheena/inhalaatiosumuna) 1,02; 95 % CI: 0,97–1,08]. Ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen kuluneiden päivien mediaani oli 719 päivää inhalaatiojauheella ja 756 päivää inhalaatiosumulla.

Inhalaatiojauheen keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi 120 viikon ajan ja oli samanlainen kuin inhalaatiosumulla saavutettu vaikutus. FEV₁-jäännösarvon keskimääräinen ero inhalaatiojauheen ja inhalaatiosumun välillä oli 0,010 l (95 % CI: -0,018–0,038 l).

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä tutkimuksessa, jossa verrattiin inhalaatiojauhetta ja inhalaatiosumua, mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus sisältäen elossaolon seuranta oli samanlainen kuin em. tutkimuksen aikana [riskisuhde (inhalaatiojauhe/inhalaatiosumu) 1,04, 95 % CI: 0,91–1,19].

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tiotropiumbromidin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien keuhkohtaumataudin ja kystisen fibroosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Tiotropiumbromidi on ei-kiraalinen, kvaternäärinen ammoniumyhdiste, joka liukenee veteen vähäisessä määrin. Tiotropiumbromidi annetaan jauheinhalaationa. Kun lääke inhaloidaan, suurin osa annoksesta päätyy yleensä maha-suolikanavaan, ja pienempi osuus kohde-elimeen eli keuhkoihin. Suuri osa alla esitetyistä farmakokineettisistä tuloksista on saatu käyttäen suositeltuja hoitoannoksia suurempia annoksia.

Imeytyminen

Nuorille terveille vapaaehtoisille annetun jauheinhalaation jälkeinen absoluuttinen hyötyosuus, 19,5 %, viittaa siihen, että keuhkoihin päätyvän fraktion hyötyosuus on suuri. Tiotropiumbromidia sisältävien oraaliuosten absoluuttinen hyötyosuus on 2-3 %. Suurimmat tiotropiumpitoisuudet plasmassa havaittiin 5–7 minuuttia inhaloinnin jälkeen.

Vakaassa tilassa tiotropiumin huippupitoisuus plasmassa keuhkohtaumatautipotilailla oli 12,9 pikog/ml, ja pitoisuus pieneni nopeasti monitilamallin mukaisesti. Vakaan tilan matalin plasmapitoisuus oli 1,71 pikog/ml. Systeeminen altistus tiotropiumille oli samanlaista jauheinhalaationa ja inhalaatiosumuna.

Jakautuminen

Tiotropium sitoutuu plasman proteiineihin 72 prosenttisesti ja sen jakautumistilavuus on 32 l/kg. Paikallista pitoisuutta keuhkoissa ei tunneta, mutta antoreitti huomioiden pitoisuuksien voidaan olettaa olevan huomattavasti korkeammat keuhkoissa. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tiotropiumbromidi ei läpäise veri-aivoestettä merkitsevässä määrin.

Biotransformaatio

Metabolia on vähäistä, mistä on osoituksena se, että lääkkeestä erittyy munuaisten kautta 74 % muuttumattomana, kun lääkettä on annettu laskimoon nuorille terveille vapaaehtoisille koehenkilöille. Tiotropiumbromidiesteri hajoaa ei-entsyymaattisesti alkoholiksi (N-metyyliskopiini) ja hapoksi (ditiennyylglykolihappo), jotka eivät sitoudu muskariinireseptoreihin. Ihmisen maksan mikrosomeilla ja hepatosyyteillä tehtyjen *in vitro* -kokeiden mukaan osa lääkkeestä (< 20% annoksesta i.v. annon jälkeen) metaboloituu edelleen hapettumalla sytokromi P450 -entsyymien (CYP) vaikutuksesta ja sen jälkeen glutationikonjugaation kautta erilaisiksi faasin II metaboliiteiksi.

Maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsyymattista metaboliareittiä voidaan estää CYP2D6 (ja 3A4) -estäjillä, kinidiinillä, ketokonatsolilla ja gestodeenillä. Täten CYP2D6 ja 3A4 osallistuvat siihen tiotropiumbromidin metaboliareittiin, joka on vastuussa pienemmästä osasta annoksen eliminaatiosta. Tiotropiumbromidi ei estä CYP:n isoformeja 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eikä 3A ihmisen maksan mikrosomeissa edes terapeuttisia annoksia suuremmilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Tiotropiumin efektiivinen puoliintumisaika keuhkohtaumatautipotilailla vaihtelee 27–45 tunnin välillä. Kun terveille, nuorille, vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin lääkeannos laskimoon, kokonaispuhdistuma oli 880 ml/min. Laskimoon annettu tiotropium erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan (74 %). Kun keuhkohtaumatautipotilaat inhaloivat tiotropiumia jauheena ja saavuttavat vakaan tilan, virtsaan poistuu 24 tunnin kuluessa 7 % (1,3 mikrog) annoksesta muuttumattomana lääkaineena. Jäljelle jäävä osuus annoksesta on pääosin suolistosta imeytymättä jäävää lääkainetta, joka erittyy ulosteisiin. Tiotropiumin munuaispuhdistuma on suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa sen erittymiseen virtsaan. Kun keuhkohtaumatautipotilaat käyttivät lääkettä kerran vuorokaudessa tapahtuvana inhalaationa pidemmän aikaa, farmakokineettisesti vakaa tila saavutettiin 7 vuorokauden kuluessa, eikä lääkkeen kertymistä sen jälkeen enää tapahtunut.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tiotropiumin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella lääke muodosta riippumatta.

Erityispopulasryhmät

Iäkkäät potilaat: Kuten kaikkien pääasiallisesti munuaisten kautta poistuvien lääkkeiden osalta on odotettavissa, korkeaan ikään liittyi tiotropiumin munuaispuhdistuman hidastumista (365 ml/min alle 65-vuotiaalla keuhkohtaumatautipotilailla ja 271 ml/min 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla). Tämä ei johtanut vastaavaan kasvuun $AUC_{0-6,ss}$ - tai $C_{max,ss}$ -arvoissa.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat: Kun keuhkohtaumatautipotilaat inhaloivat tiotropiumia kerran päivässä ja saavuttivat vakaan tilan, lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) johti hieman normaalia korkeampiin $AUC_{0-6,ss}$ -arvoihin (1,8–30 % korkeampiin) ja vastaaviin $C_{max,ss}$ -arvoihin, verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin potilaisiin (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min).

Keuhkohtaumatautipotilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), tiotropiumin laskimonsisäinen anto johti kaksinkertaiseen kokonaisaltistumiseen (82 % korkeampi AUC_{0-4h} ja 52 % korkeampi C_{max}) verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin keuhkohtaumatautipotilaisiin. Tämä todettiin pitoisuuksina plasmassa jauheinhalaation jälkeen.

Maksan vajaatoimintapotilaat: Maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan oleellisesti tiotropiumin farmakokinetiikkaan. Tiotropium poistuu pääasiassa munuaisten kautta (74 % nuorilla terveillä vapaaehtoisilla) ja muuttamalla yksinkertaisen ei-entsyymattisen esterihajoamisen kautta farmakologisesti tehottomiksi tuotteiksi.

Japanilaiset COPD-potilaat: Tutkimusten välisessä vertailussa tiotropiumin keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa 10 minuuttia tiotropiuminhalaation jälkeen olivat japanilaisilla COPD-potilailla vakaassa tilassa 20–70 % korkeampia kuin valkoihoisilla COPD-potilailla. Japanilaisilla potilailla ei kuitenkaan havaittu merkkejä korkeammasta kuolleisuudesta tai sydänriskistä verrattuna valkoihoisiin potilaisiin. Muista etnisistä ryhmistä tai roduista saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot ovat riittämättömät.

Pediatriiset potilaat: Ks. kohta 4.2.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikalla ja farmakodynamiikalla ei ole suoria vaikutuksia toisiinsa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Monet farmakologista turvallisuutta, toistetun annon toksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset selittyvät tiotropiumbromidin antikolinergisillä ominaisuuksilla. Ruoankulutuksen väheneminen, ruumiinpainon lisääntymisen esto, suun ja nenän kuivuminen, kyynel- ja syljenerityksen väheneminen, mydriaasi ja sydämen syketiheyden kasvu olivat tyypillisiä eläimillä havaittuja vaikutuksia. Muita merkittäviä vaikutuksia toistetun annon toksisuuskokeissa olivat lievä hengitysteiden ärtyvyys rotilla ja hiirillä. Näitä tuloksia tukivat nuha ja nenäontelon ja kurkunpään epiteelimuutokset. Rotista havaittiin myös eturauhastulehdukseen viittaavia muutoksia sekä virtsakiviä virtsarakossa.

Raskaudelle, alkion ja sikiön kehitykselle, synnytykselle tai jälkeläisten synnytyksen jälkeiselle kehitykselle vahingollisia vaikutuksia voitiin todeta vain annostasoilla, jotka olivat emolle toksisia. Tiotropiumbromidi ei ollut teratogeeninen rotille tai kaniineille. Rotilla tehdyssä yleisessä lisääntymis- ja fertilitetitestitkimyksessä millään annostasolla ei huomattu olevan haitallista vaikutusta hoitoa saaneiden emojen tai niiden jälkeläisten lisääntymis- tai paritumiskykyyn.

Hengitystiemuutoksia (ärsytys) ja urogenitaalimuutoksia (eturauhastulehdus) sekä lisääntymistoksisuutta havaittiin paikallisesti tai systeemisesti annetuilla annoksilla, jotka olivat yli viisinkertaiset terapeuttisiin annoksiin nähden. Genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiinia).

Kapselikuori: hydroksipropyylimetyyliselluloosa (HPMC, eli hypromelloosi).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

24 kuukautta.

Kapselipurkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 vuorokautta (15 kapselin purkissa) tai 60 vuorokautta (30 kapselin purkissa).

6.4 Säilytys

Pidä kapselipurkki tiiviisti suljettuna. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

HDPE-purkit, joissa polypropyleenistä (PP) valmistetut kierresulkimet ja polyetyleni (PE) – sinettirengas sekä LDPE:stä valmistetut kuivatusainekapselit, joissa on silikageeliä. Yksi kapselipurkki sisältää 15 tai 30 kapselia. Purkit on pakattu pahvikoteloihin Zonda-inhalaattorin kera.

Zonda-inhalaattori on laite, johon laitetaan yksi kapseli kerrallaan. Inhalaattorin alaosa ja suojakansi ovat vihreät, ja kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu painike on valkoinen. Inhalaattori on valmistettu akryylnitriili-butadieeni-styreenimuovista (ABS) ja ruostumattomasta teräksestä.

Pakkaus sisältää joko 15 tai 30 kapselia ja Zonda inhalaattorin.

Monipakkauksissa on joko 60 kapselia (kaksi 30 kapselin pakkausta) ja 2 Zonda-inhalaattoria tai 90 kapselia (kolme 30 kapselin pakkausta) ja 3 Zonda-inhalaattoria.

Yhdistelmä pakkaus: 30 kapselin (purkki) pakkaus on yhdistetty erikseen pakatun Zonda inhalaattoripakkauksen kanssa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32814

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15.9.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2018