

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tiotropium STADA 18 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kova kapseli

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 22,5 mikrogrammaa tiotropiumbromidimonohydraattia vastaten 18 mikrogrammaa tiotropiumia.

Vapautunut annos (annos, joka vapautuu Vertical-Haler -laitteen suukappaleesta) on 10 mikrogrammaa tiotropiumia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 5,204 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kova kapseli.

Läpinäkymätön inhalaatiojauhetta sisältävä vihreä kapseli, jonka koko on 16 mm x 5,8 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tiotropium Stada on tarkoitettu keuhkoputkia laajentavaksi ylläpitohoitolääkkeeksi helpottamaan keuhkohtaumatautipotilaiden (COPD) oireita.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Tiotropiumbromidin suositusannostus on seuraava: yhden kapselin sisältö inhaloidaan Vertical-Haler -laitteella kerran päivässä aina samaan aikaan vuorokaudesta. **Samasta kapselistä pitää hengittää sisään 2 kertaa.**

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

Tiotropium Stada inhaloidaan ainoastaan Vertical-Haler -laitteella.

##### Erityisryhmät

##### Iäkkäät

Iäkkäät voivat käyttää tiotropiumia suositusannostusta noudattaen.

##### Munuaisten vajaatoiminta

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

##### Maksan vajaatoiminta

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, hän voi käyttää tiotropiumia 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*

Tiotropium Stada -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla ja nuorilla. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Vain inhalaatioon.

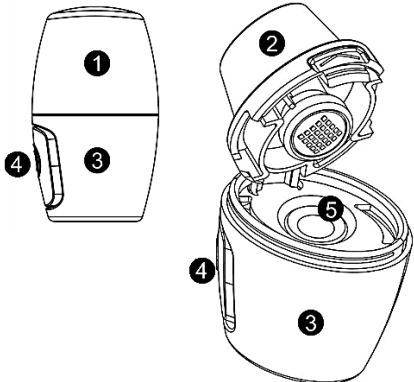
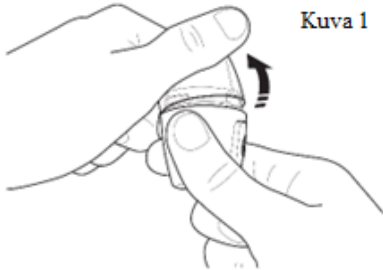
Kapseleita ei saa niellä.

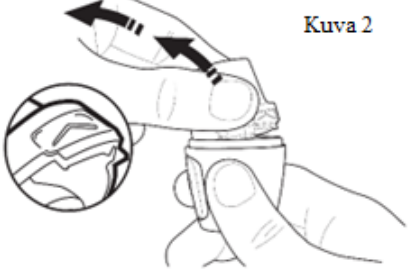

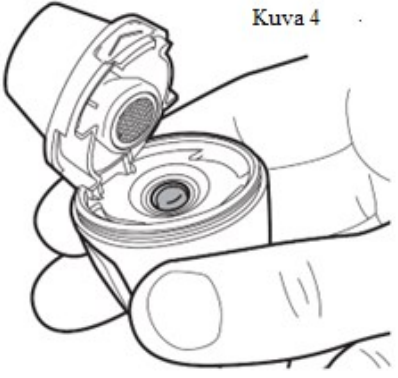
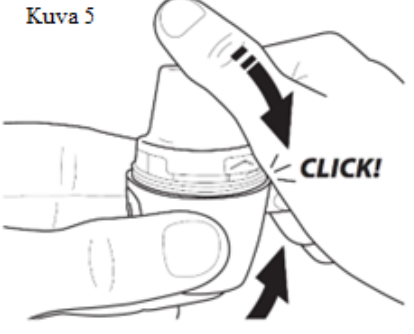
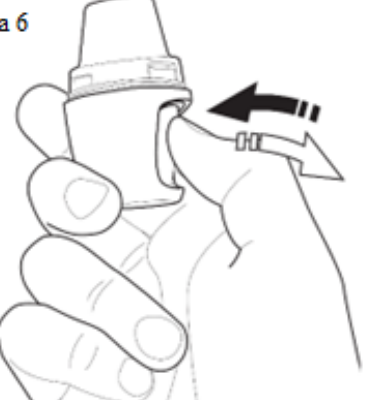
Kapseli tulee poistaa läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen inhalaattorin käyttöä!



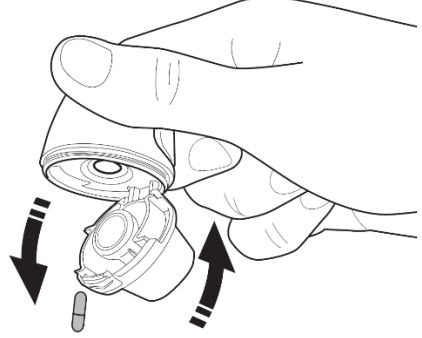
Jotta varmistetaan valmisteen asianmukainen käyttö, lääkärin tai muun terveydenhuoltohenkilökunnan pitää opettaa potilaalle, miten inhalaattoria käytetään.

### Käsittely- ja käyttöohjeet

Potilaita tulee neuvoa noudattamaan huolellisesti lääkärin ohjeita Tiotropium Stada -valmisteen käytöstä. Vertical-Haler -laite on suunniteltu erityisesti Tiotropium Stada -valmistetta varten. Sitä ei saa käyttää minkään muun lääkkeen ottamiseen. Samaa Vertical-Haleria voi käyttää enintään 90 päivän ajan lääkkeen ottamiseen.

	<p><b>Vertical-Haler -laitteen osat</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1 Suojakansi</li><li>2 Suukappale</li><li>3 Alaosa</li><li>4 Kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu nappi</li><li>5 Kapselikammio</li></ol>
 <p>Kuva 1</p>	<p><b>1. Suojakannen poistaminen</b></p> <p>Pidä kiinni Vertical-Halerista ja poista suojakansi vetämällä sitä ylöspäin siten, että suukappale tulee näkyviin (kuva 1).</p>

<p>Kuva 2</p> 	<p><b>2. Avaaminen</b>          Jotta Vertical-Halerin saa avattua, pidä alaosan sivuista kiinni. Paina sormenpäällä kohtaa, jossa on merkintä ”^” (suurennetussa kuvassa). Avaa inhalaattori vetämällä suukappaletta pois päin alaosasta kuvan esittämällä tavalla (kuva 2).</p>
<p>Kuva 3</p> 	<p><b>3. Kapselin asettaminen</b>          Pidä auki oleva Vertical-Haler pystyasennossa. Lisää kapseli kapselikammioon (kuva 3).  <u>Huom:</u> Poista kapseli läpipainopakkauksesta vasta <u>juuri ennen</u> inhalaattorin käyttöä!</p>
<p>Kuva 4</p> 	<p>Varmista, että kapseli on asetettu laitteeseen oikein (kuva 4).</p>
<p>Kuva 5</p> 	<p><b>4. Kapselilokeron sulkeminen</b>          Sulje suukappale painamalla sitä tiukasti alaosaa vasten, kunnes kuulet napsahduksen (kuva 5).</p>
<p>Kuva 6</p> 	<p><b>5. Kapselin lävistäminen</b>          Pidä Vertical-Haleria suukappale ylöspäin. Paina nappia tiukasti kerran, kunnes se on täysin piilossa (kuva 6).          Vapauta nappi.          Kapseliin tulee näin reiät, joista lääke vapautuu sisäänhengityksen yhteydessä.  <b>Huomio: Jos joudut toistamaan vaiheen 5, avaa kapselikammio (kuva 2) varmistaaksesi, että kapseli on asetettu oikein (kuva 4).</b></p>

<p>Kuva 7</p> 	<p><b>6. Käyttöön valmistautuminen</b>  Pidä Vertical-Haler poissa suusi lähetyviltä ja tyhjennä keuhkot hengittämällä ulos. (kuva 7)  <b>Älä hengitä ulos Vertical-Halerin kautta.</b></p>
<p>Kuva 8</p> 	<p><b>7. Inhaloiminen</b>  Pidätä seuraavaa hengitystä pään ollessa pystyasennossa, sulje huulesi tiiviisti suukappaleen ympärille. Hengitä sisään hitaasti ja niin syvään kuin mahdollista (kuva 8). Kuulet värisevän äänen, joka johtuu kapselin pyörimisestä kapselikammion sisällä vapauttaen samalla lääkettä.  Hengitä sisään, kunnes keuhkosi ovat täynnä. Pidätä sitten hengitystäsi niin kauan kuin se tuntuu miellyttävältä ja ota samalla Vertical-Haler pois suustasi.  Pala normaaliin hengitystahtiin.  <b>Toista vaiheet 6 ja 7 vielä kerran. Sinun pitää hengittää sisään 2 kertaa samasta kapselistä.</b></p>
	<p><b>Huomio:</b>  <b>Kun pidät kiinni inhalaattorista sisäänhengityksen aikana, varmista, että suukappaleen sivuilla olevat ilmanottoaukot eivät tukkeudu. Tämä voi estää ilman virtauksen inhalaattorissa ja vähentää kapselin liikettä ja lääkkeen vapautumista. Älä paina suukappaletta alas sisäänhengityksen aikana. Tämä voi estää kapselin liikkeen.</b></p>
	<p><b>Vertical-Haler -laitteesi puhdistaminen</b>  Avaa suukappale käytön jälkeen. Pidä inhalaattoria ylösalaisin, jotta kapseli irtoaa kapselikammion sisästä. Puhdista suukappale ja kapselikammio puhtaalla, kuivalla liinalla. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää pehmeää, puhdasta harjaa jauhejäämien poistamiseksi kapselikammion sisästä. Sulje suukappale ja aseta kansi paikoilleen. Näin menetellen kuivajauheinhalaattori pysyy puhtaana ja kuivana.  Tarvittaessa suukappaleen ulkopinta on puhdistettava kostealla liinalla.</p>

Kapselit sisältävät vain pienen määrän jauhetta, joten kapseli on täytetty vain osittain.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille 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 bronkospasmiakohtausten hoitoon ensiapulääkkeenä.

Välittömiä yliherkkyysoireita 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 henkeä uhkaava sydämen rytmihäiriö tai rytmihäiriö, joka on vaatinut toimenpiteitä tai lääkityksen muutosta viimeisen vuoden aikana, tai sydämen vajaatoiminnasta (NYHA-luokka III tai IV) aiheutunut sairaalahoito viimeisen vuoden aikana. Nämä potilaat jätettiin kliinisten tutkimusten ulkopuolelle, ja antikolinerginen vaikutusmekanismi voi vaikuttaa näihin sairauksiin.

Tiotropiumbromidin pitoisuus plasmassa kasvaa, jos potilaan munuaistoiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 50$  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. kohta 5.2).

Potilaita tulee kehottaa välttämään lääkejauheen joutumista silmiin. Heille on kerrottava, että se voi laukaista ahdaskulmaglaukooman tai pahentaa sitä tai aiheuttaa kipua tai epämiellyttäviä tuntemuksia silmissä, 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).

#### Apuaineet

Tiotropium Stada sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Apuaine laktoosi saattaa sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

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

Vaikka yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, tiotropiumbromidiinhalatiojauhetta 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 keuhkohtaumataudin 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 hyvin vähän tietoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti merkityksellisillä annoksilla (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Tiotropium Stada -valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

## Imetys

Ei tiedetä, erittykö tiotropiumbromidi ihmisillä äidinmaitoon. Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tiotropiumbromidia erittyy maitoon vain pieniä määriä. Tästä huolimatta tiotropiumin käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen aine. Päätöksessä jatkaako/lopettaako imetys tai jatkaako/lopettaako tiotropiumin käyttö pitää ottaa huomioon imetyksen hyöty lapselle ja tiotropiumhoidon hyöty imettävälle äidille.

## Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn 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 Tiotropium Stada -valmisteen antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina.

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Alla luetelluille haittavaikutuksille annetut yleisyysluokitukset perustuvat vakioimattomiin haittatapahtumien esiintymistiheysiin (ts. tiotropiumin aiheuttamat tapahtumat), jotka havaittiin tiotropiumryhmässä (9 647 potilasta) 28 yhdistetyssä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa hoitoaika vaihteli neljästä viikosta neljään vuoteen.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. 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 esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä / MedDRA:n käyttämä termi</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>	
Yliherkkyys (mukaan luettuina välittömät reaktiot)	Harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i></b>	
Kuivuminen	Tuntematon
<b><i>Hermosto</i></b>	
Heitehuimaus	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen
Makuhäiriö	Melko harvinainen
Unettomuus	Harvinainen
<b><i>Silmät</i></b>	
Näön hämärtyminen	Melko harvinainen
Glaukooma	Harvinainen

<b>Elinjärjestelmä / MedDRA:n käyttämä termi</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Kohonnut silmän sisäinen paine	Harvinainen
<b><i>Sydän</i></b>	
Eteisvärinä	Melko harvinainen
Supraventrikulaarinen takykardia	Harvinainen
Takykardia	Harvinainen
Palpitaatio	Harvinainen
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>	
Nielutulehdus	Melko harvinainen
Dysfonia	Melko harvinainen
Yskä	Melko harvinainen
Bronkospasmi	Harvinainen
Nenäverenvuoto	Harvinainen
Kurkunpääntulehdus	Harvinainen
Sinuiitti	Harvinainen
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>	
Suun kuivuminen	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
<b><i>Iho ja ihonalainen kudus</i></b>	
Ihottuma	Melko harvinainen
Urtikaria	Harvinainen
Kutina	Harvinainen
Angioedeema	Harvinainen
Ihotulehdus, ihoaava	Tuntematon
Kuiva iho	Tuntematon
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></b>	
Nivelturvotus	Tuntematon
<b><i>Munuaiset ja virtsatie</i></b>	
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.

28 kliinisessä tutkimuksessa suun kuivuminen johti 18 potilaan hoidon keskeyttämiseen 9 647 potilaan tiotropiumryhmässä (0,2 %).

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

#### Muut erityisryhmät

Iän myötä antikolinergisten vaikutusten esiintyminen saattaa kasvaa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

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. Keuhkohtaumatautia 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 kapselien tahaton nauttiminen suun kautta aiheuttaisi myrkytyksen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen spesifinen muskariinireseptoriaantagonisti, jollaisia kliinisessä lääketieteessä nimitetään usein antikolinergeiksi. Tiotropiumbromidi estää parasympaattisesta hermonpääteestä 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, sillä 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  $M_2$ -reseptoreista tapahtuu nopeammin kuin  $M_3$ -reseptoreista, mikä ilmeni funktionaalisissa *in vitro* -tutkimuksissa kineettisen reseptorialatyypin selektiivisyytenä siten, että  $M_3$ :een kohdistuva selektiivisyys oli  $M_2$ :een kohdistuvaa selektiivisyyttä suurempi. Lääkkeen vaikutuksen suuri voimakkuus ja hidas dissosiaatio reseptoreista ilmeni vastaavasti kliinisesti merkittävänä ja pitkäkestoisena bronkodilataationa keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla.

#### *Sydämen elektrofysiologia*



Elektrofysiologia: Tiotropium 18 mikrog ja 54 mikrog annoksilla (ts. 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 2 663 potilasta (joista 1 308 sai tiotropiumia). Yhden vuoden tutkimuksista kaksi oli lumekontrolloituja ja kahdessa käytettiin vaikuttavaa vertailuvalmistetta (ipratropiumia). Kaksi 6 kuukauden tutkimusta olivat molemmat salmeteroli- ja lumekontrolloituja. Tutkimuksissa mitattiin keuhkojen toimintaa ja terveysvaikutuksia hengenahdistuksen, pahenemisvaiheiden ja terveyteen liittyvän elämänlaadun osalta.

#### *Keuhkojen toiminta*

Tiotropium paransi kerran päivässä annettuna merkittävästi keuhkojen toimintaa (uloshengityksen sekuntikapasiteetti, FEV<sub>1</sub>, ja nopea vitaalikapasiteetti, FVC) 30 minuutin kuluessa ensimmäisen annoksen ottamisesta. Vaikutus kesti 24 tuntia. Farmakodynaaminen vakaa tila saavutettiin viikon kuluessa siten, että suurin osa bronkodilaatiosta havaittiin kolmanteen päivään mennessä. Potilaan päivittäisten mittausten perusteella tiotropium paransi aamulla ja illalla mitattuja PEF-arvoja (uloshengityksen huippuvirtausarvoja) merkittävästi. Tiotropiumin keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi koko vuoden mittaisen hoitojakson ajan, eikä viitteitä toleranssin kehittymisestä todettu.

105 keuhkohtaumapotilaalla tehty satunnaistettu, lumekontrolloitu kliininen tutkimus osoitti, että bronkodilaatio 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*

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

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

##### *Terveyteen liittyvä elämänlaatu*

Tiotropium paransi terveyteen liittyvää elämänlaatua, kun sitä mitattiin St. George's Respiratory kyselylomakkeen (SGRQ) kokonaistuloksella yhdeksän kuukautta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 492 potilasta. Tiotropiumilla hoidettujen potilaiden osuus, joka saavutti merkittävää parannusta SGRQ:n kokonaistuloksessa (ts. > 4 yksikköä) oli 10,9 % korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna (59,1 % tiotropiumryhmissä 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”, 3,91 yksikköä ”aktiivisuudelle” ja 3,61 yksikköä ”vaikutukselle päivittäiseen elämään”. Parannukset kaikissa näissä erillisissä osa-alueissa olivat tilastollisesti merkittäviä.

##### *COPD:n pahenemisvaiheet*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin 1 829:lle keskivaikeasta hyvin vaikeaan keuhkohtaumatauti (COPD) sairastavalle potilaalle, tiotropium vähensi tilastollisesti merkittävästi 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 tiotropium 18 mikrog (anto kerran päivässä) hoitoa salmeteroli 50 mikrog HFA-inhalaatiosumutteen (anto kaksi kertaa päivässä) hoidon tehoon keskivaikeiden ja vaikeiden pahenemisvaiheiden esiintyvyyteen 7 376 potilaalle, joilla oli keuhkohtaumatauti (COPD) ja pahenemisvaiheita edeltävänä vuonna.

**Taulukko 1: Yhteenveto taudin pahenemisvaiheen päätte tapahtumista**

Päätetapahtuma	Tiotropium 18 mikrog (inhalaatiojauhe) N=3 707	Salmeteroli 50 mikrog (inhalaatiosumute) N=3 669	Suhde (95 % CI)	p-arvo
Aika [päivinä] ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen <sup>1</sup>	187	145	0,83 (0,77–0,90)	< 0,001
Aika ensimmäisen vaikean (sairaalahoitaa vaativan) pahenemisvaiheen ilmaantumiseen <sup>2</sup>	-	-	0,72 (0,61–0,85)	< 0,001
Potilaat, joilla oli ≥ 1 pahenemisvaihetta, n (%) <sup>3</sup>	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85–0,95)	< 0,001
Potilaat, joilla oli ≥ 1 vaikeaa (sairaalahoitaa vaativaa) pahenemisvaihetta, n (%) <sup>3</sup>	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66–0,89)	< 0,001

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

<sup>2</sup> Tapahtumaan kulunut aika mitattiin käyttäen Coxin verrannollisten riskiteheyksien mallia, 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.

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

Salmeteroliin verrattuna aika ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen pidentyi tiotropiumhoidon aikana (187 päivää vs. 145 päivää), riski pieneni 17 %:lla (riskisuhde 0,83; 95 % luottamusväli [CI], 0,77–0,90; p<0,001). Tiotropium myös pidensi aikaa ensimmäisen vaikean (sairaalahoitaa 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 5 993 satunnaistettua potilasta (3 006 potilasta sai lumelääkettä ja 2 987 potilasta sai tiotropiumia), tiotropiumhoidosta johtuva FEV<sub>1</sub>-arvon parannus lumelääkkeeseen verrattuna pysyi muuttumattomana koko 4 vuoden ajan. Tässä tutkimuksessa tiotropiumryhmässä suurempi osuus potilaista käytti ≥ 45 kuukauden hoitonsa loppuun asti lumelääkeryhmään verrattuna (63,8 % vs. 55,4 %, p < 0,001). Vuosittainen FEV<sub>1</sub>-arvon heikkeneminen verrattuna lumelääkkeeseen oli samanlainen tiotropiumilla 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).

Tiotropiumhoito vähensi hengitysvajeen riskiä (haittavaikutusraporttien kautta kuvattuna) 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*

Inhalaatiojauheena ja inhalaationesteenä annostellun tiotropiumbromidin tehoa ja turvallisuutta vertailtiin pitkäkestoisessa, laajassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa havainnointiaika oli enintään kolme vuotta (5 694 potilasta sai tiotropiuminhalaatiojauhetta ja 5 711 potilasta sai tiotropiuminhalaationestettä). 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 tiotropiuminhalaatiojauheella ja tiotropiuminhalaationesteellä (riskisuhde (tiotropiuminhalaatiojauhe/tiotropiuminhalaationeste) 1,02; 95 % CI: 0,97–1,08). Ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen kuluneiden päivien mediaani oli tiotropiuminhalaatiojauheella 719 päivää ja tiotropiuminhalaationesteellä 756 päivää.

Tiotropiuminhalaatiojauheen keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi 120 viikon ajan ja oli samanlainen kuin tiotropiuminhalaationesteellä. Keskimääräinen ero FEV<sub>1</sub>-jäännösarvossa tiotropiuminhalaatiojauheen ja tiotropiuminhalaationesteen välillä oli 0,010 l (95 % CI: -0,018–0,038 l).

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä TIOSPIR-tutkimuksessa vertailtiin tiotropiuminhalaationestettä ja tiotropiuminhalaatiojauhetta. Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus sisältäen elossaolon seurannan oli samanlainen tutkimuksen aikana tiotropiuminhalaatiojauheen ja tiotropiuminhalaationesteen välillä (riskisuhde (tiotropiuminhalaatiojauhe/tiotropiuminhalaationeste) 1,04, 95 % CI: 0,91–1,19).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset tiotropiumia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä keuhkohtaumataudin ja kystisen fibroosin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Yleistä

Tiotropiumbromidi on ei-kiraalinen kvaternaarinen ammoniumyhdiste, ja se liukenee veteen vähäisessä määrin. Tiotropiumbromidi annetaan jauheinhalaationa. Kun lääke inhaloidaan, suurin osa annoksesta päättyy yleensä maha-suolikanavaan, ja pienempi osuus kohde-elimeen eli keuhkoihin. Suuri osa alla esitetystä farmakokineettisistä tuloksista on saatu käyttäen suositteluja hoitoannoksia korkeampia annoksia.

### 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. Tiotropiumoraaliliuosten absoluuttinen hyötyosuus on 2–3 %. Suurimmat tiotropiumpitoisuudet plasmassa havaittiin 5–7 minuuttia inhaloinnin jälkeen.

Vakaassa tilassa tiotropiumin huippupitoisuus plasmassa keuhkohtaumatautipotilla oli 12,9 pikog/ml ja pitoisuus pieneni nopeasti monitilamallin mukaisesti. Vakaan tilan matalan plasmapitoisuus oli 1,71 pikog/ml. Systeeminen altistus tiotropiumille oli samanlaista jauhelaitteen kautta inhaloituna kuin nesteinhalaattorin kautta inhaloituna.

### Jakautuminen

Tiotropium sitoutuu plasman proteiineihin 72 %:sesti 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.

### Biotransformaatio

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

Maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsyymaattista metaboliatieta voidaan estää CYP2D6 (ja 3A4) -estäjillä, kinidiinillä, ketokonatsolilla ja gestodeenillä. Täten CYP2D6 ja 3A4 osallistuvat siihen tiotropiumin metaboliareittiin, joka on vastuussa pienemmästä osasta annoksen eliminaatiota. Tiotropium 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.

### Erityisryhmät

*Iäkkäät potilaat:* Kuten kaikista pääasiassa munuaisten kautta poistuvista lääkkeistä voidaan odottaa, korkeaan ikään liittyi tiotropiumin munuaispuhdistuman hidastumista (365 ml/min alle 65-vuotiaalla keuhkohtaumatautipotilailla ja 271 ml/min 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla). Tämä ei johtanut vastaavaan kasvuun  $AUC_{0-6,ss}$ - tai  $C_{max,ss}$ -arvoissa.

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

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

*Maksan vajaatoimintapotilaat:* Maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan oleellisesti tiotropiumin farmakokinetiikkaan. Tiotropium poistuu pääasiassa munuaisten kautta (74 % nuorilla terveillä

vapaaehtoisilla) ja muuttamalla yksinkertaisen ei-entsymaattisen 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.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikalla ja farmakodynamiikalla ei ole suoria vaikutuksia toisiinsa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Monet farmakologista turvallisuutta, toistetun annon toksisuutta sekä lisääntyvyydestä 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 virtsakiviä virtsarakossa.

Raskaudelle, alkion ja sikiön kehitykselle, synnytykselle tai synnytyksen jälkeiselle kehitykselle vahingollisia vaikutuksia voitiin todeta vain annoksista, jotka olivat emolle toksisia. Tiotropium ei ollut teratogeeninen rotille tai kaneille. Rotilla tehdyssä yleisessä lisääntymis- ja fertiilitutkimuksessa 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**

#### Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti (voi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja)

#### Kapselin kuori:

Liivate (E441)

Puhdisvettu vesi

Makrogoli 4000 (E1521)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Briljanttisininen (E133)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Hävitä inhalaattori 90 päivän kuluttua ensimmäisestä käytöstä.

Kapseli pitää käyttää heti läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Kuumasaumattu alumiini-/alumiini -läpipainopakkaus, jossa 5 tai 10 kapselia.

Vertical-Haler -laite kerta-annosinhalaattori, joka on valmistettu akryylinitriili-butadieeni-styreeni (ABS) muovimateriaalista ja ruostumattomasta teräksestä. Materiaalit, jotka ovat suorassa kosketuksessa valmisteen kanssa inhalaatiohetkellä, ovat: ruostumaton teräs 304 (kapselin lävistävä neula), akryylinitriili-butadieeni-styreeni-ABS (muodostaa suukappaleen, jonka läpi lääke kulkee, ja kapselikammion).

Pakkaus koot:

- Pahvikotelo, jossa on Vertical-Haler -laite ja 10 kapselia
- Pahvikotelo, jossa on Vertical-Haler -laite ja 15 kapselia
- Pahvikotelo, jossa on Vertical-Haler -laite ja 30 kapselia
- Pahvikotelo, jossa on Vertical-Haler -laite ja 60 kapselia
- Pahvikotelo, jossa on Vertical-Haler -laite ja 90 kapselia
- Sairaalapakkaus: Pahvikotelo, jossa on Vertical-Haler -laite ja 5x30 kapselia (monipakkaus)
  
- Pahvikotelo, jossa on kaksi Vertical-Haler -laitetta ja 60 kapselia
- Pahvikotelo, jossa on kolme Vertical-Haler -laitetta ja 90 kapselia
  
- Sairaalapakkaus: Pahvikotelo, jossa on 5x60 kapselia (monipakkaus)
- Pahvikotelo, jossa on 30 kapselia
- Pahvikotelo, jossa on 60 kapselia
- Pahvikotelo, jossa on 90 kapselia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

40463

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.6.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tiotropium STADA 18 mikrogram, inhalationspulver, hård kapsel

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 22,5 mikrogram tiotropiumbromidmonohydrat motsvarande 18 mikrogram tiotropium.

Den levererade dosen (dosen som lämnar munstycket på inhalatorn Vertical-Haler) är 10 mikrogram tiotropium.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 5,204 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, hård kapsel.

Ogenomskinlig, grön kapsel med en storlek på 16 mm x 5,8 mm innehållande inhalationspulvret.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tiotropium Stada är en bronkdilaterare för underhållsbehandling för lindring av symptom hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Den rekommenderade doseringen av tiotropiumbromid är inhalation av innehållet i en kapsel en gång per dygn via inhalatorn Vertical-Haler vid ungefär samma tidpunkt. **Du måste andas in 2 gånger från samma kapsel.**

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas.

Tiotropium Stada ska endast inhaleras via inhalatorn Vertical-Haler.

##### Speciella patientgrupper:

##### Äldre

Äldre patienter kan använda tiotropium i rekommenderad dos.

##### Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion kan använda tiotropium i rekommenderad dos. För patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance  $\leq 50$  ml/min), se avsnitt 4.4 samt avsnitt 5.2.



### Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion kan använda tiotropium i rekommenderad dos (se avsnitt 5.2).

### Pediatrik population

#### *KOL*

Det finns ingen relevant användning för en pediatrik population (under 18 år) för indikationen enligt avsnitt 4.1.

#### *Cystisk fibros*

Säkerhet och effekt för Tiotropium Stada hos barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### **Administreringsätt:**

Endast för inhalation.

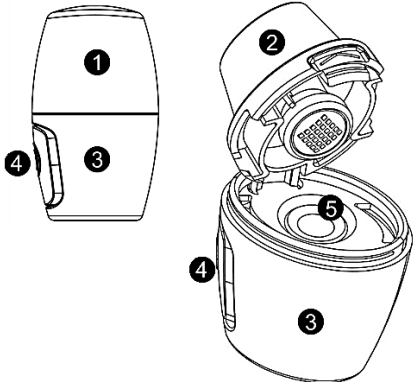
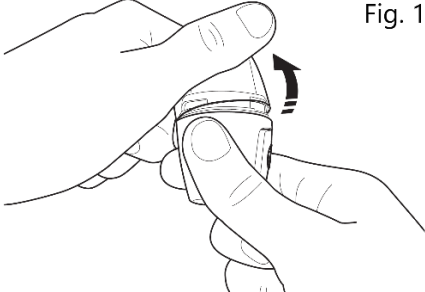
Kapslen får inte sväljas.

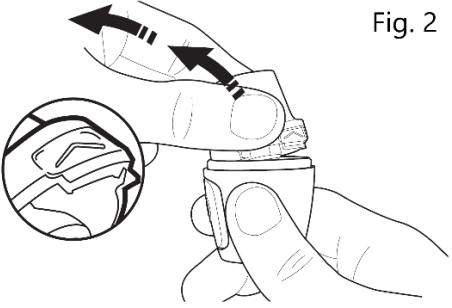
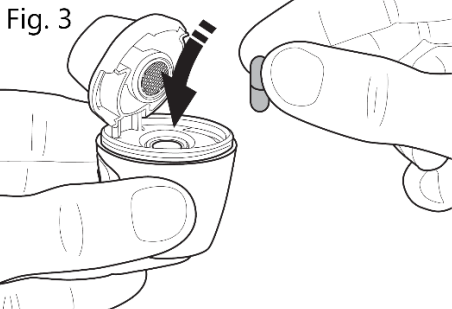
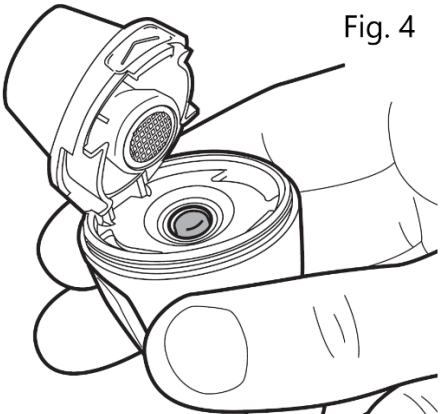
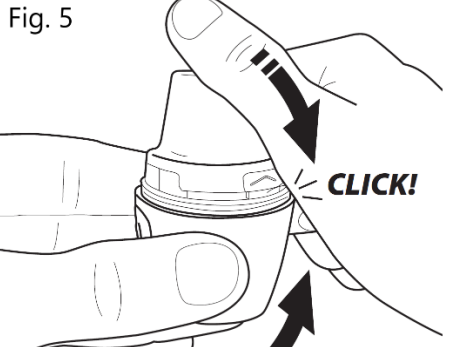
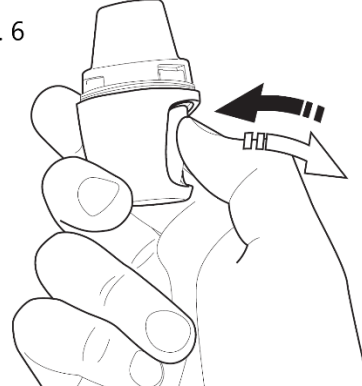
Kapseln ska tas ut blistret omedelbart innan inhalatorn används!


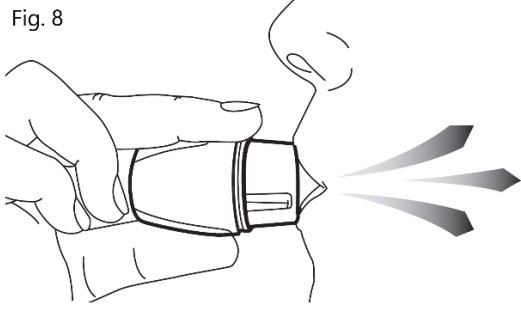
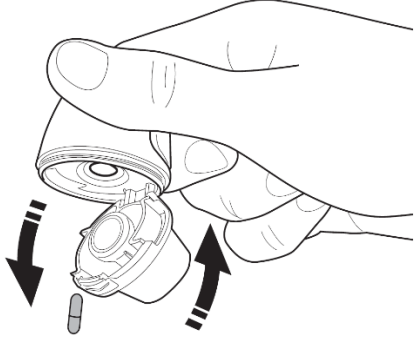
För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet ska patienten tränas, av läkaren eller annan sjukvårdspersonal, i hur inhalatorn används.

### Instruktioner för hantering och användning:

Patienten måste rådas att noggrant följa läkarens instruktioner för användning av Tiotropium Stada. Vertical-Haler är speciellt utformad för Tiotropium Stada. Det får inte användas för att ta något annat läkemedel. Vertical-Haler kan användas för att ta läkemedlet i upp till 90 dagar.

	<p><b>Vertical-Haler - förklaring av olika delar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1 Skyddslock</li><li>2 Munstycke</li><li>3 Underdel</li><li>4 Tryckknapp</li><li>5 Kapselkammare</li></ul>
 <p>Fig. 1</p>	<p><b>1. Ta bort skyddslocket</b> Håll Vertical-Haler inhalatorn och lyft locket uppåt från underdelen för att exponera munstycket som visas (Fig. 1).</p>

 <p>Fig. 2</p>	<p><b>2. Öppna</b> För att öppna Vertical-Haler inhalatorn, håll ett fast grepp om underdelen. Tryck på området markerad med "^" (som visas på den förstoraade bilden) med fingerspetsen. Öppna inhalatorn genom att dra munstycket uppåt från underdelen enligt bilden (Fig. 2).</p>
 <p>Fig. 3</p>	<p><b>3. Sätta in kapseln</b> Håll den öppnade Vertical-Haler inhalatorn med skyddslocket uppåt. Placera kapseln i kammaren i inhalatorns underdel (fig. 3). <u>Observera:</u> Kapseln ska tas ur blisterförpackningen omedelbart före inhalatorn används.</p>
 <p>Fig. 4</p>	<p>Se till att kapseln är korrekt isatt (fig. 4).</p>
 <p>Fig. 5</p>	<p><b>4. Stäng munstycket</b> Stäng munstycket bestämt mot underdelen tills du hör ett "klick" (Fig. 5).</p>
 <p>Fig. 6</p>	<p><b>5. Punktera kapseln</b> Håll Vertical-Haler inhalatorn med munstycket uppåt. Tryck med ett bestämt tryck in knappen en gång tills den är helt dold (fig. 6). Släpp knappen åter. Därigenom gör du hål i kapseln så att läkemedlet frigörs vid inandning. <b>Observera: Om du behöver upprepa steg 5, öppna kapselkammaren (fig. 2) för att se till att kapseln är korrekt isatt (fig. 4).</b></p>

<p>Fig. 7</p> 	<p><b>6. Förbered dig för användning</b> Håll Vertical-Haler bort från munnen och andas ut för att tömma lungorna på luft. (Fig. 7) <b>Andas inte ut genom din Vertical-Haler.</b></p>
<p>Fig. 8</p> 	<p><b>7. Inandning</b> Håll ditt nästa andetag med huvudet i upprätt läge, Slut läpparna tätt runt munstycket. Andas in tillräckligt långsamt och djupt (fig. 8). Du kommer att höra ett vibrerande ljud av kapseln som roterar inuti kapselkammaren för att sprida läkemedlet. Andas in tills lungorna är fulla; håll sedan andan så länge det känns bekvämt och ta samtidigt bort Vertical-Haler från munnen. Återgå till normal andning. <b>Upprepa steg 6 och 7 en gång till. Du måste andas in 2 gånger från samma kapsel.</b></p>
	<p><b>Observera:</b> <b>När du håller inhalatorn under inhalation, se till att inte blockera luftvägarna på sidorna av munstycket. Detta kan hindra luften att flöda inuti inhalatorn, vilket minskar kapselns rörelser och läkemedelsspridningen. Tryck inte ner munstycket under inandning. Detta kan blockera kapselns rörelse.</b></p>
	<p><b>Rengöring av din Vertical-Haler</b> Öppna munstycket efter användning. Håll inhalatorn nedåt för att hälla ut kapseln från kapselkammaren. Rengör munstycket och kapselkammaren med en ren, torr trasa. Alternativt kan en mjuk, ren borste användas för att ta bort pulverrester inuti kapselkammaren. Stäng munstycket och sätt på locket. Detta kommer att hålla pulverinhalatorn ren och torr. Vid behov kan utsidan av munstycket rengöras med en fuktig trasa.</p>

Kapslarna innehåller endast en liten mängd pulver och är därför endast delvis fyllda.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot atropin eller dess derivat, t.ex. ipratropium eller oxitropium.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Tiotropium är en bronkdilaterare för underhållsbehandling en gång per dygn. Det ska inte användas för inledande behandling vid akuta attacker av bronkospasm, t ex som vid behovsbehandling.

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan möjligen uppträda efter tillförelse av tiotropiumbromid inhalationspulver.

Som med andra läkemedel med antikolinerg aktivitet ska tiotropiumbromid användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blåshalsförträngning (se avsnitt 4.8).

Inhalationsläkemedel kan orsaka inhalationsutlöst bronkospasm.

Insättning av tiotropium ska ske med försiktighet till patienter som haft hjärtinfarkt under det senaste halvåret; någon form av instabil eller livshotande hjärtarytmi eller hjärtarytmi som krävt intervention eller förändring av läkemedelsbehandlingen det senaste året; sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV) under det senaste året. Dessa patienter exkluderas från de kliniska prövningarna och dessa tillstånd kan påverkas av den antikolinerga verkningsmekanismen.

Eftersom plasmakoncentrationen ökar med minskad njurfunktion hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance  $\leq 50$  ml/min) ska tiotropium användas endast om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken. Det finns ingen erfarenhet av långtidsbehandling av patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Patienterna ska uppmärksammas på att de ska undvika att få pulver i ögonen. De ska informeras om att detta kan utlösa eller förvärra trångvinkelglaukom, framkalla smärta eller obehag i ögonen; övergående dimsyn, halo- eller färgfenomen tillsammans med röda ögon beroende på svullnad i konjunktiva och ödem i kornea. Patienterna ska avbryta behandlingen med tiotropiumbromid och kontakta läkare omedelbart om en kombination av några av dessa ögonsymtom uppträder.

Muntorrhet till följd av antikolinergika kan vid långtidsbehandling öka risken för karies.

Tiotropiumbromid ska inte användas oftare än en gång per dygn (se avsnitt 4.9).

#### Hjälpämnen

Tiotropium Stada innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Hjälpämnet laktosmonohydrat kan innehålla små mängder av mjölkprotein som kan orsaka allergiska reaktioner.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Någon formell interaktionsstudie har inte genomförts. Tiotropiumbromid inhalationspulver har dock använts tillsammans med andra läkemedel utan kliniska tecken på interaktioner. De läkemedel som använts är beta-agonister, metylxantiner, orala och inhalerade steroider; dvs läkemedel som ofta används vid behandling av KOL.

Samtidig användning av långverkande beta-agonister (LABA) eller inhalerade kortikosteroider har inte setts påverka exponeringen av tiotropium.

Samtidig tillförsel av tiotropiumbromid och andra antikolinerga läkemedel har inte undersökts och rekommenderas därför inte.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns mycket begränsade data från användning av tiotropium hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet vid kliniskt relevanta doser (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör Tiotropium Stada helst inte användas under graviditet.

#### Amning

Det är okänt om tiotropiumbromid utsöndras i bröstmjolk. Trots att studier på gnagare har visat att utsöndringen av tiotropiumbromid i bröstmjolk är begränsad, rekommenderas inte användning av tiotropium i samband med amning. Tiotropiumbromid är en långverkande substans. Ett beslut att antingen fortsätta/avbryta amningen eller att fortsätta/avbryta behandlingen med tiotropium skall tas med hänsyn till barnets behov av bröstmjolk och moderns behov av behandling med tiotropium.

#### Fertilitet

Kliniska data avseende fertilitet saknas för tiotropium. Pre-kliniska studier med tiotropium visade inte några tecken på negativ påverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts beträffande förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förekomst av yrsel, dimsyn och huvudvärk kan inverka på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av biverkningsprofilen

Många av biverkningarna kan hänföras till de antikolinerga egenskaperna hos Tiotropium Stada.

##### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvensen av biverkningar som anges nedan baseras på incidens av biverkningar (dvs händelser som ansetts orsakade av tiotropium), som observerades i tiotropium-gruppen (9 647 patienter) i 28 poolade placebo-kontrollerade, kliniska studier med behandlingsperioder från 4 veckor upp till fyra år.

Biverkningar är listade efter organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organklass/MedDRA ”Preferred Term”</b>	<b>Frekvens</b>
<b><i>Immunsystemet</i></b>	
Överkänslighet (inkl. omedelbara reaktioner)	Sällsynta
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
<b><i>Metabolism och nutrition</i></b>	
Dehydrering	Ingen känd frekvens
<b><i>Centrala och perifera nervsystemet</i></b>	
Yrsel	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga
Smakförändring	Mindre vanliga
Sömlöshet	Sällsynta
<b><i>Ögon</i></b>	
Dimsyn	Mindre vanliga
Glaukom	Sällsynta
Ökat intraokulärt tryck	Sällsynta
<b><i>Hjärtat</i></b>	
Förmaksflimmer	Mindre vanliga
Supraventrikulär takykardi	Sällsynta
Takykardi	Sällsynta
Palpitationer	Sällsynta
<b><i>Andningsvägar, bröstorg, mediastinum</i></b>	
Faryngit	Mindre vanliga
Dysfoni	Mindre vanliga
Hosta	Mindre vanliga
Bronkospasm	Sällsynta
Näsblödning	Sällsynta

<b>Organklass/MedDRA ”Preferred Term”</b>	<b>Frekvens</b>
Laryngit	Sällsynta
Sinuit	Sällsynta
<b><i>Magtarmkanalen</i></b>	
Muntorrhet	Vanliga
Gastroesofagal refluxsjukdom	Mindre vanliga
Förstoppning	Mindre vanliga
Oral candidainfektion	Mindre vanliga
Tarmobstruktion inkl. paralytisk ileus	Sällsynta
Gingivit	Sällsynta
Flossit	Sällsynta
Svårigheter att svälja	Sällsynta
Stomatit	Sällsynta
Illamående	Sällsynta
Dental karies	Ingen känd frekvens
<b><i>Hud och subkutan vävnad</i></b>	
Hudutslag	Mindre vanliga
Urtikaria	Sällsynta
Klåda	Sällsynta
Angioödem	Sällsynta
Hudinfektion, hudulcerationer	Ingen känd frekvens
Torr hud	Ingen känd frekvens
<b><i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i></b>	
Ledsvullnad	Ingen känd frekvens
<b><i>Njurar och urinvägar</i></b>	
Svårighet att tömma urinblåsan	Mindre vanliga
Urinretention	Mindre vanliga
Urinvägsinfektion	Sällsynta

#### Beskrivning av vissa biverkningar

I kontrollerade kliniska studier var de vanligaste biverkningarna antikolinerga biverkningar som muntorrhet, som förekom hos ca 4 % av patienterna.

I de 28 kliniska studierna medförde muntorrhet att behandlingen avbröts hos 18 av de 9 647 patienter som behandlades med tiotropium (0,2 %).

Allvarliga biverkningar förenliga med antikolinerga effekter, inkluderar glaukom, förstoppning och tarmobstruktion inklusive paralytisk ileus liksom urinretention.

#### Övriga speciella patientgrupper

En ökad antikolinergisk effekt kan förekomma med ökande ålder.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Höga doser tiotropium kan leda till antikolinerga symtom.

Det förekom dock inga systemiska antikolinerga biverkningar efter en engångsdos av 340 mikrogram tiotropiumbromid via inhalation till friska försökspersoner. Dessutom fann man inga relevanta biverkningar, frånsett muntorrhet, vid 7 dagars tillförsel av upp till 170 mikrogram tiotropiumbromid till friska försökspersoner. I en studie med upprepad dosering till KOL-patienter med maximalt 43 mikrogram tiotropiumbromid/dygn under 4 veckor, uppträdde inga signifikanta biverkningar.

Akut intoxication genom oavsiktligt oralt intag av tiotropiumbromid kapslar kan inte förväntas, pga. låg oral biotillgänglighet.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer, antikolinergika. ATC-kod: R03B B04

#### Verkningsmekanism

Tiotropium är en långverkande, specifik muskarin-receptor-antagonist, som i klinisk praxis oftast kallas antikolinergikum. Genom bindning till de muskarina receptorerna i bronkernas glatta muskulatur, hämmar tiotropium den kolinerga (bronkkonstriktiva) effekten av acetylkolin, som frisätts från de parasympatiska nervändarna. Den har liknande affinitet till subtyperna av muskarina receptorer  $M_1$  till  $M_5$ . I luftvägarna hämmar tiotropium kompetitivt och reversibelt  $M_3$ -receptorn, vilket leder till relaxering. Effekten var dosberoende och varade mer än 24 timmar. Den långa effektdurationen beror troligen på den mycket långsamma frisättningen från  $M_3$ -receptorn, som leder till en signifikant längre dissociationshalveringstid än den man sett med ipratropium. Som ett N-kvartärt antikolinergikum är tiotropium lokalt (bronk) selektivt vid tillförsel via inhalation, med en acceptabel terapeutisk bredd innan det ger upphov till systemiska antikolinerga effekter.

#### Farmakodynamisk effekt

Den bronkdilaterande effekten är primärt en lokal effekt i luftvägarna, inte en systemisk effekt. Dissociationen från  $M_2$ -receptorn är snabbare än från  $M_3$ , vilket i *in vitro* studier åstadkommer (kinetiskt kontrollerad) receptor subtyp-selektivitet för  $M_3$  över  $M_2$ . Den kraftiga effekten och långsamma receptordissociationen motsvarar kliniskt den signifikanta och långverkande bronkdilatationen hos patienter med KOL.

#### *Kardiell elektrofysiologi*

Elektrofysiologi: I en särskild QT-studie på 53 friska frivilliga personer gav 18 mikrogram och 54 mikrogram tiotropium (dvs tre gånger den terapeutiska dosen) under 12 dagar ingen förlängning av QT-intervallet på EKG.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska prövningsprogrammet innehöll fyra ett-årsstudier och två sex-månadersstudier, alla randomiserade och dubbel-blinda, som totalt inkluderade 2663 patienter (1308 fick tiotropium). De studier som pågick ett år utgjordes av två placebokontrollerade studier och två studier med en aktiv kontroll (ipratropium). I de två sex-månadersstudierna användes både salmeterol och placebo som jämförelse. Man studerade lungfunktion och hälsorelaterade parametrar som dyspné, exacerbationer och hälsorelaterad livskvalitet.

#### *Lungfunktion*

Tiotropium tillfört en gång per dygn förbättrade lungfunktionen signifikant (forcerad expiratorisk volym under första sekunden,  $FEV_1$  och forcerad vitalkapacitet, FVC) inom 30 minuter efter första dosen och effekten bibehölls under 24 timmar. Farmakodynamiskt steady state uppnåddes inom en vecka med maximal bronkdilatation från dag 3. Tiotropium förbättrade signifikant PEFr (Peak Expiratory Flow Rate) morgon och kväll vid patientens dagliga mätningar. Den bronkdilaterande

effekten av tiotropium bibehölls under en ettårig behandlingsperiod utan några tecken på toleransutveckling.

En randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie av 105 KOL-patienter visade att bronkdilatationen bibehölls under dosintervallet 24 timmar, jämfört med placebo, oberoende av om läkemedlet administrerades på morgonen eller kvällen.

#### Kliniska studier (upp till 12 månader)

##### *Dyspné, ansträngningstolerans*

Tiotropium förbättrade signifikant dyspnén hos patienter, utvärderat enligt Transition Dyspnoea Index. Förbättringen bibehölls under behandlingstiden.

Betydelsen av minskad dyspné vid ansträngning undersöktes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med 433 patienter med medelsvår till svår KOL. I dessa studier gav 6 veckors behandling med tiotropium signifikant förbättring av symtombegränsande belastningstid vid cykelergometri vid 75 % av maximal arbetskapacitet med 19,7 % (Studie A) respektive 28,3 % (Studie B) jämfört med placebo.

##### *Hälsorelaterad livskvalitet*

I en 9-månaders randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 492 patienter förbättrade tiotropium den hälsorelaterade livskvaliteten, bestämd som totalpoäng av St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Andelen patienter som behandlades med tiotropium som erhöll en betydelsefull förbättring i SGRQ totalpoäng (dvs >4 enheter) var 10,9% högre jämfört med placebo (59,1% i tiotropium-gruppen jämfört med 48,2% i placebogruppen (p=0,029)). Medelvärdet för skillnaden mellan grupperna var 4,19 enheter (p=0,001; konfidensintervall:1,69-6,68). Förbättringen av SGRQ undergrupper var 8,19 enheter för "symtom", 3,91 enheter för "aktivitet" och 3,61 enheter för "påverkan på dagligt liv". Förbättringen av dessa separata undergrupper var statistiskt signifikant.

##### *KOL-exacerbationer*

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 1 829 patienter med måttlig till mycket svår KOL ledde tiotropium till statistiskt signifikant minskning av andelen patienter som fick exacerbationer av KOL (från 32,2% till 27,8%) samt statistiskt signifikant färre exacerbationer, en minskning med 19% (från 1,05 till 0,85 fall per exponerat patientår). Dessutom var andelen patienter inlagda på sjukhus pga exacerbationer av KOL, 7,0% i tiotropiumgruppen och 9,5% i placebogruppen (p=0,056). Antalet sjukhusinläggningar pga KOL minskade med 30% (från 0,25 till 0,18 fall per exponerat patientår).

En randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy-studie på ett år med parallella grupper jämförde effekten av behandlingen med tiotropium 18 mikrogram en gång dagligen med salmeterol inhalationsspray 50 mikrogram två gånger dagligen på incidensen av medelsvåra till svåra exacerbationer hos 7 376 patienter med KOL med exacerbationer i anamnesen föregående år.

**Tabell 1: Sammanfattning av effektmått vid exacerbationer**

Effektmått	Tiotropium 18 mikrogram (inhalationspulver) N=3 707	Salmeterol 50 mikrogram (inhalationsspray) N=3 669	Kvot (95% KI)	p-värde
Tid [dagar] till första exacerbation <sup>1</sup>	187	145	0,83 (0,77-0,90)	<0,001
Tid till första svåra (kräver sjukhusvård) exacerbation <sup>2</sup>	-	-	0,72 (0,61-0,85)	<0,001
Patienter med ≥1 exacerbation, n (%) <sup>3</sup>	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	<0,001
Patienter med ≥1 svår (kräver	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001



sjukhusvård) exacerbation, n (%) <sup>3</sup>				
--	--	--	--	--

<sup>1</sup> Tid [dagar] avser första kvartilen patienter. Tid till händelseanalys gjordes med hjälp av Cox proportionella riskmodell med centra (poolade) och behandling som kovariater. Kvoten avser riskkvot.

<sup>2</sup> Tid till händelseanalys gjordes med hjälp av Cox's proportionella riskmodell med centra (poolade) och behandling som kovariabler. Kvoten avser riskkvot. Tid [dagar] för första kvartilen patienter kunde inte beräknas då andelen patienter med svåra exacerbationer var för låg.

<sup>3</sup> Antal patienter med händelser analyserades med hjälp av Cochran-Mantel-Haenszels test stratifierat per centra (poolad). Kvoten avser riskkvot.

Jämfört med salmeterol ökade tiotropium tid till första exacerbation (187 dagar jämfört med 145 dagar) med en 17%-ig reduktion av risken (riskkvot 0,83, 95 % konfidensintervall (KI) 0,77 - 0,90,  $p < 0,001$ ). Tiotropium ökade också tiden till första svåra (kräver sjukhusvård) exacerbation (riskkvot 0,72, 95% KI 0,61 - 0,85,  $p < 0,001$ ).

#### Långtidsstudier (över 1 år, upp till 4 år)

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie med 5 993 randomiserade patienter (3 006 i placebogruppen och 2 987 i tiotropium-gruppen) som behandlades under 4 år bibehölls förbättringen i FEV<sub>1</sub> vid behandling med tiotropium jämfört med placebo, konstant under 4 års behandling. En större andel av patienterna i tiotropium-gruppen fullföljde  $\geq 45$  månaders behandling än i placebogruppen (63,8% respektive 55,4%,  $p < 0,001$ ). Den årliga försämringen av FEV<sub>1</sub> jämfört med placebo var likartad mellan tiotropium och placebo. Under pågående behandling reducerades risken för dödsfall med 16%. Incidensen av dödsfall var 4,79 per 100 patientår i placebogruppen jämfört med 4,10 per 100 patientår i tiotropium-gruppen (riskkvot tiotropium/placebo = 0,84, 95% konfidensintervall = 0,73; 0,97). Behandling med tiotropium reducerade risken för respiratorisk svikt (noterat via biverkningsrapporter) med 19% (2,09 respektive 1,68 fall per 100 patientår, relativ risk tiotropium/placebo = 0,81, 95% konfidensintervall = 0,65; 0,999).

#### *Tiotropium-aktiv kontrollstudie*

En storskalig randomiserad, dubbelblind långtidsstudie med aktiv kontroll, med en observationstid på upp till 3 år har genomförts för att jämföra effekt och säkerhet hos tiotropium inhalationspulver och tiotropium inhalationslösning (5 694 patienter fick tiotropium inhalationspulver; 5 711 patienter fick tiotropium inhalationslösning). De primära effektvariablerna var tid till första KOL-exacerbation, mortalitet oavsett orsak och i en undergrupp (906 patienter) dal-FEV<sub>1</sub> (före dos).

Tid till första KOL-exacerbation var numeriskt likvärdig under studien med tiotropium inhalationspulver och tiotropium, inhalationsvätska, inhalator (riskkvot tiotropium inhalationspulver/tiotropium, inhalationsvätska, inhalator) 1,02 med 95 % KI på 0,97 till 1,08). Medianen för antal dagar till första KOL-exacerbation var 719 dagar för tiotropium inhalationspulver och 756 dagar för tiotropium, inhalationsvätska, inhalator.

Den bronkdilaterande effekten för tiotropium inhalationspulver bibehölls under 120 veckor, och var liknande den för tiotropium, inhalationsvätska, inhalator. Den genomsnittliga skillnaden av dal-FEV<sub>1</sub> för tiotropium inhalationspulver jämfört med tiotropium, inhalationsvätska, inhalator var 0,010 liter (95 % KI -0,018 till 0,038 liter).

I en studie efter marknadsintroduktion, TIOSPIR-studien, där tiotropium, inhalationsvätska, inhalator jämfördes mot tiotropium inhalationspulver, var riskkvoten för mortalitet av alla orsaker (inklusive uppföljning av vital status) lika (riskkvot (tiotropium inhalationspulver/tiotropium, inhalationsvätska, inhalator) 1,04 med 95% KI på 0,91-1,19).

#### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller tiotropium, för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL och cystisk fibros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Allmän introduktion

Tiotropium är en icke-kiral kvartär ammoniumförening som har begränsad löslighet i vatten. Tiotropium administreras som inhalationspulver. Vid inhalation deponeras huvuddelen av den tillförda dosen i mag-tarmkanalen och en mindre del i målorganet, lungan. Många av de farmakokinetiska uppgifter som beskrivs nedan har framkommit vid högre dosering än den som rekommenderas för behandling.

### Allmän beskrivning av den aktiva substansen efter tillförelse av läkemedlet

#### Absorption

Efter inhalation av inhalationspulver hos unga friska försökspersoner uppvisade tiotropium en biotillgänglighet av 19,5 %, vilket tyder på att den fraktion som når lungorna är högregradigt biotillgänglig. Orala lösningar av tiotropium har en absolut biotillgänglighet på 2-3%. Maximal plasmakoncentration av tiotropium uppmättes 5-7 minuter efter inhalation.

Vid steady state var maximala plasmakoncentrationen av tiotropium hos KOL-patienter 12,9 pg/ml och minskade snabbt enligt flerkompartmentkinetik. Dalvärdeskoncentrationen vid steady state var 1,71 pg/ml. Systemisk exponering för tiotropium efter inhalation av tiotropium inhalationspulver liknade inhalation av tiotropium inhalationsvätska.

#### Distribution

Tiotropium har en plasmaproteinbindning på 72% och uppvisar en distributionsvolym på 32 liter/kg. Koncentrationen i lungan är inte känd, men administreringsvägen gör att man förväntar avsevärt högre koncentrationer i lungan. Studier på råttor har visat att tiotropium inte passerar blod-hjärn-barriären i någon större utsträckning.

#### Metabolism

Tiotropium metaboliseras i liten utsträckning. 74% av en intravenös dos utsöndras oförändrat i urin hos friska försökspersoner. Estern tiotropium klyvs på icke enzymatisk väg till alkohol (N-metylskopin) och syra (ditietylglukol-syra) som båda är inaktiva på muskarinreceptorer. *In vitro* studier i humana levermikrosomer och hepatocyter antyder att en mindre andel av läkemedlet (<20% av dosen efter intravenös tillförelse) metaboliseras genom cytokrom P450(CYP)-beroende oxidation med åtföljande glutation-konjugering till ett antal fas II-metaboliter.

*In vitro*-studier i levermikrosomer visar att dessa mindre viktiga enzymatiska metabolismvägar, kan hämmas av CYP2D6 (och 3A4)-hämmare, kinidin, ketokonazol och gestoden. Alltså spelar CYP2D6 och 3A4 en roll i den metabolismväg som leder till eliminering av en mindre del av dosen. Tiotropium hämmar inte CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i humana levermikrosomer, ens i koncentrationer högt över de terapeutiska.

#### Eliminering

Efter inhalation var den effektiva halveringstiden för tiotropium mellan 27-45 timmar hos KOL-patienter. Total clearance var 880 ml/min efter intravenös dosering till unga friska försökspersoner. Intravenöst administrerad tiotropium utsöndras huvudsakligen oförändrat via urinen (74%). Efter inhalation av inhalationspulver hos KOL-patienter vid steady state var urinutsöndringen 7 % (1,3 mikrogram) av oförändrad substans under 24 timmar. Återstoden var framför allt substans som ej absorberats utan eliminerades via faeces. Renalt clearance av tiotropium överskrider kreatininclearance, vilket tyder på aktiv sekretion i njurarna. Efter upprepad inhalation en gång dagligen till KOL-patienter uppnås farmakokinetiskt steady state dag 7 utan ytterligare ackumulering.

#### Linjäritet/ icke-linjäritet

Tiotropium uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska området oberoende av beredningsform.

## Speciella patientgrupper

*Äldre:* Liksom för alla läkemedel som främst utsöndras renalt, kan stigande ålder relateras till minskat renalt clearance för tiotropium (365 ml/min hos KOL-patienter yngre än 65 år till 271 ml/min hos KOL-patienter äldre  $\geq 65$  år). Detta medförde ingen motsvarande ökning av  $AUC_{0-6, ss}$  eller  $C_{max, ss}$ .

*Nedsatt njurfunktion:* Efter daglig inhalation av tiotropium till steady state hos KOLpatienter, gav lätt nedsättning av njurfunktionen ( $CL_{CR}$  50-80 ml/min) en något högre  $AUC_{0-6, ss}$  (mellan 1,8-30 % högre) och  $C_{max, ss}$ -värden som var jämförbara med patienter med normal njurfunktion ( $CL_{CR} >80$  ml/min). Hos KOL-patienter med måttlig till kraftigt nedsatt njurfunktion ( $CL_{CR} <50$  ml/min) ledde intravenös administrering av tiotropium till dubblad total exponering (82 % högre  $AUC_{0-4h}$  och 52% högre  $C_{max}$ ) jämfört med KOL-patienter med normal njurfunktion, vilket bekräftades av plasmakoncentrationer efter tillförsel av inhalationspulver.

*Nedsatt leverfunktion:* Leverinsufficiens förväntas inte ha någon relevant inverkan på farmakokinetiken för tiotropium. Tiotropium utsöndras främst genom renal eliminering (74% hos unga friska försökspersoner) och genom icke-enzymatisk esterhydrolytisk nedbrytning till farmakologiskt inaktiva produkter.

*Japanska KOL-patienter:* I en jämförelse mellan studier var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av tiotropium 10 minuter efter administrering vid steady state 20 till 70% högre hos japanska patienter jämfört med kaukasiska KOL-patienter efter inhalation av tiotropium, men ingen ökad mortalitet eller kardiell risk syntes för japanska patienter jämfört med kaukasier. Farmakokinetiska data för andra etniska grupper är otillräckliga.

*Pediatrik population:* Se avsnitt 4.2.

### Farmakokinetiskt / farmakodynamiskt förhållande

Det finns inget direkt samband mellan farmakokinetik och farmakodynamik.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Många effekter som observerades i konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitetsstudier med upprepad dosering och reproduktionsstudier kunde förklaras med de antikolinerga egenskaperna hos tiotropium. Typiska effekter hos djuren var minskat födointag, minskad ökning av kroppsvikten, torr mun och näsa, minskat tårflöde och salivutsöndring, mydriasis och takykardi. Andra relevanta effekter som observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering var en lindrig irritation i luftvägarna hos råtta och mus (rinit och förändringar i epitelet i näshålan och struphuvudet) samt prostatit med avseende på proteindeposition och stenbildning i urinblåsan hos råtta.

Skadliga effekter med hänsyn till graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling kunde endast visas vid doser som var toxiska för moderdjuren. Tiotropium hade inga teratogena effekter hos råtta eller kanin. I en allmän reproduktions- och fertilitetsstudie i råtta sågs inga negativa effekter på fertilitet eller parningsförmåga hos behandlade råttor eller deras avkomma, oavsett dos.

Förändringarna i luftvägarna (irritation) och urogenitala organ (prostatit) samt reproduktionstoxikologiska effekter observerades vid lokal eller systemisk tillförsel av mer än 5 gånger den terapeutiska dosen. Studier av genotoxicitet och karcinogen potential visade inga speciella risker för människor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kapselinnehåll:

Laktosmonohydrat (som kan innehålla små mängder mjölkprotein)

Kapselskal:

Gelatin (E441)

Renat vatten

Makrogol 4000 (E1521)

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Briljantblått (E133)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

2 år.

Kassera inhalatorn 90 dagar efter första användning.

Kapseln ska användas omedelbart efter öppnande av blistret.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Värmeförseglad aluminium-/aluminium-blister som innehåller 5 eller 10 kapslar.

Vertical-Haler är en endosinhalator tillverkad av plastmaterialet akrylnitril-butadien-styren (ABS) och rostfritt stål. Material som kommer i direkt kontakt med produkten vid tidpunkten för inandning är: rostfritt stål 304 (nålar som tränger igenom kapseln), akrylnitril-butadien-styren-ABS (bildar munstycket genom vilket läkemedlet strömmar och kapselkammaren).

Förpackningsstorlekar:

- Kartong innehållande Vertical-Haler inhalator och 10 kapslar
- Kartong innehållande Vertical-Haler inhalator och 15 kapslar
- Kartong innehållande Vertical-Haler inhalator och 30 kapslar
- Kartong innehållande Vertical-Haler inhalator och 60 kapslar
- Kartong innehållande Vertical-Haler inhalator och 90 kapslar
- Sjukhusförpackning: Kartong innehållande Vertical-Haler inhalator och 5x30 kapslar (multipelförpackning)
  
- Kartong innehållande två Vertical-Haler inhalatorer och 60 kapslar
- Kartong innehållande tre Vertical-Haler inhalatorer och 90 kapslar
  
- Sjukhusförpackning: Kartong innehållande 5x60 kapslar (multipelförpackning)
- Kartong innehållande 30 kapslar
- Kartong innehållande 60 kapslar
- Kartong innehållande 90 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

40463

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.6.2024