

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spiriva Respimat 2,5 mikrog, inhalaationeste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vapautuneessa annoksessa on 2,5 mikrogrammaa tiotropiumia per suihke (kaksi suihketta muodostaa yhden lääkeannoksen), joka vastaa 3,124 mikrogrammaa tiotropiumbromidimonohydraattia. Vapautunut annos on se annos, jonka potilas saa suukappaleen kautta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämän lääkevalmisteen jokainen suihke sisältää 0,0011 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaationeste, liuos

Kirkas, väritön inhalaationeste

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Keuhkoastma

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

#### Astma

Spiriva Respimat -valmistetta käytetään keuhkoputkia laajentavana lisälääkkeenä ylläpito- ja hoitohoidossa vähintään 6-vuotiaille potilaille, joilla on vaikea astma ja joilla on ollut yksi tai useampi vaikea astman pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Valmiste on tarkoitettu ainoastaan inhaloitavaksi. Säiliö voidaan kiinnittää vain Respimat-sumuttimeen ja sitä voidaan käyttää vain Respimat-sumuttimen kanssa (ks. 4.2).

Kaksi suihketta Respimat-sumuttimesta muodostaa yhden lääkeannoksen.

Suosittelun annos aikuisille on 5 mikrog tiotropiumia eli kaksi suihketta Respimat-sumuttimesta kerran vuorokaudessa, aina samaan aikaan vuorokaudesta.

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

Astman hoidossa täysi hyöty tulee esiin useiden lääkeannosten jälkeen. Aikuispotilaiden vaikean astman hoitoon tiotropiumia käytetään inhaloitavan kortikosteroidin ( $\geq 800$  mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito) ja vähintään yhden lisälääkkeen kanssa.

#### Erityisryhmät:

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  $\leq 50$  ml/min, ks. 4.4 ja 5.2).

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

### Pediatriset potilaat

#### *Astma*

6–17-vuotiaille potilaille suositeltu annos on 5 mikrogrammaa tiotropiumia eli kaksi suihketta Respimat-inhalaattorista kerran vuorokaudessa, aina samaan aikaan vuorokaudesta.

Nuorten (12–17 v) vaikean astman hoitoon tiotropiumia käytetään inhaloitavan kortikosteroidin ( $> 800$ – $1\ 600$  mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito) ja yhden lisälääkkeen kanssa tai inhaloitavan kortikosteroidin (400–800 mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito) ja kahden lisälääkkeen kanssa.

Lasten (6–11 v) vaikean astman hoitoon tiotropiumia käytetään inhaloitavan kortikosteroidin ( $> 400$  mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito) ja yhden lisälääkkeen kanssa tai inhaloitavan kortikosteroidin (200–400 mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito) ja kahden lisälääkkeen kanssa.

Spiriva Respimat -valmisteen turvallisuutta ja tehoa keskivaikean astman hoidossa 6-17 vuoden ikäisille lapsille ei ole varmistettu. Spiriva Respimat -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### *Keuhkohtaumatauti*

Ei ole asianmukaista käyttää Spiriva Respimat -valmistettä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa.

#### *Kystinen fibroosi*

Spiriva Respimat -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### Antotapa

Jotta varmistetaan valmisteen asianmukainen käyttö, lääkärin tai muun terveydenhuoltohenkilökunnan tulee näyttää potilaalle, miten sumutinta käytetään.

## **Spiriva Respimat**

### **Käyttöohje**

#### **Johdanto**

Lue tämä käyttöohje ennen kuin alat käyttää Spiriva Respimat uudelleenkäytettävää sumutinta. Lasten on käytettävä Spiriva Respimat -valmistettä aikuisten avustuksella.

**Potilaan pitää käyttää sumutinta ainoastaan KERRAN VUOROKAUDESSA. Jokaisella kerralla otetaan KAKSI SUIHKETTA.**



- Jos sumutinta ei ole käytetty yli seitsemään vuorokauteen, suuntaa sumutin alaspäin pois päin itsestäsi ja vapauta yksi annos.
- Jos sumutinta ei ole käytetty yli 21 vuorokauteen, toista kohdat 4-6 otsikon ”Valmistelu käyttöä varten” alla, kunnes laitteesta vapautuu näkyvä pilvi lääkettä. Tämän jälkeen toista kohdat 4-6 vielä kolme kertaa.

### **Spiriva Respimat uudelleenkäytettävän sumuttimen hoito**

Puhdista suukappale ja sen sisällä oleva metalliosia kostealla liinalla tai paperipyyhkeellä vähintään kerran viikossa.

Pienet värjäymät suukappaleessa eivät vaikuta Spiriva Respimat uudelleenkäytettävän sumuttimen toimintaan.


Pyyhi Spiriva Respimat uudelleenkäytettävän sumuttimen ulkopinta tarvittaessa kostealla liinalla.



### **Milloin sumutin vaihdetaan uuteen**

Kun potilas on käyttänyt sumuttimella kuusi säiliötä, hänen pitää hankkia uusi Spiriva Respimat -pakkaus, joka sisältää uudelleenkäytettävän sumuttimen.



## Valmistelu käyttöä varten

<p><b>1. Poista läpinäkyvä pohjaosa</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pidä korkki kiinni.</li><li>• Paina varmistinpainiketta ja vedä samalla läpinäkyvä pohjaosa irti toisella kädellä.</li></ul>	
<p><b>2. Kiinnitä säiliö</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Paina säiliö sumuttimeen.</li><li>• Aseta sumutin tukevalle alustalle ja paina voimakkaasti alaspäin, kunnes säiliö napsahtaa paikoilleen.</li></ul>	
<p><b>3. Merkitse käytetyt säiliöt</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Merkitse rasti sumuttimen etiketin ympärään seurataksesi käyttämiesi säiliöiden lukumäärää.</li><li>• Laita läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen niin, että kuulet napsahduksen.</li></ul>	
<p><b>4. Kierrä</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pidä korkki kiinni.</li><li>• Kierrä läpinäkyvää pohjaosaa etiketissä olevien nuolten suuntaan, kunnes se napsahtaa (puoli kierrosta).</li></ul>	
<p><b>5. Avaa</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Avaa korkki, niin että se aukeaa kokonaan.</li></ul>	

	
<p><b>6. Paina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suuntaa sumutin alaspäin.</li> <li>• Paina annoksenvapautuspainiketta.</li> <li>• Sulje korkki.</li> <li>• Toista kohdat 4–6 kunnes laitteesta vapautuu näkyvä pilvi lääkettä.</li> <li>• <b>Kun pilvi on näkyvä</b>, toista kohdat 4–6 vielä kolme kertaa.</li> </ul> <p>Sumutin on nyt käyttövalmis ja siitä saadaan 60 suihketta (30 annosta).</p>	

### Päivittäinen käyttö

<p><b>KIERRÄ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pidä korkki kiinni.</li> <li>• <b>KIERRÄ</b> läpinäkyvää pohjaosaa etiketissä olevien nuolten suuntaan, kunnes se napsahtaa (puoli kierrosta).</li> </ul>	
<p><b>AVAA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AVAA</b> korkki, niin että se aukeaa kokonaan.</li> </ul>	
<p><b>PAINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hengitä ulos hitaasti ja syvään.</li> <li>• Sulje huulet suukappaleen ympärille siten, että et peitä ilma-aukkoja. Suuntaa sumutin kohti nielun takaosaa.</li> </ul>	

- Hengitä suun kautta sisään hitaasti ja syvään ja **PAINA** samalla annoksen vapautuspainiketta. Jatka sisäänhengitystä hitaasti niin pitkään kuin pystyt.
- Pidätä hengitystäsi 10 sekunnin ajan tai niin pitkään kuin pystyt.
- Toista kohdat **KIERRÄ-AVAA-PAINA**, jotta saat kaksi suihketta.
- Sulje korkki, kunnes sumutinta käytetään jälleen.



### Milloin Spiriva Respimat säiliö vaihdetaan uuteen

Annoslaskuri näyttää kuinka monta suihketta säiliössä on jäljellä



60 suihketta jäljellä



Alle 10 suihketta jäljellä. Hanki uusi säiliö.



Säiliö on käytetty loppuun. Kierrä läpinäkyvää pohjaosaa, jotta se irtoaa. Sumutin on nyt lukkiutunut. Vedä säiliö pois sumuttimesta. Aseta uusi säiliö sumuttimeen (jatka kohdasta 2).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys tiotropiumbromidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai atropiinille tai sen johdoksille, kuten ipratropiumille tai oksitropiumille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa hengityksen vinkumista ja hengitysvaikeuksia. Potilailla, joilla on astma, ovat suuremmissa riskissä saada näitä haittavaikutuksia.

Tiotropiumbromidi on kerran päivässä otettava bronkodilaattori ylläpitohoitoon. Sitä ei pidä käyttää akuuttien bronkospasmikohtausten hoitoon eikä akuuttien oireiden helpottamiseen. Akuuttien kohtausten hoidossa on käytettävä nopeavaikutteista beeta-2-agonistia.

Spiriva Respimat -valmistetta ei pidä käyttää astman monoterapiana. Astmapotilaita pitää neuvoa jatkamaan anti-inflammatorista hoitoa eli inhaloitavien kortikosteroidien käyttöä Spiriva Respimat -valmisteen käytön aloittamisen jälkeen kuten ennenkin, vaikka oireet helpottaisivat.

Välittömiä yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä tiotropiumbromidi-inhalaatioliuoksen oton jälkeen.

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

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  $\leq 50$  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. 5.2).

Potilaita tulee kehottaa välttämään lääkesumutteen 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 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 vuorokaudessa (ks. 4.9).

Spiriva RespiMAT -valmistetta ei suositella kystisessä fibroosissa. Jos valmistetta käytetään kystistä fibroosia sairastaville potilaille, Spiriva RespiMAT voi lisätä kystisen fibroosin oireita (esim. vakavia haittavaikutuksia, keuhkoihin liittyviä pahenemisvaiheita, hengitystieinfektioita).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Vaikka yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, tiotropiumbromidia on käytetty samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa ilman, että käyttöön on liittynyt kliinistä näyttöä yhteisvaikutuksista. Tällaisia lääkkeitä ovat sympatomimeettiset bronkodilaattorit, metyyliksantiinit, oraaliset ja inhaloitavat steroidit, antihistamiinit, mukolyytit, leukotrieeninsalpaajat, kromonit ja IgE-vasta-ainehoito, joita käytetään yleisesti keuhkoahtaumataudin ja astman hoidossa.

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

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### **Raskaus**

Tiotropiumin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoraa tai epäsuoraa lisääntymistoksista vaikutuksia kliinisesti merkityksellisillä annoksilla (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Spiriva RespiMAT -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 Spiriva Respimatin käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen aine. Päätöksessä jatkaako/lopettaako imetys tai jatkaako/lopettaako Spiriva Respimatin käyttö pitää ottaa huomioon imetyksen hyöty lapselle ja Spiriva Respimatin hyöty äidille.

## Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää tiotropiumbromidin antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina.

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Alla luetelluille haittavaikutuksille annetut yleisyysluokitukset perustuvat karkeisiin haittatapahtumien esiintymistiheyyksiin (ts. tapausta on pidetty tiotropiumin aiheuttamana), jotka havaittiin tiotropiumryhmässä, kun tiedot yhdistettiin seitsemästä lumekontrolloidusta kliinisestä keuhkohtaumatautitutkimuksesta (3282 potilasta) ja 12 lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta aikuisilla ja pediatriisilla astmapotilailla (1 930 potilasta), joissa hoitoajat vaihtelivat neljästä viikosta yhteen 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 ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<u>Elinjärjestelmä / MedDRA:n käyttämä termi</u>	<u>Esiintymistiheys</u> <u>Keuhkohtaumatauti</u>	<u>Esiintymistiheys</u> <u>Astma</u>
<b><u>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</u></b>		
Kuivuminen	Tuntematon	Tuntematon
<b><u>Hermosto</u></b>		
Heitehuimaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Unettomuus	Harvinainen	Melko harvinainen
<b><u>Silmät</u></b>		
Glaukooma	Harvinainen	Tuntematon
Kohonnut silmän sisäinen paine	Harvinainen	Tuntematon
Näön hämärtyminen	Harvinainen	Tuntematon
<b><u>Sydän</u></b>		
Eteisvärinä	Harvinainen	Tuntematon
Palpitaatio	Harvinainen	Melko harvinainen
Supraventrikulaarinen takykardia	Harvinainen	Tuntematon
Takykardia	Harvinainen	Tuntematon
<b><u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u></b>		
Yskä	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Nielutulehdus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Dysfonia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Nenäverenvuoto	Harvinainen	Harvinainen
Bronkospasmi	Harvinainen	Melko harvinainen
Laryngiitti	Harvinainen	Tuntematon
Siniitti	Tuntematon	Tuntematon
<b><u>Ruoansulatuselimistö</u></b>		
Kuiva suu	Yleinen	Melko harvinainen
Ummetus	Melko harvinainen	Harvinainen
Suunielun sammuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Nielemishäiriö	Harvinainen	Tuntematon
Gastroesofageaalinen refluksi	Harvinainen	Tuntematon
Karies	Harvinainen	Tuntematon
Ientulehdus	Harvinainen	Harvinainen
Kielitulehdus	Harvinainen	Tuntematon
Suutulehdus	Tuntematon	Harvinainen
Suolitukos (mukaan luetuina suolen lamaantuminen)	Tuntematon	Tuntematon
Pahoinvointi	Tuntematon	Tuntematon

<b><u>Iho ja ihonalainen kudos, Immuunijärjestelmä</u></b>		
Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen	Harvinainen
Angioneuroottinen edeema	Harvinainen	Harvinainen
Urtikaria	Harvinainen	Harvinainen
Ihotulehdus, ihoahaava	Harvinainen	Tuntematon
Kuiva iho	Harvinainen	Tuntematon
Yliherkkyys (mukaan luettuina välittömät reaktiot)	Tuntematon	Harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon	Tuntematon
<b><u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u></b>		
Nivelturvotus	Tuntematon	Tuntematon
<b><u>Munuaiset ja virtsatiet</u></b>		
Virtsaumpi	Melko harvinainen	Tuntematon
Vaikeutunut virtsaaminen	Melko harvinainen	Tuntematon
Virtsatieinfektio	Harvinainen	Harvinainen

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kontrolloiduissa kliinisissä keuhkoahautautitutumuksissa usein havaittuja haittavaikutuksia olivat antikolinergiset haittavaikutukset, kuten kuiva suu, jota ilmeni noin 2,9 %:lle potilaista. Astmatutkimuksissa 0,83 %:lle potilaista ilmeni kuivaa suuta.

Seitsemässä kliinisessä keuhkoahautautitutumuksessa kuivan suun vuoksi hoidon keskeytti kolme potilasta 3282 potilaan tiotropiumryhmästä (0,1 %). 12 kliinisessä astmatutkimuksessa (1 930 potilasta) hoidon keskeytyksiä ei raportoitu kuivan suun vuoksi.

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

#### Pediatriset potilaat

Turvallisuustietokannassa on 560 pediatrisen potilaan tiedot (296 iältään 1–11-vuotiasta ja 264 iältään 12–17-vuotiasta potilasta) viidestä lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa hoitojaksot vaihtelivat 12 viikosta 1 vuoteen. Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste ovat pediatrisilla potilailla samanlaiset kuin aikuisilla.

#### Muut erityisryhmät

Ikääntymisen myötä antikolinergisten vaikutusten esiintyminen saattaa lisääntyä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

## 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 ja nielun kuivumisen sekä nenän limakalvojen kuivumisen lisäksi myöskään havaittu, kun terveille vapaaehtoisille henkilöille annettiin 14 päivän ajan enimmillään 40 mikrog inhalaationestettä päivässä, lukuun ottamatta syljenerityksen voimakasta vähentymistä seitsemännestä päivästä lähtien.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot, antikolinergit, ATC-koodi: R03B B04

#### Vaikutusmekanismi:

Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen spesifinen muskariinireseptoriantagonisti. Sillä on samanlainen affiniteetti alatyyppeihin  $M_1$  -  $M_5$ . Hengitysteissä tiotropiumbromidi sitoutuu kilpailevasti ja reversiibelisti keuhkoputkien sileässä lihaksessa oleviin  $M_3$ -reseptoreihin, estää asetyylikoliinin kolinergisia (keuhkoputkia supistavia) vaikutuksia aiheuttaen keuhkoputkien sileän lihaksen relaksaation. Vaikutus oli annoksesta riippuva ja kesti yli 24 tuntia. Koska tiotropiumbromidi on N-kvaternaarinen antikolinergi, se on inhaloitaessa paikallisesti (bronko) selektiivinen antaen hyvän terapeuttisen vasteen ennen kuin systeemisiä antikolinergisiä vaikutuksia ilmenee.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset:

Tiotropiumin dissosiaatio on hidasta, erityisesti  $M_3$ -reseptoreista, joten sillä on merkittävästi pidempi dissosiaation puoliintumisaika kuin ipratropiumilla. 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, hyvin hidas dissosiaatio reseptoreista ja inhaloitaessa paikallinen selektiivisyys ilmeni keuhkohtaumatautia ja astmaa sairastavissa potilaissa kliinisesti merkittävänä ja pitkäkestoisena bronkodilataationa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus keuhkohtaumataudissa:

Kliininen faasi III:n kehitysohjelma koostui kahdesta yhden vuoden, kahdesta 12 viikkoa ja kahdesta neljä viikkoa kestäneestä, satunnaistetusta kaksoissokkotutkimuksesta, joihin osallistui 2901 keuhkohtaumatautipotilasta (1038 sai 5 mikrog:n annoksen tiotropiumia). Yhden vuoden ohjelma koostui kahdesta lumekontrolloidusta tutkimuksesta. Molemmissa 12 viikon tutkimuksissa käytettiin sekä vaikuttavaa vertailuvalmistetta (ipratropium) että lumekontrollia. Kaikissa kuudessa tutkimuksessa mitattiin keuhkojen toimintaa. Lisäksi kahdessa yhden vuoden tutkimuksessa mitattiin terveysvaikutuksia hengenahdistukseen, terveyteen liittyvään elämänlaatuun ja vaikutusta pahenemisvaiheisiin.

#### Lumekontrolloidut tutkimukset

##### Keuhkojen toiminta

Tiotropium-inhalaationeste paransi kerran päivässä annettuna merkitsevästi keuhkojen toimintaa (uloshengityksen sekuntikapasiteetti ja nopea vitaalikapasiteetti) 30 minuutin kuluessa ensimmäisen annoksen ottamisesta lumelääkkeeseen verrattuna (FEV<sub>1</sub> keskimääräinen parantuminen 30 minuutin aikana: 0,113 litraa; 95 % :n CI: 0,102 – 0,125 litraa, p< 0,0001). Keuhkojen parantunut toiminta säilyi 24 tuntia vakaassa tilassa lumelääkkeeseen verrattuna (FEV<sub>1</sub> keskimääräinen parantuminen: 0,122 litraa; 95 % :n CI: 0,106 – 0,138 litraa, p< 0,0001). Farmakodynaaminen vakaa tila saavutettiin viikon kuluessa.

Potilaan päivittäisten mittausten perusteella Spiriva Respimat paransi aamulla ja illalla mitattuja PEF-arvoja (uloshengityksen huippuvirtausarvoja) merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna (PEF-arvon keskimääräinen parantuminen: keskimääräinen parantuminen aamulla 22 l/min; 95 % :n CI: 18 - 55 l/min, p< 0,0001; illalla 26 l/min; 95 % :n CI: 23 - 30 l/min, p<0,0001).

Spiriva Respimat käyttö vähensi keuhkoputkia laajentavien ensiapulääkkeiden käyttöä lumelääkkeeseen verrattuna (keskimääräinen ensiapulääkkeiden käyttö vähentyi 0,66 tapausta päivässä, 95 % :n CI: 0,51- 0,81 tapausta päivässä, p<0,0001).

Spiriva Respimat keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi koko yhden vuoden mittaisen hoitojakson ajan, eikä viitteitä toleranssin kehittymisestä todettu.

### *Hengenahdistus, terveyteen liittyvä elämänlaatu ja keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheet pitkäkestoisissa vuoden kestäneissä tutkimuksissa*

#### Hengenahdistus

Spiriva Respimat lievitti potilaiden hengenahdistusta merkitsevästi (Transition Dyspnea -indeksin perusteella arvioituna) lumelääkkeeseen verrattuna (keskimääräinen parantuminen 1,05 yksikköä; 95 % :n CI: 0,73 – 1,38 yksikköä, p<0,0001). Vaikutus säilyi koko hoitojakson ajan.

#### Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Kahden yhden vuoden tutkimuksen lopussa potilaiden elämänlaadun arvioinnissa (St. George's Respiratory kyselylomakkeella mitattuna) parannus keskimääräisessä kokonaistuloksessa oli 3,5 yksikköä (95 % :n CI: 2,1- 4,9, p<0,0001), kun Spiriva Respimattia verrattiin lumelääkkeeseen. Neljän yksikön laskua voidaan tällä hetkellä pitää kliinisesti merkitseväenä.

#### Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheet

Kolmessa yhden vuoden satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa Spiriva Respimat hoidon seurauksena keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden riski pieneni merkitsevästi lumeeseen verrattuna.

Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheet määriteltiin seuraavasti ”vähintään kahden hengitysteihin liittyvän tapahtuman/oireen yhdistelmä, joka kesti vähintään kolme päivää ja joka vaati muutoksia lääkehoitoon (antibioottilääkemääräys ja/tai systeeminen kortikosteroidilääkemääräys ja/tai merkittävän muutoksen lääkärin määräämiin hengityselinsairauksien lääkehoitoihin)”.

Spiriva Respimat -hoidon seurauksena keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheista johtuvien sairaalahoitojaksojen riskin määrä väheni (merkitsevä asianmukaisesti tehostetussa laajassa pahenemisvaiheita tutkineessa tutkimuksessa).

Taulukossa 1 esitetään kahden faasi III tutkimuksen yhdistetty analyysi ja erillinen analyysi pahenemisvaiheita selvittäneestä lisätutkimuksesta. Kaikki hengityselinsairauksien lääkkeet sallittiin yhtäaikaaisessa käytössä, ts. nopeasti vaikuttavat beeta-agonistit, inhaloitavat kortikosteroidit ja ksantiinit, paitsi antikolinergit ja pitkävaikutteiset beeta-agonistit. Pitkävaikutteiset beeta-agonistit sallittiin lisäksi pahenemisvaiheita selvittäneessä tutkimuksessa.

Taulukko 1: Tilastollinen analyysi keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheista ja pahenemisvaiheiden aiheuttamista sairaalahoitajaksoista hoidettaessa potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti

Tutkimus (N <sub>Spiriva</sub> , N <sub>lumelääke</sub> )	Päätetapahtuma	Spiriva Respimat	Lumelääke	% Riskin vähenemä (95% CI) <sup>a</sup>	p-arvo
1 vuoden Faasi III tutkimukset, yhdistetty analyysi <sup>d</sup> (670, 653)	Päivä, jolloin ensimmäinen pahenemisvaihe ilmaantui	160 <sup>a</sup>	86 <sup>a</sup>	29 (16-40) <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup>
	Keskimääräinen pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus potilasvuotta kohti	0,78 <sup>c</sup>	1,00 <sup>c</sup>	22 (8-33) <sup>c</sup>	0,002 <sup>c</sup>
	Aika, jolloin ensimmäinen sairaalahoitoa vaatinut pahenemisvaihe ilmaantui			25 (-16-51) <sup>b</sup>	0,20 <sup>b</sup>
	Keskimääräinen ilmaantuvuus sairaalahoitoa vaatineelle pahenemisvaiheelle potilasvuotta kohti	0,09 <sup>c</sup>	0,11 <sup>c</sup>	20 (-4-38) <sup>c</sup>	0,096 <sup>c</sup>
1 vuoden Faasi IIIb tutkimus pahenemisvaiheista (1939, 1953)	Päivä, jolloin ensimmäinen pahenemisvaihe ilmaantui	169 <sup>a</sup>	119 <sup>a</sup>	31 (23-37) <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup>
	Keskimääräinen pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus potilasvuotta kohti	0,69 <sup>c</sup>	0,87 <sup>c</sup>	21 (13-28) <sup>c</sup>	<0,0001 <sup>c</sup>
	Aika, jolloin ensimmäinen sairaalahoitoa vaatinut pahenemisvaihe ilmaantui			27 (10-41) <sup>b</sup>	0,003 <sup>b</sup>
	Keskimääräinen ilmaantuvuus sairaalahoitoa vaatineelle pahenemisvaiheelle potilasvuotta kohti	0,12 <sup>c</sup>	0,15 <sup>c</sup>	19 (7-30) <sup>c</sup>	0,004 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Aika, jolloin ensimmäinen tapahtuma ilmaantui: hoitopäivien lukumäärä, mihin mennessä 25 %:lle potilaista tuli vähintään yksi pahenemisvaihe/pahenemisvaiheen aiheuttama sairaalahoitajakso. Tutkimuksessa A, 25 %:lle lumelääkepotilaista pahenemisvaihe tuli päivään 112 mennessä, kun taas Spiriva Respimat potilaille pahenemisvaihe tuli päivään 173 mennessä ( $p=0,09$ ); tutkimuksessa B, 25 %:lle lumelääkepotilaista pahenemisvaihe tuli päivään 74 mennessä, kun taas Spiriva Respimat potilaille pahenemisvaihe tuli päivään 149 mennessä ( $p < 0,0001$ ).

<sup>b</sup> Vaarasuhteet arvioitiin Coxin suhteellisen vaaran mallilla. Prosentuaalinen riskin vähenemä on  $100(1 - \text{vaarasuhde})$ .

<sup>c</sup> Poissonin regressio. Riskin vähenemä on  $100(1 - \text{ilmaantuvuussuhde})$ .

<sup>d</sup> Tutkimusten yhdistäminen määriteltiin tutkimuksia suunniteltaessa. Pahenemisvaiheiden päätetapahtumat paranivat merkitsevästi analysoitaessa näitä kahta yhden vuoden tutkimusta yksittäin.

Pitkäkestoinen aktiivikontrolloitu tiotropium-tutkimus

Spiriva Respimat ja Spiriva HandiHaler -valmisteiden tehoa ja turvallisuutta vertailtiin pitkäkestoisessa, laajassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa havainnointiaika oli enintään kolme vuotta (5711 potilasta sai Spiriva Respimat -valmistetta ja 5694 potilasta sai Spiriva HandiHaler -valmistetta). Ensisijaiset päätetapahtumat olivat aika ensimmäiseen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheeseen, aika mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan, ja alatutkimuksessa (906 potilasta) FEV<sub>1</sub>-jäännösarvo (ennen annosta).

Aika ensimmäiseen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheeseen oli tutkimuksen aikana numeerisesti samanlainen Spiriva Respimat ja Spiriva HandiHaler -valmisteilla (riskisuhde (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) 0,98; 95 % CI: 0,93–1,03). Ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen kuluneiden päivien mediaani oli Spiriva Respimat -valmisteella 756 päivää ja Spiriva HandiHaler -valmisteella 719 päivää.

Spiriva Respimat -valmisteen keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi 120 viikon ajan ja oli samanlainen kuin Spiriva HandiHaler -valmisteella. Keskimääräinen ero FEV<sub>1</sub>-jäännösarvossa Spiriva Respimat ja Spiriva HandiHaler -valmisteiden välillä oli -0,010 l (95 % CI: -0,038–0,018 l).

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä TIOSPIR tutkimuksessa vertailtiin Spiriva Respimat ja Spiriva HandiHaler -valmisteita. Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus (sisältäen elossaolon seurannan) oli samanlainen valmisteiden välillä, riskisuhde (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) = 0,96, 95 % CI: 0,84–1,09). Hoitoajat olivat 13 135 potilasvuotta Spiriva Respimat -valmisteella ja 13 050 potilasvuotta Spiriva HandiHaler -valmisteella.

Lumekontrolloidussa tutkimuksissa, joissa seurattiin potilaiden elossaoloa suunnitellun hoitajakson loppuun saakka, Spiriva Respimat -valmisteella havaittiin numeerinen lisäys mistä tahansa syystä johtuvien kuolemien määrässä lumelääkkeeseen verrattuna (suhdeluku 1,33; 95 % CI: 0,93–1,92). Hoitoaika Spiriva Respimat -valmisteella oli 2574 potilasvuotta. Lisääntyntä kuolleisuutta havaittiin potilailla, joilla oli tiedossa oleva rytmihäiriö. Spiriva HandiHaler -valmisteella kuolleisuusriskissä havaittiin 13 % lasku (riskisuhde sisältäen elossaolon seurannan (tiotropium/lume) = 0,87; 95 % CI: 0,76–0,99). Hoitoaika Spiriva HandiHaler -valmisteella oli 10 927 potilasvuotta. Alaryhmässä, jossa potilailla oli tiedossa oleva rytmihäiriö, ei havaittu korkeampaa kuolleisuusriskiä lumekontrolloidussa Spiriva HandiHaler -tutkimuksessa eikä Spiriva Respimat ja Spiriva HandiHaler -valmisteita vertailevassa TIOSPIR-tutkimuksessa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus astman hoidossa

Kliiniseen vaiheen III tutkimusohjelmaan, jossa arvioitiin aikuisten jatkuvaa astmaa, kuului kaksi 1 vuoden pituista satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua tutkimusta. Niihin osallistui yhteensä 907 astmapotilasta (Spiriva Respimat -hoitoa sai 453 potilasta), jotka käyttivät inhaloitavaa kortikosteroidia ( $\geq 800$  mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito) yhdistelmänä pitkävaikutteisen beeta-2-agonistin kanssa. Tutkimusten ensisijaisia päätetapahtumia olivat keuhkotoiminnan määrytykset ja vaikeat pahenemisvaiheet.

#### PrimoTinA-astmatutkimukset

Kahdessa yhden vuoden mittaisessa tutkimuksessa potilailla, joilla oli oireita ylläpito-hoidossa vähintään inhaloitavalla kortikosteroidilla ( $\geq 800$   $\mu$ g budesonidia/vrk tai vastaava määrä) ja pitkävaikutteisella beeta-agonistilla, Spiriva Respimat -valmisteen käyttö taustahoidon lisälääkkeenä osoitti kliinisesti merkittävää parannusta keuhkojen toiminnassa lumelääkkeeseen verrattuna.

Viikolla 24 keskimääräiset parannukset korkeimmassa FEV<sub>1</sub>-arvossa olivat 0,110 litraa (95 % CI: 0,063–0,158 litraa,  $p < 0,0001$ ) ja FEV<sub>1</sub>-jäännösarvossa 0,093 litraa (95% CI: 0,050–0,137 litraa,  $p < 0,0001$ ). Keuhkojen toiminnan paraneminen lumeeseen verrattuna säilyi 24 tuntia.

PrimoTinA-astmatutkimuksissa oireilevien potilaiden hoito inhaloitavan kortikosteroidin, pitkävaikutteisen beeta-agonistin ja tiotropiumin yhdistelmällä (n = 453) vähensi vaikeiden astman

pahenemisvaiheiden riskiä 21 % :lla verrattuna oireilevien potilaiden hoitoon inhaloitavan kortikosteroidin, pitkävaikutteisen beeta-agonistin ja lumelääkkeen yhdistelmällä (n = 454). Vaikeiden astman pahenemisvaiheiden keskimääräisen lukumäärän riskin lasku/potilasvuosi oli 20 prosenttia.

Tätä tulosta tuki myös astman pahenemisen riskin lasku 31 % :lla ja astman pahenemisen keskimääräisen lukumäärän riskin lasku/potilasvuosi 24 % :lla (kts. taulukko 2).

Taulukko 2: Pahenemisvaiheet oireisilla potilailla, joilla käytössä inhaloitava kortikosteroidi ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budesonidia/vrk tai vastaava määrä) ja pitkävaikutteinen beeta-agonisti (PrimoTina-astmatutkimukset)

Tutkimus	Päätetapahtuma	Spiriva Respimat lisättyinä vähintään inhaloitavaan kortikosteroidiin <sup>a</sup> /pitkävaikutteiseen beeta-agonistiin (N=453)	Lumelääke lisättyinä vähintään inhaloitavaan kortikosteroidiin <sup>a</sup> /pitkävaikutteiseen beeta-agonistiin (N=454)	% Riskin pieneneminen (95 % CI)	p-arvo
Kaksi yhden vuoden faasi III tutkimusta, yhdistetty analyysi	Päivä, jolloin astman ensimmäinen vaikea pahenemisvaihe ilmaantui	282 <sup>c</sup>	226 <sup>c</sup>	21 <sup>b</sup> (0,38)	0,0343
	Keskimääräinen vaikeiden astman pahenemisvaiheiden lukumäärä potilasvuotta kohti	0,530	0,663	20 <sup>d</sup> (0,36)	0,0458
	Päivä, jolloin astma paheni ensimmäisen kerran	315 <sup>c</sup>	181 <sup>c</sup>	31 <sup>b</sup> (18, 42)	< 0,0001
	Keskimääräinen astman pahenemisten lukumäärä potilasvuotta kohti	2,145	2,835	24 <sup>d</sup> (9,37)	0,0031

<sup>a</sup>  $\geq 800$  mikrog budesonidia/vrk tai vastaava määrä

<sup>b</sup> Vaarasuhde, luottamusväli ja p-arvo arvioitiin Coxin suhteellisen vaaran mallilla hoito ainoana vaikuttavana tekijänä. Prosentuaalinen riskin vähenemä on  $100(1 - \text{vaarasuhde})$ .

<sup>c</sup> Aika ensimmäisen tapahtuman ilmaantumiseen: hoitopäivien lukumäärä, mihin mennessä 25 % :lle/50 % :lle potilaista tuli vähintään yksi astman paheneminen/vaikea pahenemisvaihe.

<sup>d</sup> Ilmaantuvuussuhde arvioitiin Poissonin regressiosta huomioiden altistuksen logaritmisoitu pituus (vuosina). Prosentuaalinen riskin vähenemä on  $100(1 - \text{vaarasuhde})$ .

### Pediatriset potilaat

#### Keuhkohtaumatauti

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Spiriva Respimat -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa keuhkohtaumataudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## Astma

Kaikki pediatrien potilaiden (1–17 v) jatkuvaa astmaa koskevat vaiheen III kliinisen tutkimusohjelman tutkimukset olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja. Kaikilla potilailla oli inhaloitavaa kortikosteroidia sisältänyt taustahoito.

### *Vaikea astma*

#### *Nuoret (ikä 12–17 vuotta)*

12 viikon pituiseen PensieTinA-astmatutkimukseen osallistui yhteensä 392 potilasta (130 sai Spiriva Respimat -valmistetta), joilla oli oireita, kun hoitona oli suuriannoksinen inhaloitava kortikosteroidi ja yksi lisälääke tai keskiuuriannoksinen inhaloitava kortikosteroidi ja kaksi lisälääkettä.

Inhaloitavan kortikosteroidin suureksi annokseksi 12–17-vuotiailla potilailla määriteltiin > 800–1 600 mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito ja keskiuureksi annokseksi 400–800 mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito. Lisäksi 12–14-vuotiaat potilaat saivat käyttää inhaloitavaa kortikosteroidiannosta >400 mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito ja vähintään yhtä lisälääkettä tai  $\geq 200 \mu\text{g}$  budesonidia/vrk tai vastaava hoito ja vähintään kahta lisälääkettä.

Spiriva Respimat taustahoidon lisänä käytettynä paransi tutkimuksessa keuhkotoimintaa enemmän kuin lumehoito, mutta huippupitoisuuksien FEV<sub>1</sub>-arvojen ja jäännöspitoisuuksien FEV<sub>1</sub>-arvojen erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

- Viikon 12 kohdalla huippupitoisuuden FEV<sub>1</sub>-arvon keskiparanema oli 0,090 litraa (95 % lv: -0,019–0,198 l, p = 0,1039) ja jäännöspitoisuuden FEV<sub>1</sub>-arvon keskiparanema 0,054 litraa (95 % lv: -0,061–0,168 l, p = 0,3605).
- Viikon 12 kohdalla Spiriva Respimat paransi merkitsevästi aamulla ja illalla mitattuja PEF-arvoja (aamulla 17,4 l/min; 95 % lv: 5,1–29,6 l/min; illalla 17,6 l/min; 95 % lv: 5,9–29,6 l/min).

#### *Lapset (ikä 6–11 vuotta)*

12 viikon pituiseen VivaTinA-astmatutkimukseen osallistui yhteensä 400 potilasta (130 sai Spiriva Respimat -valmistetta), joilla oli oireita, kun hoitona oli suuriannoksinen inhaloitava kortikosteroidi ja yksi lisälääke tai keskiuuriannoksinen inhaloitava kortikosteroidi ja kaksi lisälääkettä. Inhaloitavan kortikosteroidin suureksi annokseksi määriteltiin > 400 mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito ja keskiuureksi annokseksi 200–400 mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito. Spiriva Respimat taustahoidon lisänä käytettynä paransi tutkimuksessa keuhkotoimintaa merkitsevästi enemmän kuin lumehoito.

- Viikon 12 kohdalla huippupitoisuuden FEV<sub>1</sub>-arvon keskiparanema oli 0,139 litraa (95 % lv: 0,075–0,203 l, p < 0,0001) ja jäännöspitoisuuden FEV<sub>1</sub>-arvon keskiparanema 0,087 litraa (95 % lv: 0,019–0,154 l, p = 0,0117).

### *Keskivaikea astma*

#### *Nuoret (ikä 12–17 vuotta)*

1 vuoden pituiseen RubaTinA-astmatutkimukseen osallistui yhteensä 397 potilasta (134 sai Spiriva Respimat -valmistetta), joilla oli oireita, kun hoitona oli keskiuuriannoksinen inhaloitava kortikosteroidi (200–800 mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito 12–14-vuotiailla potilailla tai 400–800 mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito 15–17-vuotiailla potilailla). Spiriva Respimat taustahoidon lisänä käytettynä paransi keuhkotoimintaa merkitsevästi enemmän kuin lumehoito.

#### *Lapset (ikä 6–11 vuotta)*



Yhden vuoden pituiseen CanoTinA-astmatutkimukseen osallistui yhteensä 401 potilasta (135 sai Spiriva Respimat -valmistetta), joilla oli oireita, kun hoitona oli keskisuuriannoksinen inhaloitava kortikosteroidi (200–400 mikrog budesonidia/vrk tai vastaava hoito).

Spiriva Respimat taustahoidon lisänä käytettynä paransi keuhkotoimintaa merkitsevästi enemmän kuin lumehoito.

Lapset (ikä 1–5 vuotta)

12 viikon pituiseen, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun faasin II/III kliiniseen tutkimukseen (NinoTinA-asthma) osallistui yhteensä 101 lasta (31 sai Spiriva Respimat -valmistetta). Potilailla oli astma, ja heidän taustahoitoonsa kuului jokin inhaloitava kortikosteroidi. 98 potilaalla tutkimuslääkkeen antamiseen käytettiin venttiilillistä Aerochamber Plus Flow-Vu® -tilajatketta ja kasvomaskia.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli turvallisuus; tehoarvioinnit olivat eksploratiivisia.

Taulukossa 3 esitetään haittatapahtumia ilmoittaneiden potilaiden määrä ja prosenttiosuus, syy-yhteydestä riippumatta. Astmaan liittyneiden haittatapahtumien määrä oli Spiriva Respimat -hoidolla pienempi kuin lumehoidolla. Eksploratiivisissa tehoarvioinneissa ei havaittu eroja Spiriva Respimat -hoidon ja lumehoidon välillä.

Taulukko 3: Haittatapahtumat, joita ilmoitettiin  $\geq 5$  potilaalla NinoTinA-astmatutkimuksessa (1–5-vuotiailla lapsilla)

	Lume, N (%)	Spiriva Respimat, N (%)
Potilasmäärä	34 (100,0)	31 (100,0)
Potilaat, joilla mikä tahansa haittatapahtuma	25 (73,5)	18 (58,1)
Nenänietulehdus	5 (14,7)	2 (6,5)
Ylähengitystieinfektio	1 (2,9)	5 (16,1)
Astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Kuume	6 (17,6)	3 (9,7)

\*MedDRA-termin ”astma” alatermejä olivat ”astman paheneminen” ja ”astman pahenemisvaihe”

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Spiriva Respimat -valmisteen käytöstä alle 1-vuotiaiden pediatristen potilasryhmien kohdalla. (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Kliininen teho ja turvallisuus kystisessä fibroosissa:

Kystisen fibroosin kliiniseen kehitysohjelmaan kuului kolme monikeskustutkimusta, joissa oli 959 potilasta iältään 5 kuukautta tai sitä vanhempia. Alle 5-vuotiaat potilaat käyttivät tilajatketta (AeroChamber Plus®) kasvomaskilla ja heidät sisällytettiin ainoastaan turvallisuusarviointiin. Kaksi keskeistä tutkimusta (faasin II annoksen määrittystutkimus ja faasin III varmistustutkimus) vertailivat vaikutuksia keuhkojen toimintaan (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4h</sub> prosentteina ennustetusta ja jäännöspitoisuuden FEV<sub>1</sub>) Spiriva Respimat -valmisteella (tiotropium 5 µg; 469 potilasta) verrattuna plaseboon (315 potilasta) satunnaistetun, kaksoissokkoutetun 12 viikon ajanjakson aikana. Faasi III:n tutkimukseen kuului myös pitkäkestoinen enintään 12 kuukauden pituinen avoin jakso. Näissä tutkimuksissa kaikki hengityselinsairauksien lääkkeet antikolinergeja lukuun ottamatta sallittiin yhtäaikaaisessa käytössä, esim. pitkävaikutteiset beeta-agonistit, mukolyytit ja antibiootit,

Vaikutukset keuhkojen toimintaan on esitetty taulukossa 4. Merkittävää oireiden tai terveydentilan paranemista (pahenemisvaiheita mitattiin *Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire*-kaavakkeella ja elämänlaatua *Cystic Fibrosis Questionnaire*-kaavakkeella) ei havaittu.

Taulukko 4: Mukautettu keskimääräinen ero plaseboon verrattuna absoluuttisille muutoksille lähtötasosta 12 viikon jälkeen

	Faasi II		Faasi III			
	Kaikki potilaat (N <sub>Spiriva</sub> = 176, N <sub>lumelääke</sub> = 168)		Kaikki potilaat (N <sub>Spiriva</sub> = 293, N <sub>lumelääke</sub> = 147)		≤ 11-vuotiaat (N <sub>Spiriva</sub> = 95, N <sub>lumelääke</sub> = 47)	≥ 12-vuotiaat (N <sub>Spiriva</sub> = 198, N <sub>lumelääke</sub> = 100)
	keskiarvo (95 % CI)	p-arvo	keskiarvo (95 % CI)	p-arvo	keskiarvo (95 % CI)	keskiarvo (95 % CI)
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> (prosentteina ennustetusta) <sup>a</sup> <i>absoluuttiset muutokset</i>	<b>3,39</b> (1,67; 5,12)	<0,001	<b>1,64</b> (-0,27; 3,55)	0,092	<b>-0,63</b> (-4,58; 3,32)	<b>2,58</b> (0,50; 4,65)
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> (litroina) <i>absoluuttiset muutokset</i>	<b>0,09</b> (0,05; 0,14)	<0,001	<b>0,07</b> (0,02; 0,12)	0,010	<b>0,01</b> (-0,07; 0,08)	<b>0,10</b> (0,03; 0,17)
Jäännöspitoisuuden FEV <sub>1</sub> (prosentteina ennustetusta) <sup>a</sup> <i>absoluuttiset muutokset</i>	<b>2,22</b> (0,38; 4,06)	0,018	<b>1,40</b> -0,50; 3,30	0,150	<b>-1,24</b> (-5,20; -271)	<b>2,56</b> (0,49; 4,62)
Jäännöspitoisuuden FEV <sub>1</sub> (litroina) <i>absoluuttiset muutokset</i>	<b>0,06</b> (0,01; 0,11)	0,028	<b>0,07</b> (0,02; 0,12)	0,012	<b>-0,01</b> (-0,08; 0,06)	<b>0,10</b> (0,03; 0,17)

<sup>a</sup> Yhteiset ensisijaiset päätetapahtumat

Kaikki havaitut haittavaikutukset kystisen fibroosin tutkimuksissa ovat tiotropiumin tunnettuja haittavaikutuksia (ks. 4.8). Yleisimmin havaitut haittavaikutukset, joiden ajateltiin liittyvän hoitoon 12 viikon kaksoissokkoutettuna ajanjaksona, olivat yskä (4,1 %) ja kuiva suu (2,8 %).

Potilaiden lukumäärä ja prosenttiosuus potilaista, jotka raportoivat kystisen fibroosin kannalta keskeisiä haittavaikutuksia riippumatta siitä, olivatko ne hoitoon liittyviä, on esitetty taulukossa 5. Kystiseen fibroosiin liitettyjen oireiden määrä lisääntyi lukumääräisesti tiotropiumin käytön yhteydessä, erityisesti 11-vuotiailla ja sitä nuoremmilla potilailla. Erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Taulukko 5: Prosenttiosuus ikäryhmittäin potilaista, joilla oli 12 viikon hoitajakson aikana kystisen fibroosin kannalta keskeisiä haittavaikutuksia riippumatta siitä, olivatko ne hoitoon liittyviä (yhdistetyt faasi II ja faasi III)

	≤ 11-vuotiaat		≥ 12-vuotiaat	
	N <sub>lumelääke</sub> = 96	N <sub>Spriva</sub> = 158	N <sub>lumelääke</sub> = 215	N <sub>Spriva</sub> = 307
Vatsakipu	7,3	7,0	5,1	6,2
Ummetus	1,0	1,9	2,3	2,6
Distaalinen suolitukosyndrooma (DIOS)	0,0	0,0	1,4	1,3
Hengitystieinfektiot	34,4	36,7	28,4	28,3
Lisääntyneet yskökset	1,0	5,1	5,6	6,2
Pahenemisvaiheet	10,4	14,6	18,6	17,9

”Distaalinen suolitukosyndrooma” ja ”lisääntyneet yskökset” ovat MedDRA:n suosimia termejä. ”Hengitystieinfektiot” on MedDRA:n ylemmän tason ryhmätermi. ”Vatsakipu”, ”ummetus” ja ”pahenemisvaiheet” ovat ryhmiä MedDRA:n suosimista termeistä.

Lumelääkeryhmään satunnaistetuista potilaista 34 (10,9 %) ja Spiriva Respimat -ryhmään satunnaistettua potilasta 56 (12 %) sai vakavan haittavaikutuksen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Spiriva Respimat -valmisteen käytöstä alle 1-vuotiaiden pediatristen potilasryhmien hoidossa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### a) Yleistä

Tiotropiumbromidi on ei-kiraalinen kvaternaarinen ammoniumyhdiste, ja se liukenee veteen vähäisessä määrin. Tiotropiumbromidia on saatavana inhalaatioliuoksena, joka annostellaan Respimat sumuttimen avulla. Noin 40 % inhaloidusta annoksesta päätyy kohde-elimeen keuhkoihin ja loput päätyy maha-suolikanavaan. Osa alla esitetyistä farmakokineettisistä tuloksista on saatu käyttäen suositeltuja hoitoannoksia korkeampia annoksia.

### b) Vaikuttavan aineen yleisiä piirteitä lääkkeen oton jälkeen

*Imeytyminen:* Nuorille vapaaehtoisille annetun inhalaation jälkeen saadut tiedot erittymisestä virtsaan viittaavat siihen, että noin 33 % inhaloidusta annoksesta saavuttaa systeemiverenkierron.

Tiotropiumbromidi-oraaliliuosten absoluuttinen hyötyosuus on 2-3 %. Ruoalla ei ole vaikutusta tämän kvaternaarisen ammoniumyhdisteen imeytymiseen.

Suurimmat tiotropiumpitoisuudet plasmassa havaittiin 5–7 minuuttia inhaloinnin jälkeen. Vakaassa tilassa tiotropiumin huippupitoisuus plasmassa oli keuhkohtaumapotilailla 10,5 pikog/ml. Pitoisuus pieneni nopeasti monitilamallin mukaisesti. Vakaan tilan matalin pitoisuus plasmassa oli 1,60 pikog/ml.

Tiotropiumin vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa (5,15 pg/ml) saavutettiin astmapotilailla samalla annoksella 5 minuutin kuluttua annosta. Systeeminen altistus tiotropiumille oli samanlaista Respimat-inhalaattorin kautta inhaloituna kuin HandiHaler-laitteen 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 tiotropium 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 (ditienyylglykolihappo), 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 entsyymattista metaboliitietä 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 terveillä vapaaehtoisilla ja keuhkohtaumatautipotilailla vaihtelee inhalaation jälkeen 27–45 tunnin välillä. Efektiivinen puoliintumisaika oli astmapotilailla 34 tuntia. Kokonaispuhdistuma oli nuorissa terveissä vapaaehtoisissa 880 ml/min laskimoon annetun annoksen jälkeen. Laskimoon annettu tiotropium erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan (74 %). Kun keuhkohtaumatautipotilaat inhaloivat inhalaatioliuosta ja saavuttavat vakaan tilan, virtsaan poistuu 18,6 % (0,93 mikrog) annoksesta. Jäljelle jäävä imeytymätön lääkeaine jää pääosin suoleen ja eliminoituu ulosteessa.

Inhalaatioliuoksen inhaloinnin jälkeen terveillä vapaaehtoisilla virtsaan poistuu 20,1–29,4 % annoksesta. Vakaassa tilassa astmapotilailla 11,9 % (0,595 mikrog) annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana annon jälkeen. 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 lääkemudosta riippumatta.

### c) Potilaiden väliset erot

*Geriatriset potilaat:* kuten kaikista pääasiassa munuaisten kautta poistuvista lääkkeistä voidaan odottaa, korkeaan ikään liittyi tiotropiumin munuaispuhdistuman vähenemistä (347 ml/min alle 65-vuotiailla keuhkohtaumatautipotilailla ja 275 ml/min 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla). Tämä ei johtanut vastaavaan kasvuun  $AUC_{0-6,ss}$ - tai  $C_{max,ss}$ -arvoissa. Ikä ei vaikuttanut astmapotilaiden systeemiseen tiotropiumaltistukseen.

*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, joiden munuaistoiminta oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), kerta-annos tiotropiumia laskimon sisäisesti kaksinkertaisti kokonaisaltistuksen (82 % korkeampi  $AUC_{0-4h}$  ja 52 % korkeampi  $C_{max}$ ) verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin keuhkohtaumatautipotilaisiin. Tämä todettiin pitoisuuksina plasmassa kuivajauheinhalaation jälkeen. Inhaloidun tiotropiumin systeeminen altistus ei kasvanut merkittävästi astmapotilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta ( $CL_{CR}$  50–80 ml/min), verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

*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 tiotropium inhalaation 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:*

#### Astma

Altistushuippu ja kokonaisaltistus tiotropiumille (AUC ja erittyminen virtsaan) ovat samaa luokkaa 6–11-vuotiailla, 12–17-vuotiailla ja  $\geq 18$ -vuotiailla astmapotilailla. Virtsaan erittymisen perusteella kokonaisaltistus tiotropiumille oli 1–5-vuotiailla potilailla 52–60 % pienempi kuin muilla, vanhemmilla ikäryhmillä. Kehon pinta-alan mukaan korjattujen kokonaisaltistustietojen havaittiin olevan samaa luokkaa kaikissa ikäryhmissä. Spiriva RespiMAT annettiin 1–5-vuotiaille potilaille venttiilillisen tilajatkkeen ja kasvomaskin avulla.

#### Keuhkohtaumatauti

Keuhkohtaumatautihojelmassa ei ollut pediatria potilaita (ks. 4.2).

#### Kystinen fibroosi

Plasman tiotropiumtaso inhaloidun 5  $\mu$ g annoksen jälkeen kystistä fibroosia sairastavilla 5 vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla oli 10,1 pg/ml 5 minuutin kuluttua annoksesta vakaassa tilassa ja laski nopeasti sen jälkeen.

Alle 5-vuotiaat kystistä fibroosia sairastavat potilaat, jotka käyttivät tilajatketta ja maskia, saivat noin 3–4 kertaa matalamman annoksen osan kuin 5-vuotiaat ja sitä vanhemmat kystistä fibroosia sairastavat potilaat. Tiotropiumin altistus oli verrannollinen ruumiinpainoon alle 5-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

#### d) Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetikalla ja farmakodynaamikalla ei ole suoria vaikutuksia toisiinsa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Monet farmakologista turvallisuutta, toistetun annon toksisuutta sekä lisääntyvyytöksisuutta 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 tyyppisiä eläimissä havaittuja vaikutuksia. Muita merkittäviä vaikutuksia toistetun annon toksisuuskokeissa olivat lievä hengitysteiden ärtyvyys rotilla ja hiirillä, joka ilmeni nuhana sekä nenäontelon ja kurkunpään epiteelimuutoksina. Rotista havaittiin myös eturauhastulehdukseen viittaavia muutoksia sekä virtsakiviä virtsarakossa.

Nuorilla rotilla, jotka altistettiin syntymän jälkeen 7. päivästä lähtien sukukypsyyteen asti, havaittiin samoja suoria ja epäsuoria farmakologisia muutoksia kuin toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa, myös nuhaa havaittiin. Systemistä toksisuutta ja toksikologisesti merkittäviä vaikutuksia keskeisiin kehityksen parametreihin, henkitorveen tai keskeisten elinten kehitykseen ei havaittu.

Raskaudelle, alkion ja sikiön kehitykselle, raskaudelle, synnytykselle tai syntymänjälkeiselle kehitykselle vahingollisia vaikutuksia voitiin todeta vain annoksista, jotka olivat emolle toksisia. Tiotropiumbromidi ei ollut teratogeeninen rotille tai kaneille. Rotilla tehdyssä yleisessä lisääntymis- ja fertilitteettitutkimuksessa 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**

Bentsalkoniumkloridi  
Dinatriumedetaatti  
Puhdistettu vesi  
Kloorivetyhappo 3,6 % (pH:n säätelyyn)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

Säiliön käytönaikainen säilyvyys: 3 kuukautta

Sumuttimen käyttöikä: 1 vuosi  
Suositeltu käyttö: 6 säiliötä per sumutin

Huomioitavaa: RespiMAT uudelleenkäytettävän sumuttimen toiminnot on osoitettu 540 testisumutuksella (vastaa 9 säiliötä).

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Lääkevalmisteen kanssa kosketuksissa olevan pakkauksen tyyppi ja materiaali:  
Liuos on täytetty polyetyleni/polypropyleenistä valmistettuun säiliöön, jossa on polypropyleeni korkki ja jotka on yhdistetty silikonisella sinetöintirenkaalla. Säiliö on suljettu alumiinisylinterin sisään.

Pakkauskoot ja laitteet:

Yksittäispakkaus: yksi RespiMAT uudelleenkäytettävä sumutin ja yksi säiliö, josta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta).

Kolmen pakkaus: yksi RespiMAT uudelleenkäytettävä sumutin ja kolme säiliötä, josta jokaisesta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta)

Yhden säiliön täyttöpakkaus: 1 säiliö, josta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta)

Kolmen säiliön täyttöpakkaus: 3 säiliötä, joista jokaisesta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **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)**

22537

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.12.2007  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.06.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.10.2018