

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SPIRIVA 18 mikrog inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi inhalaatiojauhekapseli sisältää 22,5 mikrog tiotropiumbromidimonohydraattia vastaten 18 mikrog tiotropiumia.

Vapautunut annos (annos, joka vapautuu HandiHaler-laitteen suukappaleesta) on 10 mikrog tiotropiumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kapseli sisältää 5,5 milligrammaa laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

Vaaleanvihreä kova kapseli, joka sisältää inhalaatiojauhetta. Kapseliin on painettu valmistekoodi TI 01 ja yrityksen logo.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tiotropium on keuhkoputkia laajentava ylläpitohoitolääke, helpottamaan keuhkohtaumatautipotilaiden (COPD) oireita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Valmiste on tarkoitettu ainoastaan inhaloitavaksi.

Tiotropiumbromidin suositusannostus on seuraava: yhden kapselin sisältö inhaloidaan HandiHaler-laitteella kerran päivässä aina samaan aikaan vuorokaudesta.

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

Tiotropiumbromidikapselit ovat tarkoitettu ainoastaan inhaloitavaksi eikä otettavaksi suun kautta.

Tiotropiumbromidikapseleita ei saa niellä.

Tiotropiumbromidi inhaloidaan ainoastaan HandiHaler-laitteella.

Erytisryhmät

Vanhuspotilaat voivat käyttää tiotropiumbromidia suositusannostusta noudattaen.

Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt, hän voi käyttää tiotropiumbromidia suositusannostusta noudattaen. Potilaat, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min), ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2.

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, hän voi käyttää tiotropiumbromidia suositusannostusta noudattaen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Keuhkohtaumatauti

Valmisteella ei ole asianmukaista käyttöä pediatrisille potilaille (alle 18-vuotiaille) kohdan 4.1 käyttöaiheessa.

Kystinen fibroosi

Spiriva 18 mikrog-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla ja nuorilla. Tietoja ei ole saatavilla.

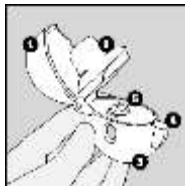
Antotapa

Jotta varmistetaan valmisteen asianmukainen käyttö, lääkärin tai muun terveydenhuoltohenkilökunnan pitää opettaa potilaalle miten inhalaattoria käytetään.

Käyttö- ja käsittelyohjeet



Noudata tarkasti lääkärin ohjeita SPIRIVAn käytöstä. HandiHaler-laite on suunniteltu erityisesti SPIRIVAn käyttöä varten. Sitä ei saa käyttää minkään muun lääkkeen ottoon. Voit käyttää HandiHaler laitettasi SPIRIVAn ottamiseen noin vuoden ajan.

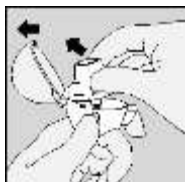


HandiHaler

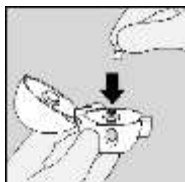
1. Suojakansi
2. Suukappale
3. Alaosa
4. Kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu nappi
5. Keskikammio



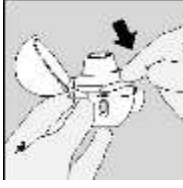
1. Vapauta suojakansi painamalla kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu nappi kokonaan pohjaan ja päästä sitten napista irti.



2. Avaa suojakansi kokonaan vetämällä sitä ylöspäin. Avaa tämän jälkeen suukappale vetämällä sitä ylöspäin.



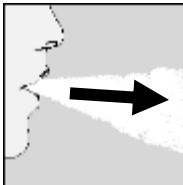
3. Ota yksi SPIRIVA kapseli foliopakkauksesta (juuri ennen käyttöä) ja aseta se keskikammioon (5), kuten kuvattu. Kapselin voi laittaa kammioon kummin päin tahansa.



- 4.**
Sulje suukappale tiukasti, kunnes kuulet napsahduksen. Jätä suojakansi auki.

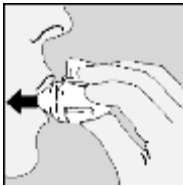


- 5.**
Pidä HandiHaler- laitetta suukappale ylöspäin ja paina kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu nappi (4) vain kerran täysin pohjaan ja vapauta nappi. Kapseliin tulee näin reiät, joista lääkeaine vapautuu sisäänhengitettäessä.

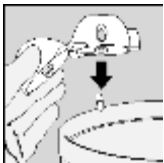


- 6.**
Hengitä pitkään ulos rauhallisesti.

Tärkeää: Älä hengitä koskaan ulos suukappaleen läpi.

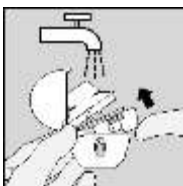


- 7.**
Aseta HandiHaler –laitteen suukappale suuhusi ja sulje huulesi tiukasti suukappaleen ympärille. Pidä pääsi pystyssä ja hengitä hitaasti ja syvään sisään, kuitenkin niin voimakkaasti, että kuulet tai tunnet kapselin värisevän keskikammiossa. Hengitä sisään, kunnes keuhkosi ovat täynnä; pidätä hengitystä niin kauan kuin se tuntuu miellyttävältä ja ota samalla HandiHaler pois suustasi. Palaa normaaliin hengitystahtiin. Toista vaiheet 6 ja 7 kerran, jotta kapseli tyhjenee täysin.



- 8.**
Avaa suukappale uudelleen. Poista käytetty kapseli keskikammioista ja hävitä se. Sulje HandiHaler-laitteen suukappale ja suojakansi säilytyksen ajaksi.

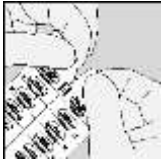
HandiHalerin puhdistaminen:



- 9.**
Puhdista HandiHaler kerran kuukaudessa. Avaa suojakansi ja suukappale, jonka jälkeen nosta alaosa ylös nostamalla vihreästä napista (4). Huuhtelee koko laite lämpimällä vedellä kaiken jauheen poistamiseksi. Kuivaa HandiHaler täysin ravistamalla liika vesi pois talouspaperin päällä. Jätä laite kuivumaan vapaasti suojakansi, suukappale ja alaosa avoinna. Kuivuminen kestää noin 24 tuntia, joten puhdistaminen kannattaa tehdä välittömästi käytön jälkeen, jotta laite on taas kuiva seuraavaa käyttöä varten. Tarvittaessa suukappaleen ulkopuoli

voidaan pyyhkiä kostealla (ei märällä) pehmeällä paperilla.

Kapselien ottaminen foliolevystä:



A.

Taita foliolevy keskeltä kahtia varovasti katkoviivaa pitkin.



B.

Poista alumiinifolio (juuri ennen käyttöä) vetämällä foliolevyn avauskielekkeestä, kunnes yksi kapseli on kokonaan näkyvässä. Jos seuraava kapseli altistuu vahingossa ilman vaikutukselle, kapseli on hävitettävä.



C.

Poista kapseli.

SPIRIVA kapselit sisältävät ainoastaan pienen määrän jauhetta, joten kapselit ovat vain osittain täynnä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle tai atropiinille tai sen johdoksille, kuten ipratropiumille tai oksitropiumille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tiotropiumbromidi on kerran päivässä otettava bronkodilaattori ylläpitohoitoon. Sitä ei pidä käyttää akuuttien bronkospasmikohtausten hoitoon ensiapulääkkeenä.

Välittömiä yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen oton jälkeen.

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

Inhaloitavat lääkkeet saattavat aiheuttaa inhalaatiosta johtuvan bronkospasmin.

Tiotropiumia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on hiljattain ollut sydäninfarkti (< 6 kuukautta), mikä tahansa epävakaa tai henkeäuhkaava 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). Tiotropiumbromidia saa käyttää vain, jos

odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin mahdollisesti aiheutuva haitta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien pitkäaikaishoidosta ei ole kokemusta (ks. kohta 5.2).

Potilaita tulee kehottaa välttämään lääkėjauheen joutumista silmiin. Heille on kerrottava, että se voi laukaista ahdaskulmaglaukooman tai pahentaa sitä tai aiheuttaa kipua tai epämiellyttäviä tunteuksia 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 pitää lopettaa tiotropiumbromidin käyttö ja ottaa välittömästi yhteyttä 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).

SPIRIVA kapselit sisältävät 5,5 mg laktoosimonohydraattia. Tämä määrä ei normaalisti aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranssipotilaille. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Apuaine laktoosimonohydraatti saattaa sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, tiotropiumbromidi-inhalaatiojauhetta on käytetty samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa ilman, että käyttöön on liittynyt kliinistä näyttöä yhteisvaikutuksista. Tällaisia lääkkeitä ovat sympatomimeettiset bronkodilaattorit, metyyliksantiinit, oraaliset ja inhaloitavat steroidit, joita käytetään yleisesti keuhkoastumataudin hoidossa.

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

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Tiotropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tiotropiumbromidia erittyy äidinmaitoon vain pieniä määriä. Tästä huolimatta SPIRIVAn käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen aine. Päätöksessä jatkaako/lopettaako imetys tai jatkaako/lopettaako SPIRIVAn käyttö pitää ottaa huomioon imetyksen hyöty lapselle ja SPIRIVAn hyöty äidille.

Fertilitteetti

Kliinisiä tietoja tiotropiumin vaikutuksesta fertilitettiin ei ole saatavilla. Tiotropiumilla tehty non-kliininen tutkimus osoitti, ettei sillä ole haitallista vaikutusta fertilitettiin (ks kohta 5.3).

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

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää SPIRIVAn antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Alla luetelluille haittavaikutuksille annetut yleisyydsluokitukset perustuvat vakioimattomiin haittatapahtumien esiintymistiheyksiin (t.s. tiotropiumin aiheuttamat tapahtumat), jotka havaittiin tiotropiumryhmässä (9647 potilasta) 28 yhdistetyssä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa hoitoaika vaihteli neljästä viikosta neljään vuoteen.

Yleisyydet on määritelty käyttäen seuraavaa tapaa:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä / MedDRA:n käyttämä termi	Esiintymistiheys
-------------------------------------------	------------------

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Kuivuminen	Tuntematon
------------	------------

Hermosto

Heitehuimaus	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen
Makuhäiriö	Melko harvinainen
Unettomuus	Harvinainen

Silmät

Näön hämärtyminen	Melko harvinainen
Glaukooma	Harvinainen
Kohonnut silmän sisäinen paine	Harvinainen

Sydän

Eteisvärinä	Melko harvinainen
Supraventrikulaarinen takykardia	Harvinainen
Takykardia	Harvinainen
Palpitaatio	Harvinainen

Hengityselimet, rintakehä ja

välikarsina

Nielutulehdus	Melko harvinainen
Dysfonia	Melko harvinainen
Yskä	Melko harvinainen
Bronkospasmi	Harvinainen
Nenäverenvuoto	Harvinainen
Kurkunpääntulehdus	Harvinainen
Sinuiitti	Harvinainen

Ruoansulatuselimistö

Kuiva suu	Yleinen
Gastroesofageaalinen refluksi	Melko harvinainen
Ummetus	Melko harvinainen
Suunielun sammus	Melko harvinainen
Suolitukos (mukaan luettuna suolen lamaaneminen)	Harvinainen
Ientulehdus	Harvinainen
Kielitulehdus	Harvinainen
Nielemishäiriö	Harvinainen
Suutulehdus	Harvinainen
Pahoinvointi	Harvinainen
Karies	Tuntematon

Iho ja ihonalainen kudus,

immuunijärjestelmä

Ihottuma	Melko harvinainen
Urtikaria	Harvinainen
Kutina	Harvinainen
Yliherkkyys (mukaan luettuina välittömät reaktiot)	Harvinainen
Angioedeema	Harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
Ihotulehdus, ihohaava	Tuntematon
Kuiva iho	Tuntematon

Luusto, lihakset ja sidekudos

Nivelturvotus	Tuntematon
---------------	------------

Munaiset ja virtsatiet

Vaikeutunut virtsaaminen	Melko harvinainen
Virtsauampi	Melko harvinainen
Virtsatieinfektio	Harvinainen

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, usein havaittuja haittavaikutuksia olivat antikolinergiset haittavaikutukset, kuten kuiva suu, jota ilmeni noin 4 %:lla potilaista. Kuiva suu johti 18 potilaalla hoidon keskeytykseen 9647 potilaan tiotropiumryhmässä (0,2 %) 28 kliinisessä tutkimuksessa.

Vakavia haittavaikutuksia, jotka liittyvät antikolinergiseen vaikutukseen, ovat glaukooma, ummetus, suolitukos (suolen lamaaneminen mukaan lukien) sekä virtsaampi.

Muut erityisryhmät

Iän lisääntyessä antikolinergisten vaikutusten esiintyminen saattaa kasvaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Suuret tiotropiumbromidiannokset saattavat aiheuttaa antikolinergisia merkkejä ja oireita.

Systeemisiä antikolinergisia haittavaikutuksia ei kuitenkaan esiintynyt, kun terveille vapaaehtoisille annettiin enimmillään 340 mikrog:n inhalaatiokerta-annos tiotropiumbromidia. Oleellisia haittavaikutuksia ei suun kuivumisen lisäksi myöskään havaittu, kun terveille vapaaehtoisille annettiin 7 päivän ajan enimmillään 170 mikrog tiotropiumbromidia. Keuhkohtaumatauti sairastaville potilaille tehdyssä moniannostutkimuksessa, jossa enimmäisvuorokausiannos oli 43 mikrog tiotropiumbromidia neljän viikon ajan, ei havaittu merkittäviä haittavaikutuksia.

Koska tiotropiumbromidin oraalinen 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: R03B B04

Vaikutusmekanismi

Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen spesifinen muskariinireseptoriantagonisti, jollaisia kliinisessä lääketieteessä nimitetään usein antikolinergeiksi. Tiotropiumbromidi estää parasympaattisesta hermonpäätteestä vapautuvan asetyylikoliinin kolinergisia (keuhkoputkia supistavia) vaikutuksia sitoutumalla hengitysteiden sileän lihaksen 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 hyvän terapeuttisen vasteen ennen kuin systeemisiä antikolinergisiä vaikutuksia ilmenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bronkodilataatio on ensisijaisesti paikallinen vaikutus (hengitysteihin), ei systeeminen. Dissosiaatio M₂-reseptoreista tapahtuu nopeammin kuin M₃-reseptoreista, mikä ilmeni funktionaalisissa *in vitro* -tutkimuksissa kineettisen reseptorialatyypin selektiivisyytenä siten, että M₃:een kohdistuva selektiivisyys oli M₂:een kohdistuvaa selektiivisyyttä suurempi. Lääkkeen vaikutuksen suuri voimakkuus ja hidas dissosiaatio reseptoreista ilmeni vastaavasti kliinisesti merkitsevänä ja pitkäkestoisena bronkodilataationa keuhkohtaumatautia sairastavissa potilaissa.

Sydämen elektrofysiologia

Elektrofysiologia: SPIRIVA 18 mikrog ja 54 mikrog annoksilla (t.s. kolminkertainen terapeutinen annos) yli 12 päivän ajan ei pidentänyt merkittävästi QT-aikaa EKG:ssä erityisessä QT-tutkimuksessa, johon osallistui 53 tervettä vapaaehtoista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen kehitysohjelma koostui neljästä vuoden ja kahdesta 6 kuukautta kestäneestä, satunnaistetusta kaksoissokkotutkimuksesta. Tutkimuksiin osallistui 2663 potilasta (joista 1308 sai tiotropiumbromidia). Yhden vuoden tutkimuksista kaksi oli lumekontrolloituja ja kahdessa käytettiin vaikuttavaa vertailuvalmistetta (ipratropiumia). Kaksi 6 kuukauden tutkimusta oli molemmat salmeteroli- ja lumekontrolloituja. Tutkimuksissa mitattiin keuhkojen toimintaa ja terveysvaikutuksia hengenahdistuksen, pahenemisvaiheiden ja terveyteen liittyvän elämänlaadun osalta.

Keuhkojen toiminta

Tiotropiumbromidi paransi kerran päivässä annettuna merkittävästi keuhkojen toimintaa (ulohengityksen 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. Potilaan päivittäisten mittausten perusteella tiotropiumbromidi paransi aamulla ja illalla mitattuja PEF-arvoja (ulohengityksen huippuvirtausarvoja) merkittävästi. Tiotropiumbromidin keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi koko vuoden mittaisen hoitojakson ajan, eikä viitteitä toleranssin kehittymisestä todettu.

105:lle keuhkohtaumapotilaalle tehty satunnaistettu, lumekontrolloitu kliininen tutkimus osoitti, että bronkodilataatio säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan lumelääkkeeseen verrattuna riippumatta siitä, otettiinkö lääke aamulla vai illalla.

Kliiniset tutkimukset (enintään 12 kuukauden mittaiset tutkimukset)

Hengenahdistus, suorituskyky

Tiotropiumbromidin havaittiin lievittävän potilaiden hengenahdistusta merkittävästi (Transition Dyspnoea -indeksin perusteella arvoituna). Nämä vaikutukset säilyivät koko hoitojakson ajan.

Hengenahdistuksen lievittymisen vaikutusta suorituskykyyn tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa oli 433 keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa kuuden viikon hoito SPIRIVAlla paransi merkittävästi oireiden rajoittamaa rasituksen kestoa: aika polkuergometriassa kuormituksessa, joka oli 75 % maksimaalisesta suorituskyvystä, parani 19,7 % (tutkimus A) ja 28,3 % (tutkimus B) verrattuna lumelääkkeeseen.

Terveyteen liittyvä elämänlaatu

SPIRIVA paransi terveyteen liittyvää elämänlaatua, kun sitä mitattiin St. George's Respiratory kyselylomakkeen (SGRQ) kokonaistuloksella yhdeksän kuukautta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä kokeessa, johon osallistui 492 potilasta. SPIRIVAlla hoidettujen potilaiden osuus, joka saavutti merkittävää parannusta SGRQ:n kokonaistuloksessa (t.s. > 4 yksikköä) oli 10,9 % korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna (59,1 %

SPIRIVA ryhmissä vs. 48,2 % lumeryhmässä (p=0,029). Keskimääräinen ero ryhmien välillä oli 4,19 yksikköä (p=0,001; luottamusväli 1,69 – 6,68). Parannukset SGRQ pisteiden osa-alueille olivat 8,19 yksikköä ”oireille”, 3,19 yksikköä ”aktiivisuudelle” ja 3,61 yksikköä ”vaikutukselle päivittäiseen elämään”. Parannukset kaikissa näissä erillisissä osa-alueissa olivat tilastollisesti merkitseviä.

COPD:n pahenemisvaiheet

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin 1829:lle keskivaikeasta hyvin vaikeaa keuhkohtaumatauti (COPD) sairastavalle potilaalle, tiotropiumbromidi vähensi tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joilla oli COPD:n pahenemisvaihe (32,2 %:sta 27,8 %:iin) samoin kuin pahenemisvaiheiden määrää (19 %:lla, 1,05:stä 0,85:een potilasaltistusvuotta kohti). Tiotropiumilla hoidetuista potilaista 7,0 % ja lumelääkityistä 9,5 % (p=0,056) joutui sairaalahoitoon COPD:n pahenemisen takia. Keuhkohtaumataudista johtuvien sairaalajaksojen määrä väheni 30 %:lla (0,25:stä 0,18:aan tapausta potilasaltistusvuotta kohti).

Yhden vuoden satunnaistettu kaksoissokko-, kaksoislume-, rinnakkaisryhmätutkimus vertasi SPIRIVA 18 mikrog (anto kerran päivässä) hoitoa salmeteroli 50 mikrog HFA inhalaatiosumutteen (anto kaksi kertaa päivässä) hoidon tehoon kohtalaisten ja vakavien pahenemisvaiheiden esiintyvyyteen 7376 potilaalle, joilla oli keuhkohtaumatauti (COPD) ja pahenemisvaiheita edeltävänä vuonna.

Taulukko 1: Yhteenvedo taudin pahenemisvaiheen päätapahtumista

Päätetapahtuma	SPIRIVA 18 mikrog (HandiHaler) N = 3707	Salmeteroli 50 mikrog (HFA inhalaatio- sumute) N = 3669	Suhde (95 % CI)	p-arvo
Aika [päivinä] ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen †	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Aika ensimmäisen vaikean (sairaalahoitoa vaativa) pahenemisvaiheen ilmaantumiseen §	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Potilaat, joilla oli ≥1 pahenemisvaihetta, n (%)*	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Potilaat, joilla oli ≥1 vaikeaa (sairaalahoitoa vaativa) pahenemisvaihetta, n (%)*	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

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

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

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

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

Pitkäkestoiset kliiniset tutkimukset (yli vuoden mittaiset, enintään neljä vuotta kestäneet tutkimukset)

Neljän vuoden satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 5993 satunnaistettua potilasta (3006 potilasta sai lumelääkettä ja 2987 potilasta sai SPIRIVAA), SPIRIVA hoidosta johtuva FEV₁-arvon parannus lumelääkkeeseen verrattuna pysyi muuttumattomana koko 4 vuoden ajan.

Tässä tutkimuksessa SPIRIVA ryhmässä suurempi osuus potilaista käytti ≥ 45 kuukauden hoitonsa loppuun asti lumelääkeryhmään verrattuna (63,8 % vs. 55,4 %, $p < 0,001$).

Vuosittainen FEV₁-arvon heikkeneminen verrattuna lumelääkkeeseen oli samanlainen SPIRIVA-valmisteella ja lumelääkkeellä. Hoidon aikana kuolemanriski väheni 16 %:lla. Kuoleman ilmaantuvuus oli 4,79 / 100 potilasvuotta lumelääkeryhmässä vs. 4,10 / 100 potilasvuotta tiotropiumryhmässä (riskisuhde (tiotropium/lumelääke) = 0,84, 95 % CI = 0,73; 0,97). Tiotropium hoito vähensi hengitysvajeen riskiä (kuten haittavaikutusraporttien kautta on kuvattu) 19 %:lla (2,09 vs. 1,68 tapausta / 100 potilasvuotta, suhteellinen riski (tiotropium/lumelääke) 0,81, 95 % CI = 0,65; 0,999).

Tiotropium-aktiivikontrolloitu tutkimus

Spiriva Respimat ja Spiriva HandiHaler -valmisteiden tehoa ja turvallisuutta vertailtiin pitkäkestoisessa, laajassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa havainnointiaika oli enintään kolme vuotta (5694 potilasta sai Spiriva HandiHaler -valmistetta ja 5711 potilasta sai Spiriva Respimat -valmistetta). Ensisijaiset päätetapahtumat olivat aika ensimmäiseen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheeseen, aika mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan ja alatutkimuksessa (906 potilasta) FEV₁-jäännösarvo (ennen annosta).

Aika ensimmäiseen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheeseen oli tutkimuksen aikana numeerisesti samanlainen Spiriva HandiHaler ja Spiriva Respimat -valmisteilla (riskisuhde (Spiriva HandiHaler /Spiriva Respimat) 1,02; 95 % CI: 0,97–1,08). Ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen kuluneiden päivien mediaani oli Spiriva HandiHaler -valmisteella 719 päivää ja Spiriva Respimat -valmisteella 756 päivää.

Spiriva HandiHaler -valmisteen keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi 120 viikon ajan ja oli samanlainen kuin Spiriva Respimat -valmisteella. Keskimääräinen ero FEV₁-jäännösarvossa Spiriva HandiHaler ja Spiriva Respimat -valmisteiden välillä oli 0,010 l (95 % CI: -0,018–0,038 l).

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä TioSpir-tutkimuksessa vertailtiin Spiriva Respimat- ja Spiriva HandiHaler -valmisteita. Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus sisältäen elossaolon seurannan oli samanlainen tutkimuksen aikana Spiriva HandiHaler ja Spiriva Respimat -valmisteiden välillä (riskisuhde (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,04, 95 % CI: 0,91–1,19).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Spiriva-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien keuhkohtaumataudin ja kystisen fibroosin hoidossa (katso kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

a) Yleistä

Tiotropiumbromidi on ei-kiraalinen kvaternaarinen ammoniumyhdiste, ja se 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 korkeampia annoksia.

b) Vaikuttavan aineen yleisiä piirteitä lääkkeen oton jälkeen

Imeytyminen: Nuorille terveille vapaaehtoisille annetun inhalaation jälkeinen absoluuttinen hyötyosuus, 19,5 %, viittaa siihen, että keuhkoihin päätyvän fraktion hyötyosuus on suuri. Tiotropium- oraalliuosten 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. Systeminen altistus tiotropiumille oli samanlaista HandiHaler-laitteen kautta inhaloituna kuin RespiMat-inhalaattorin kautta inhaloituna.

Jakautuminen: Tiotropium sitoutuu plasman proteiineihin 72 %:sti ja sen jakautumistilavuus on 32 l/kg. Paikallisia pitoisuuksia keuhkoissa ei tunneta mutta antoreitistä johtuen voidaan pitoisuuksien olettaa olevan huomattavasti korkeammat keuhkoissa. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tiotropiumbromidi ei läpäise veri-aivoestettä merkitsevässä määrin.

Metabolia: Metabolia on vähäistä, mistä on osoituksena se, että munuaisten kautta erittyy 74 % lääkkeestä muuttumattomana nuorille terveille vapaaehtoisille annetun i.v. annon jälkeen. Tiotropiumbromididiesteri hajoaa ei-entsyymaattisesti alkoholiksi (N-metyyliskopiini) ja hapoksi (ditiennylyglykolihapo), 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 faasi II metaboliiteiksi. Maksan mikrosomeilla tehdyt in vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsyymaattista metaboliatietä voidaan estää CYP2D6 (ja 3A4) -estäjillä, kinidiinillä, ketokonatsolilla ja gestodeenillä. Täten CYP2D6 ja 3A4 osallistuvat siihen tiotropiumbromidin metaboliareittiin, joka on vastuussa pienemmästä osasta annoksen eliminaatiota. 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. Kokonaispuhdistuma oli nuorissa terveissä vapaaehtoisissa 880 ml/min laskimoon annetun annoksen jälkeen. Laskimoon annettu tiotropium erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan (74 %). Kun keuhkohtaumatautipotilaat inhaloivat tiotropiumia jauheena ja saavuttavat vakaan tilan, virtsaan poistuu 7 % (1,3 mikrog) annoksesta muuttumattomana lääkeaineena 24 tunnin aikana. Jäljelle jäävä imeytymätön lääkeaine jää pääosin suoleen ja eliminoituu ulosteessa. Tiotropiumin munuaispuhdistuma on suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa sen erittymiseen virtsaan. Kun keuhkohtaumapotilaille annettiin lääkettä pitkään inhalaatio kerran päivässä, farmakokineettisesti vakaa tila saavutettiin 7 vuorokauden kuluessa, eikä kertymistä sen jälkeen tapahtunut.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus: Tiotropiumin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella alueella lääkemuo-
dosta riippumatta.

c) Potilaiden väliset erot

Geriatriset potilaat: kuten kaikista pääasiassa munuaisten kautta poistuvista lääkkeistä voidaan odottaa, korkeaan ikään liittyy tiotropiumin munuaispuhdistuman hidastumista (365 ml/min alle 65-

vuotialla 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 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 kuivajauheinhalaation jälkeen.

Maksan vajaatoimintapotilaat: Maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan oleellisesti tiotropiumin farmakokinetiikkaan. Tiotropium poistuu pääasiassa munuaisten kautta (74 % nuorilla terveillä vapaaehtoisilla) ja muuttamalla yksinkertaisen ei-entsyymaattisen 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 riittämättömiä.

Lapsipotilaat: Ks.kohta 4.2.

d) Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikalla ja farmakodynamiikalla ei ole suoria vaikutuksia toisiinsa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Monet farmakologista turvallisuutta, toistetun annon toksisuutta sekä lisääntyvyydestoksisuutta 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 eläimissä 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 virtsакivviä virtsarakossa.

Raskaudelle, alkion ja sikiön kehitykselle, raskaudelle tai synnytyksen jälkeiselle kehitykselle vahingollisia vaikutuksia voitiin todeta vain annoksista, jotka olivat emolle toksisia. Tiotropiumbromidi ei ollut teratogeeninen rotille tai kaneille. Rotilla tehdyssä yleisessä lisääntymis- ja fertiilitietutkimuksessa 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 terapeutisiin annoksiin nähden. Genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (saattaa sisältää pieniä määriä maitoproteiineja).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Repäisyypakkauksen ensimmäisen avauskerran jälkeen käytettävä seuraavien 9 päivän kuluessa. HandiHaler-laite vaihdetaan uuteen 12 kuukauden käytön jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/PVC/ Alumiinirepäisyfolioliuskat, joissa 10 kapselia.

HandiHaler on kerta-annos inhalaattori, joka on valmistettu akrylinitriili-butadieeni-styreeni (ABS) muovimateriaalista ja ruostumattomasta teräksestä. Kapselikammio on tehty metyyylimetakrylaatti-akrylinitriili-butadieeni-styreeni (MABS) tai polykarbonaatti (PC) muovimateriaalista.

Pakkauskoot ja laitteet:

Kotelo, joka sisältää 30 kapselia (3 repäisyypakkausta)

Kotelo, joka sisältää 60 kapselia (6 repäisyypakkausta)

Kotelo, joka sisältää 90 kapselia (9 repäisyypakkausta)

Kotelo, joka sisältää HandiHaler-laitteen ja 10 kapselia (1 repäisyypakkauksen)

Kotelo, joka sisältää HandiHaler-laitteen ja 30 kapselia (3 repäisyypakkausta)

Sairaalapakkaus: suurpakkaus, joka sisältää 5 koteloa, joissa 30 kapselia sekä HandiHaler-laite

Sairaalapakkaus: suurpakkaus, joka sisältää 5 koteloa, joissa 60 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

HandiHaler-laitetta on saatavana pahvikotelossa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
D-55216 Ingelheim am Rhein

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17061

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.5.2002 / 02.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.10.2018