

## 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

#### Keuhkohtaumatauti

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

#### Astma

Spiriva Respimat -valmistetta käytetään keuhkoputkia laajentavana lisälääkkeenä ylläpito-hoidossa 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

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa. Lääkesäiliö voidaan asettaa vain uudelleenkäytettävään Respimat-sumuttimeen ja sitä voidaan käyttää vain uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen kanssa. Respimat-sumutin muodostaa inhaloitavan lääkesumun. Sumutin on tarkoitettu potilaan henkilökohtaiseen käyttöön ja sillä on tarkoitus annostella lääkesäiliöstä annoksia useita kertoja. Uudelleenkäytettävään Respimat-sumuttimeen on mahdollista vaihtaa lääkesäiliö ja sumutinta voidaan käyttää enintään 6 lääkesäiliön kanssa.

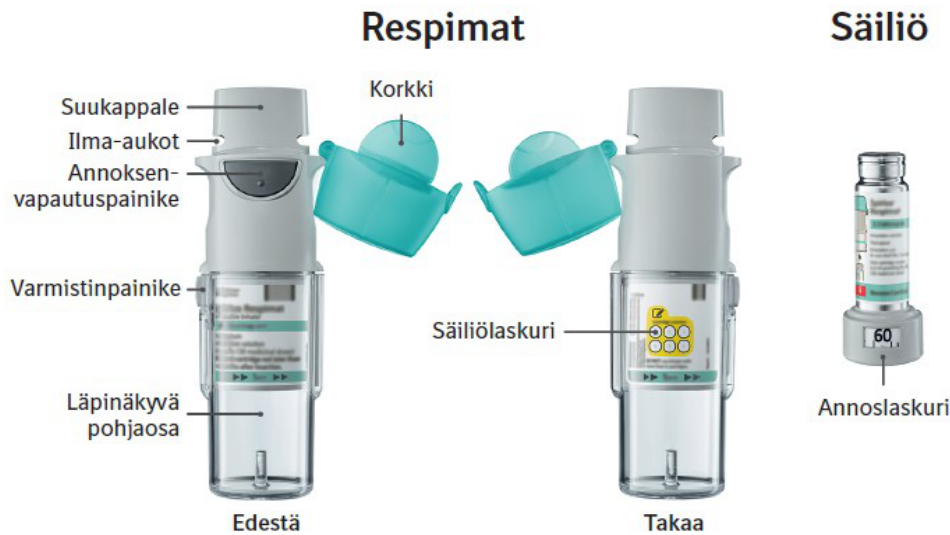
Potilaiden pitää lukea uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen käyttöohjeet, ennen kuin he aloittavat Spiriva Respimat -valmisteen käytön.

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

##### Uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen käsittely- ja käyttöohjeet

Lasten on käytettävä Spiriva Respimat -valmistettä aikuisten avustuksella.

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



- Jos Spiriva Respimat -sumutinta ei ole käytetty yli seitsemään vuorokauteen, suuntaa sumutinta alaspäin pois päin itsestään ja vapauta yksi annos.
- Jos Spiriva Respimat -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.

### Uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen hoito

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

Pienet värjäymät suukappaleessa eivät vaikuta uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen toimintaan.






Pyyhi uudelleenkäytettävän Respimat-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 sumuttimen. Uudelleenkäytettävää Respimat-sumutinta ei saa käyttää pidempään kuin yhden vuoden ajan laskien siitä hetkestä, kun ensimmäinen säiliö on asetettu sumuttimeen.



## 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>Varmistinpainike Läpinäkyvä pohjaosa</p>
<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>"NAPS"</p>
<p><b>3. Merkitse käytetyt säiliöt ja laita läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Merkitse rasti sumuttimen etiketin ympyrään seurataksesi käyttämiesi säiliöiden lukumäärää.</li><li>• Laita läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen niin, että kuulet napsahduksen.</li></ul>	 <p>Laita läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen</p>
<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>Nuolet</p>
<p><b>5. Avaa</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Avaa korkki, niin että se aukeaa kokonaan.</li></ul>	 <p>Korkki</p>

## 6. Paina

- Suuntaa sumutin alaspäin.
- Paina annoksenvapautuspainiketta.
- Sulje korkki.
- Toista kohdat 4–6, kunnes laitteesta vapautuu näkyvä pilvi lääkettä.
- **Kun pilvi on näkyvä**, toista kohdat 4–6 vielä kolme kertaa.

Sumutin on nyt käyttövalmis ja siitä saadaan 60 suihketta (30 annosta).



## Päivittäinen käyttö

### KIERRÄ

- Pidä korkki kiinni.
- **KIERRÄ** läpinäkyvää pohjaosaa etiketissä olevien nuolten suuntaan, kunnes se napsahtaa (puoli kierrosta).



### AVAA

- **AVAA** korkki, niin että se aukeaa kokonaan.



### PAINA

- Hengitä ulos hitaasti ja syvään.
- Sulje huulet suukappaleen ympärille siten, että et peitä ilma-aukkoja. Suuntaa sumutin kohti nielun takaosaa.
- 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, kunnes se napsahtaa paikoilleen (katso kohdasta 2). Uusi säiliö työntyy esiin enemmän kuin ensimmäinen säiliö (jatka kohdasta 3). Muista laittaa läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen sumuttimen lukituksen avaamiseksi.

### 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. Potilaille, joilla on astma, ovat suuremmassa riskissä saada näitä haittavaikutuksia.

Tiotropiumbromidi on kerran päivässä otettava bronkodilaattori ylläpitohoitoon. Sitä ei pidä käyttää akuuttien bronkospasmi-kohtausten 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 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 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, mukolytyt, leukotrieninsalpaajat, kromonit ja IgE-vasta-ainehoito, joita käytetään yleisesti keuhkoastumataudin 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 suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia 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-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 tai näön hämärtyminen esiintyminen voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää tiotropiumbromidin antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina.

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Alla luetelluille haittavaikutuksille annetut yleisyydsluokitukset perustuvat karkeisiin haittatapahtumien esiintymistiheyksiin (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 esiintyvyyden arviointiin)

<u>Elinjärjestelmä / MedDRA:n käyttämä termi</u>	<u>Esiintymistiheys</u> <u>Keuhkohtaumatauti</u>	<u>Esiintymistiheys</u> <u>Astma</u>
<b><u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</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
Sinuiitti	Tuntematon	Tuntematon
<b><u>Ruoansulatuselimistö</u></b>		
Kuiva suu	Yleinen	Melko harvinainen
Ummetus	Melko harvinainen	Harvinainen



<u>Elinjärjestelmä / MedDRA:n käyttämä termi</u>	<u>Esiintymistiheys Keuhkohtaumatauti</u>	<u>Esiintymistiheys Astma</u>
Suunielun sammas	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 luettuina suolen lamaaneminen)	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 keuhkohtaumatautitutkimuksissa 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 keuhkohtaumatautitutkimuksessa 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 lamaaneminen mukaan lukien) sekä virtsaumpi.

#### Pediatriset potilaat

Turvallisuustietokannassa on 560 pediatrisen potilaan tiedot (296 iältään 1–11-vuotiaista ja 264 iältään 12–17-vuotiaista potilasta) viidestä lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa hoitajaksoit 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon 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 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 hidasku dissosiaatio reseptoreista ja inhaloitaessa paikallinen selektiivisyys ilmeni keuhkoastma- ja astmaa sairastavissa potilaissa kliinisesti merkitsevänä ja pitkäkestoisena bronkodilataationa.

##### Kliininen teho ja turvallisuus keuhkoastmataudissa:

Kliininen faasi III:n kehitysohjelma koostui kahdesta yhden vuoden, kahdesta 12 viikkoa ja kahdesta neljä viikkoa kestäneestä, satunnaistetusta kaksoissokkotutkimuksesta, joihin osallistui 2901 keuhkoastmatautipotilasta (1038 sai 5 mikrog:n annoksen tiotropiumia). Yhden vuoden ohjelma koostui kahdesta lumekontrolloidusta tutkimuksesta. Molemmassa 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 Respimatin 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 Respimatin keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi koko yhden vuoden mittaisen hoitojakson ajan, eikä viitteitä toleranssin kehittymisestä todettu.

### Hengenahdistus, terveyteen liittyvä elämänlaatu ja keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheet pitkäkestoissa 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.

#### Terveyteen 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 Respimata 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 yhtäaikaissa 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 <sup>Spiriva</sup> , N <sup>lumelääke</sup> )	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 pahenemisvaiheis- ta (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 - vaarasuhde).

<sup>c</sup> Poissonin regressio. Riskin vähenemä on 100(1 - 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). Ensimmäiset 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.

Lumekontrolloiduissa 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. Lisääntyneitä 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 määritykset 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: Pahanemisvaiheet 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 lisätynä vähintään inhaloitavaan kortikosteroidiin <sup>a</sup> / pitkävaikutteiseen beeta-agonistiin (N=453)	Lumelääke lisätynä 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> ≥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 - 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 - vaarasuhde).

### Pediatriset potilaat

#### Keuhkohtaumatauti

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Spiriva Respimat -valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa keuhkohtaumataudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 keskiannoksinen 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 keskiuuriannoksinen 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, lumekontroloituun faasin II/III kliniseen 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. Eksploraatiivisissa 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)
Nenänielutulehdus	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 velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Spiriva Respimat valmisteeseen käytöstä alle 1-vuotiaiden pediatrien potilasryhmien kohdalla. (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 määritystutkimus ja faasin III varmistustutkimus) vertailivat vaikutuksia keuhkojen toimintaan (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4h</sub> prosenteina 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 yhtäaikaissa 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; -2,71)	<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 suolitukosyndrome (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 suolitukosyndrome” 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 velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Spiriva Respimat -valmisteen käytöstä alle 1-vuotiaiden pediatrien potilasryhmien hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### 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 mahasuolikanavaan. 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 %: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 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.

Tiotropiumbromidiesteri hajoaa ei-entsymaattisesti 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 hapettumalla sytokromi P450 entsyymien (CYP) vaikutuksesta ja sen jälkeen glutationikonjugaation kautta erilaisiksi faasi II metaboliiteiksi.

Maksan mikrosomeilla tehdyt in vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsymaattista metaboliatieta 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 lääkemuodosta 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-entsyymaattisen 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 µg 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

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, 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 pariutumiskykyyn.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

Säiliön käytönaikainen säilyvyys: 3 kuukautta

Sumuttimen käyttöikä: 1 vuosi

Suosittelut 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 polyetyleeni/polypropyleenistä valmistettuun säiliöön, jossa on polypropyleeni korkki ja jotka on yhdistetty silikonisella sinetöintirenkaalla. Säiliö on suljettu alumiinisylinterin sisään.

Yksi säiliö sisältää 4 ml inhalaationestettä.

Pakkauskoot ja laitteet:

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

Kolmen pakkaus: yksi Respimatuudelleenkäytettävä 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  
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**

15.07.2024

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spiriva Respimat 2,5 mikrogram, inhalationsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den levererade dosen är 2,5 mikrogram tiotropium per puff (2 puffar motsvarar en dos av läkemedlet), vilket motsvarar 3,124 mikrogram tiotropiumbromidmonohydrat.  
Den levererade dosen är den dos som patienten får genom munstycket.

### Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 0,0011 mg bensalkoniumklorid per puff.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsvätska, lösning  
Klar, färglös inhalationsvätska

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### KOL

Spiriva Respimat är en bronkdilaterare för underhållsbehandling, avsedd för symtomlindring hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

#### Astma

Spiriva Respimat används som tillägg vid bronkdilaterande underhållsbehandling hos patienter i åldern 6 år och äldre som har svår astma och som har haft en eller flera svåra astmaexacerbationer under det senaste året (se avsnitten 4.2 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Läkemedlet är endast avsett för inhalation. Läkemedelsbehållaren kan endast sättas in och användas i Respimat-inhalatorn (se avsnitt 4.2).

Två puffar från Respimat-inhalatorn motsvarar en dos av läkemedlet.

Den rekommenderade dosen för vuxna är 5 mikrogram tiotropium givet som två puffar från Respimat-inhalatorn en gång per dygn, vid samma tidpunkt varje dag.

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas.

Vid behandling av astma ses den fulla effekten efter ett flertal doser av läkemedlet. Hos vuxna patienter med svår astma ska tiotropium användas med en inhalationssteroid ( $\geq$  800 mikrog budesonid dagligen eller motsvarande) och minst ett tilläggläkemedel.

#### Speciella patientgrupper:

Äldre patienter kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos.



Patienter med nedsatt njurfunktion kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos. För patienter med medelsvår till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance  $\leq$  50 ml/min), se avsnitten 4.4 och 5.2.

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

### *Pediatrik population*

#### *Astma*

Den rekommenderade dosen för patienter i åldern 6–17 år är 5 mikrogram tiotropium givet som två puffar från Respimat-inhalatorn en gång dagligen, vid samma tidpunkt varje dag.

Hos ungdomar (12–17 år) med svår astma ska tiotropium användas med en inhalationssteroid ( $>$  800–1 600 mikrog budesonid dagligen eller motsvarande) och ett tilläggläkemedel alternativt med en inhalationssteroid (400–800 mikrog budesonid dagligen eller motsvarande) och två tilläggläkemedel.

Hos barn (6–11 år) med svår astma ska tiotropium användas med en inhalationssteroid ( $>$  400 mikrog budesonid dagligen eller motsvarande) och ett tilläggläkemedel alternativt med en inhalationssteroid (200–400 mikrog budesonid dagligen eller motsvarande) och två tilläggläkemedel.

Säkerhet och effekt för Spiriva Respimat för barn i åldern 6–17 år med medelsvår astma har inte fastställts. Säkerhet och effekt för Spiriva Respimat för barn under 6 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitten 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### *KOL*

Det finns ingen relevant användning av Spiriva Respimat för barn och ungdomar under 18 års ålder.

#### *Cystisk fibros*

Säkerhet och effekt för Spiriva Respimat har inte fastställts (se avsnitten 4.4 och 5.1).

#### Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett att användas endast som inhalation. Läkemedelsbehållaren kan endast föras in i och användas med Respimat inhalator för flergångsbruk. Respimat är en inhalator som genererar ett dimmoln för inhalation. Den är avsedd att användas av enbart en patient och avsedd för flera doser, som levereras från en läkemedelsbehållare. Läkemedelsbehållaren till Respimat inhalator för flergångsbruk kan bytas ut och inhalatorn kan användas med upp till 6 läkemedelsbehållare.

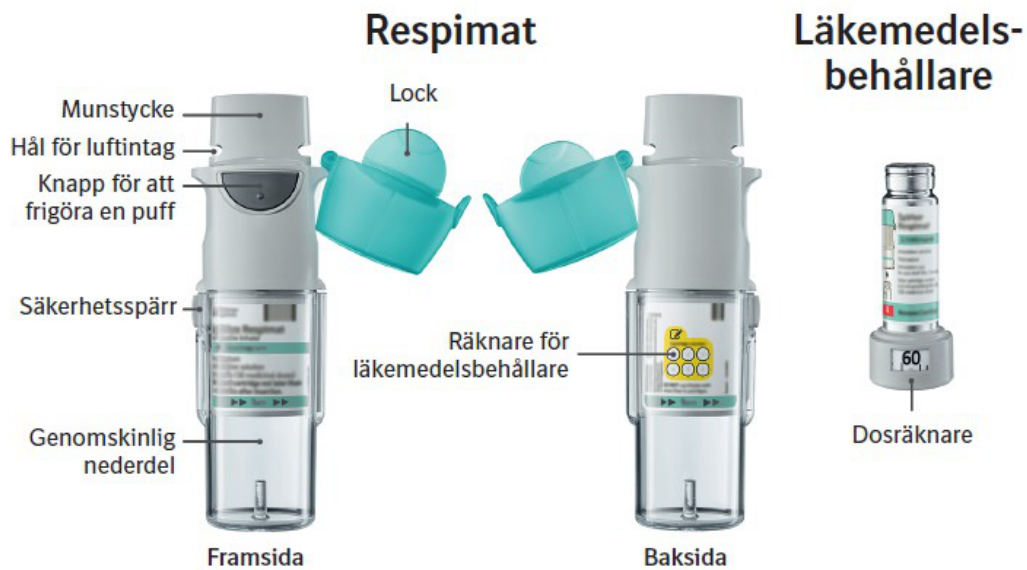
Patienter bör läsa igenom instruktionerna för hur Respimat inhalator för flergångsbruk ska användas innan de börjar använda Spiriva Respimat.

För att säkerställa korrekt användning av läkemedlet ska läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal visa patienten hur inhalatorn ska användas.

#### Instruktioner för hantering och användning av Respimat inhalator för flergångsbruk

Barn bör använda Spiriva Respimat under överinsyn av en vuxen.

Du kommer att behöva använda den här inhalatorn EN GÅNG VARJE DAG. Varje gång ska du ta TVÅ PUFFAR.



- Om Spiriva Respimat inhalatorn inte har använts på mer än sju dagar ska du rikta inhalatorn nedåt och bort från dig och sedan frigöra en puff.
- Om Spiriva Respimat inhalatorn inte har använts på mer än 21 dagar ska du upprepa steg 4–6 under “Förbered för användning” tills en dimma syns. Upprepa sedan steg 4–6 ytterligare tre gånger.

### Hur du ska ta hand om din Respimat inhalator för flergångsbruk

Rengör munstycket och metalldelen inuti munstycket med en fuktig trasa eller pappersnäsduk minst en gång varje vecka.

Eventuell missfärgning av munstycket påverkar inte funktionen av din Respimat inhalator för flergångsbruk.

Vid behov kan du torka av utsidan av Respimat inhalator för flergångsbruk med en fuktig trasa.

### När du behöver byta ut inhalatorn

När du har använt inhalatorn med 6 läkemedelsbehållare behöver du skaffa en ny förpackning Spiriva Respimat, som innehåller en inhalator. Använd inte Respimat inhalator för flergångsbruk under mer än ett år efter att den första läkemedelsbehållaren sattes in.



## Förbered för användning

<p><b>1. Ta bort den genomskinliga nederdelen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Behåll locket på.</li><li>• Tryck in säkerhetspärrn samtidigt som du drar bort den genomskinliga nederdelen med andra handen.</li></ul>	
<p><b>2. Sätt in läkemedelsbehållaren i inhalatorn.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tryck in läkemedelsbehållaren i inhalatorn.</li><li>• Placera inhalatorn på ett stadigt underlag och pressa bestämt nedåt tills den klickar på plats.</li></ul>	
<p><b>3. Markera att ny behållare satts in och sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Markera i den runda ringen för att hålla reda på antal behållare som använts.</li><li>• Sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen till rätt längd (det hörs ett klick).</li></ul>	
<p><b>4. Vrid</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Behåll locket på.</li><li>• Vrid den genomskinliga nederdelen i pilarnas riktning tills det klickar (ett halvt varv).</li></ul>	

<p><b>5. Öppna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Öppna locket helt.</li> </ul>	
<p><b>6. Tryck</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Håll inhalatorn riktad nedåt.</li> <li>• Tryck på knappen som frigör en puff.</li> <li>• Stäng locket.</li> <li>• Upprepa steg 4-6 tills en dimma blir synlig när du trycker på knappen.</li> <li>• <b>När du ser att det kommer dimma</b>, ska du upprepa steg 4-6 ytterligare tre gånger.</li> </ul> <p>Din inhalator är nu klar för användning och kommer att leverera 60 puffar (30 doser).</p>	

### Daglig användning

<p><b>VRID</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behåll locket på.</li> <li>• <b>VRID</b> den genomskinliga nederdelen i pilarnas riktning tills det klickar (ett halvt varv).</li> </ul>	
<p><b>ÖPPNA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ÖPPNA</b> locket helt.</li> </ul>	
<p><b>TRYCK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andas ut lugnt och fullständigt.</li> <li>• Slut läpparna runt munstycket utan att täcka för hålen för luftintag. Rikta inhalatorn mot bakre delen av svalget.</li> <li>• Under tiden du tar ett långsamt och djupt andetag genom munnen, <b>TRYCK</b> på knappen för att frigöra en puff och fortsatt att andas in långsamt så länge det känns bekvämt.</li> </ul>	

- Håll andan i 10 sekunder eller så länge det känns bekvämt.
- Upprepa **VRID-ÖPPNA-TRYCK** för att få totalt 2 puffar.
- Stäng locket tills du använder din inhalator igen.



## När du behöver byta ut Spiriva Respimat läkemedelsbehållare

Dosräknaren visar hur många puffar som återstår i läkemedelsbehållaren.



60 puffar återstår



Färre än 10 puffar återstår. Skaffa en ny läkemedelsbehållare.



Läkemedelsbehållare är slut. Vrid den genomskinliga nederdelen så att den lossnar. Inhalatorn är nu i ett obrukbart läge. Ta loss läkemedelsbehållaren från inhalatorn. Sätt in en ny läkemedelsbehållare tills det klickar (se steg 2). Den nya behållaren kommer att sticka ut mer än den första behållaren gjorde (fortsätt med steg 3). Kom ihåg att sätta tillbaka den genomskinliga nederdelen för att låsa upp inhalatorn.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot tiotropiumbromid 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

#### Hjälpämnena

Bensalkoniumklorid kan orsaka väsande andning och andningssvårigheter. Patienter med astma löper större risk att få dessa biverkningar.

Tiotropiumbromid är en bronkdilaterare för underhållsbehandling en gång per dygn. Det ska inte användas för inledande behandling vid akuta attacker av bronkospasm eller för att häva akuta symtom. I händelse av en akut attack bör en snabbverkande beta<sub>2</sub>-agonist användas.

Spiriva Respimat ska inte användas som monoterapi vid astma. Astmapatienter ska rådas att fortsätta med antiinflammatorisk behandling, det vill säga användning av inhalationssteroider, i oförändrad dos efter behandlingsstart med Spiriva Respimat, även om symtomen förbättras.

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan uppträda efter tillförsel av inhalationsvätska med tiotropiumbromid.

På grund av sin antikolinerga effekt ska tiotropiumbromid användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blåshalsförträngning.

Inhalationsläkemedel kan orsaka inhalationsutlöst bronkospasm.

Insättning av tiotropium ska ske med försiktighet hos patienter som haft hjärtinfarkt under det senaste halvåret, någon form av instabil eller livshotande arytmi eller arytmi som krävt intervention eller förändring av läkemedelsbehandlingen det senaste året eller som behövt läggas in på sjukhus på grund av hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV) under det senaste året. Dessa patienter exkluderades från de kliniska prövningarna och dessa tillstånd kan påverkas av den antikolinerga verkningsmekanismen.

Eftersom plasmakoncentrationen av tiotropiumbromid ökar hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance  $\leq$  50 ml/min) ska tiotropiumbromid användas endast om

den förväntade nyttan överstiger 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 Spiriva i ögonen. De ska informeras om att detta kan utlösa eller förvärra trångvinkelglaukom, framkalla ögonsmärta eller obehag, övergående dimsyn, halo- eller färgfenomen tillsammans med röda ögon på grund av konjunktival kongestion och kornealödem. Skulle någon kombination av dessa ögonsymtom utvecklas ska patienten avbryta behandlingen med tiotropiumbromid och omedelbart kontakta en ögonläkare.

Muntorrhet, som har observerats i samband med behandling med antikolinergika, kan vid långtidsbehandling öka risken för karies.

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

Spiriva Respimat rekommenderas inte vid cystisk fibros. Om en patient med cystisk fibros använder Spiriva Respimat kan symtomen på cystisk fibros öka (t.ex. allvarliga biverkningar, pulmonella exacerbationer, luftvägsinfektioner).

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

Även om inga interaktionsstudier genomförts har tiotropiumbromid dock använts tillsammans med andra läkemedel utan att några kliniska tecken på interaktioner framkommit. De läkemedel som använts är sympatomimetiska bronkdilaterare, metylxantiner, orala och inhalede steroider, antihistaminer, mukolytika, leukotrienreceptorantagonister, kromoner och anti-IgE-behandling, d.v.s. läkemedel som ofta används vid behandling av KOL och astma.

Samtidig användning av långverkande betaagonister eller inhalede kortikosteroider har inte setts påverka exponeringen för 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 begränsad mängd data från användning av tiotropium i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter vid kliniskt relevanta doser (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Spiriva Respimat 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 Spiriva Respimat under amning. Tiotropiumbromid är en långverkande substans. Ett beslut om att antingen fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta behandlingen med Spiriva Respimat ska fattas med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med Spiriva Respimat för modern.

##### Fertilitet

Kliniska data avseende fertilitet saknas för tiotropium. En preklinisk studie genomförd på tiotropium visade inte några tecken på någon negativ effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

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

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

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Många av de listade biverkningarna kan hänföras till de antikolinerga egenskaperna hos tiotropiumbromid.

##### Tabellerad sammanfattning av biverkningar

Frekvenserna av biverkningarna som anges nedan är baserade på en grovt beräknad incidens av biverkningar (d.v.s. händelser som ansetts orsakade av tiotropium) som observerats i tiotropiumgruppen i sju poolade, placebokontrollerade kliniska KOL-studier (3 282 patienter) och tolv placebokontrollerade kliniska studier med vuxna och pediatrika patienter med astma (1 930 patienter) med behandlingsperioder från fyra veckor till ett år.

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).

<u>Organsystem/MedDRA-term</u>	<u>Frekvens KOL</u>	<u>Frekvens Astma</u>
<b><u>Metabolism och nutrition</u></b>		
Dehydrering	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b><u>Centrala och perifera nervsystemet</u></b>		
Yrsel	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sömlöshet	Sällsynta	Mindre vanliga
<b><u>Ögon</u></b>		
Glaukom	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Ökat intraokulärt tryck	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Dimsyn	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b><u>Hjärtat</u></b>		
Förmaksflimmer	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Palpitationer	Sällsynta	Mindre vanliga
Supraventrikulär takykardi	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Takykardi	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b><u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u></b>		
Hosta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Faryngit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Dysfoni	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Näsblödning	Sällsynta	Sällsynta
Bronkospasm	Sällsynta	Mindre vanliga
Laryngit	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Sinuit	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens



<u>Organsystem/MedDRA-term</u>	<u>Frekvens KOL</u>	<u>Frekvens Astma</u>
<b><u>Magtarmkanalen</u></b>		
Muntorrhet	Vanliga	Mindre vanliga
Förstoppning	Mindre vanliga	Sällsynta
Orofaryngeal candidainfektion	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Dysfagi	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Gastroesofagal refluxsjukdom	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Karies	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Gingivit	Sällsynta	Sällsynta
Glossit	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Stomatit	Ingen känd frekvens	Sällsynta
Tarmobstruktion (inkl. paralytisk ileus)	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Illamående	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b><u>Hud och subkutan vävnad, Immunsystemet</u></b>		
Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Pruritus	Mindre vanliga	Sällsynta
Angioödem	Sällsynta	Sällsynta
Urtikaria	Sällsynta	Sällsynta
Hudinfektion/hudulcerationer	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Torr hud	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Överkänslighet (inkl. omedelbara reaktioner)	Ingen känd frekvens	Sällsynta
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b><u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u></b>		
Ledsvullnad	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b><u>Njurar och urinvägar</u></b>		
Urinretention	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Dysuri	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Urinvägsinfektion	Sällsynta	Sällsynta

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

I kontrollerade kliniska KOL-studier var ofta observerade biverkningar antikolinerga biverkningar som muntorrhet, som förekom hos ca 2,9 % av patienterna. Hos astmapatienter var incidensen för muntorrhet 0,83 %.

I sju kliniska KOL-studier ledde muntorrhet till att 3 av 3 282 patienter (0,1 %) som behandlades med tiotropium avbröt behandlingen. I tolv kliniska astmastudier (1 930 patienter) avbröt ingen behandlingen på grund av muntorrhet.

Allvarliga biverkningar relaterade till den antikolinerga effekten inkluderar glaukom, förstoppning, tarmobstruktion (inklusive paralytisk ileus) och urinretention.

#### Pediatrik population

Säkerhetsdatabasen inkluderar data om 560 pediatrika patienter (296 patienter i åldern 1–11 år och 264 patienter i åldern 12–17 år) från fem placebokontrollerade kliniska studier med behandlingsperioder från tolv veckor till ett år. Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos den pediatrika populationen liknar den hos vuxna.

### Övriga speciella populationer

Förekomsten av antikolinerga effekter kan öka med stigande 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 tiotropiumbromid kan leda till antikolinerga tecken och symtom.

Det förekom dock inga systemiska antikolinerga biverkningar hos friska frivilliga som fick inhalera en engångsdos på upp till 340 mikrogram tiotropiumbromid.

Det förekom inte heller några relevanta biverkningar, förutom torr mun/svalg och torra näslemhinnor, när friska frivilliga i 14 dagars tid gavs upp till 40 mikrogram tiotropium inhalationsvätska per dag. Från och med dag 7 såg man uttalad minskning av salivflödet.

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer, antikolinergika, ATC-kod: R03BB04

##### Verkningsmekanism

Tiotropiumbromid är en långverkande, specifik muskarinreceptorantagonist. Den har liknande affinitet till subtyperna  $M_1$  till  $M_5$ . I luftvägarna binder tiotropiumbromid kompetitivt och reversibelt till  $M_3$ -receptorerna i bronkernas glatta muskulatur och hämmar den kolinerga (bronkkonstriktiva) effekten av acetylkolin, vilket leder till relaxering av den glatta muskulaturen i bronkerna. Effekten var dosberoende och varade mer än 24 timmar. Som ett N-kvartärt antikolinergikum är tiotropiumbromid lokalt (bronk)selektivt vid tillförsel via inhalation, och det ger upphov till ett acceptabelt terapeutiskt svar innan systemiska antikolinerga effekter uppträder.

##### Farmakodynamisk effekt

Dissociationen av tiotropium särskilt från  $M_3$ -receptorerna är mycket långsam, vilket visas som en signifikant längre dissociationshalveringstid än med ipratropium. Dissociationen från  $M_2$ -receptorerna är snabbare än från  $M_3$ -receptorerna, vilket i funktionella *in vitro*-studier tog sig uttryck i en kinetiskt kontrollerad receptorsubtypsselektivitet, så att selektiviteten riktad mot  $M_3$  var högre än den som riktades mot  $M_2$ . Den kraftiga effekten av läkemedlet, den mycket långsamma receptordissociationen och lokala selektiviteten vid inhalation tog sig uttryck i en kliniskt signifikant och långvarig bronkdilatation hos patienter med KOL och astma.

##### Klinisk effekt och säkerhet vid KOL

Det kliniska utvecklingsprogrammet i fas III omfattade två ettåriga studier, två 12 veckor långa studier och två 4 veckor långa studier, alla randomiserade och dubbelblinda, som totalt inkluderade 2 901 patienter med KOL (1 038 fick dosen 5 mikrogram tiotropiumbromid). Det program som pågick ett år utgjordes av två placebokontrollerade studier. De två 12-veckorsstudierna hade både aktiv kontroll (ipratropium) och placebokontroll. I alla sex studierna studerade man lungfunktionen. I de två ettårsstudierna studerade man också hälsorelaterade parametrar som dyspné, hälsorelaterad livskvalitet och effekt på exacerbationer.

## Placebokontrollerade studier

### Lungfunktion

Tiotropium inhalationsvätska tillfört en gång per dygn förbättrade lungfunktionen signifikant (forcerad expiratorisk volym under första sekunden, FEV<sub>1</sub>, och forcerad vitalkapacitet, FVC) inom 30 minuter efter första dosen, jämfört med placebo (genomsnittlig förbättring av FEV<sub>1</sub> efter 30 minuter: 0,113 l; 95 % konfidensintervall [KI]: 0,102–0,125 liter,  $p < 0,0001$ ). Förbättringen i lungfunktion bibehölls under 24 timmar vid steady state jämfört med placebo (genomsnittlig förbättring av FEV<sub>1</sub>: 0,122 liter; 95 % KI: 0,106–0,138 liter,  $p < 0,0001$ ). Farmakodynamiskt steady state uppnåddes inom en vecka.

Spiriva Respimat förbättrade signifikant PEF-värdena (det maximala utandningsflödet) morgon och kväll vid patientens dagliga mätningar jämfört med placebo (genomsnittlig förbättring av PEF-värdet: på morgonen 22 l/min; 95 % KI: 18–55 l/min,  $p < 0,0001$ ; och på kvällen 26 l/min; 95 % KI: 23–30 l/min,  $p < 0,0001$ ).

Behandling med Spiriva Respimat ledde till minskad användning av akutmedicinering med bronkdilaterare jämfört med placebo (den genomsnittliga minskningen av akutmedicinering var 0,66 tillfällen per dag, 95 % KI: 0,51–0,81 tillfällen per dag,  $p < 0,0001$ ).

Den bronkdilaterande effekten av Spiriva Respimat bibehölls under en behandlingsperiod på 1 år utan några tecken på toleransutveckling.

### Dyspné, hälsorelaterad livskvalitet och KOL-exacerbationer i ettåriga långtidsstudier

#### Dyspné

Spiriva Respimat lindrade signifikant dyspné hos patienterna (utvärderat enligt Transition Dyspnea Index) jämfört med placebo (genomsnittlig förbättring 1,05 enheter; 95 % KI: 0,73–1,38 enheter,  $p < 0,0001$ ). Effekten bibehölls under behandlingstiden.

#### Hälsorelaterad livskvalitet

Förbättringen i livskvalitet enligt patienternas bedömning (mätt som genomsnittliga totalpoäng enligt frågeformuläret St. George's Respiratory Questionnaire) i slutet av de två 1-årsstudierna var 3,5 enheter (95 % KI: 2,1–4,9,  $p < 0,0001$ ), när Spiriva Respimat jämfördes med placebo. En sänkning med 4 enheter anses kliniskt relevant.

#### KOL-exacerbationer

I tre ettåriga, randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade kliniska prövningar gav behandling med Spiriva Respimat en signifikant lägre risk för KOL-exacerbationer jämfört med placebo.

KOL-exacerbationer definierades som ”en kombination av minst två respiratoriska händelser/symtom under tre dagar eller mer som fordrat ändrad behandling (tillägg av antibiotika och/eller systemiska kortikosteroider och/eller en betydande ändring av förskriften medicinering mot respiratoriska sjukdomar)”.

Behandling med Spiriva Respimat minskade risken för sjukhusinläggning på grund av KOL-exacerbationer (signifikant i en stor exacerbationsstudie med lämplig statistisk kraft). Den poolade analysen av två fas-III-studier och en separat analys av en tilläggsstudie av exacerbationer visas i tabell 1. All luftvägsmedicinering undantaget antikolinergika och långverkande betaagonister tilläts som samtidig behandling, det vill säga snabbverkande betaagonister, inhalationssteroider och xantiner. I exacerbationsstudien var dessutom långverkande betaagonister tillåtna som tillägg.

Tabell 1: Statistisk analys av KOL-exacerbationer och sjukhusinläggningar på grund av KOL-exacerbationer hos patienter med medelsvår till svår KOL.

Studie (N <sub>Spiriva</sub> , N <sub>placebo</sub> )	Effektmått	Spiriva Respimat	Placebo	Risk- reduktion, % (95 % KI) <sup>a</sup>	p-värde
1-åriga fas-III- studier, poolad analys <sup>d</sup>  (670, 653)	Dagar till första KOL- exacerbationen	160 <sup>a</sup>	86 <sup>a</sup>	29 (16–40) <sup>b</sup>	< 0,0001 <sup>b</sup>
	Genomsnittlig incidens av KOL-exacerbationer per patientår	0,78 <sup>c</sup>	1,00 <sup>c</sup>	22 (8–33) <sup>c</sup>	0,002 <sup>c</sup>
	Tid till första sjukhusinläggning på grund av KOL-exacerbation			25 (-16–51) <sup>b</sup>	0,20 <sup>b</sup>
	Genomsnittlig incidens av sjukhusinläggning för KOL- exacerbation per patientår	0,09 <sup>c</sup>	0,11 <sup>c</sup>	20 (-4–38) <sup>c</sup>	0,096 <sup>c</sup>
1-årig exacerbations- studie i fas IIIb  (1939, 1953)	Dagar till första KOL- exacerbationen	169 <sup>a</sup>	119 <sup>a</sup>	31 (23–37) <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup>
	Genomsnittlig incidens av KOL-exacerbationer per patientår	0,69 <sup>c</sup>	0,87 <sup>c</sup>	21 (13–28) <sup>c</sup>	<0,0001 <sup>c</sup>
	Tid till första sjukhusinläggning på grund av KOL-exacerbation			27 (10–41) <sup>b</sup>	0,003 <sup>b</sup>
	Genomsnittlig incidens av sjukhusinläggning för KOL- exacerbation per patientår	0,12 <sup>c</sup>	0,15 <sup>c</sup>	19 (7–30) <sup>c</sup>	0,004 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Tid till första händelse: antal behandlingsdagar då 25 % av patienterna hade haft minst en exacerbation, med eller utan sjukhusinläggning.

I studie A hade 25 % av patienterna med placebo haft en exacerbation vid dag 112, medan 25 % av patienterna med Spiriva Respimat hade haft en exacerbation vid dag 173 ( $p = 0,09$ ); i studie B hade 25 % av patienterna med placebo haft en exacerbation vid dag 74, medan 25 % av patienterna med Spiriva Respimat hade haft en exacerbation vid dag 149 ( $p < 0,0001$ ).

<sup>b</sup> Riskkvot beräknades utifrån Cox proportionella riskmodell. Den procentuella riskreduktionen är  $100(1 - \text{riskkvot})$ .

<sup>c</sup> Poissonregression: riskreduktionen är  $100(1 - \text{incidenskvot})$ .

<sup>d</sup> Poolningen specificerades i studiedesignen. Effektmåtten för exacerbation förbättrades signifikant i individuella analyser av de två ettåriga studierna.

#### Långtidsstudie av tiotropium med aktiv kontroll

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

Tid till första KOL-exacerbation var numeriskt likvärdig under studien med Spiriva Respimat och Spiriva HandiHaler (riskkvot [Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler] 0,98; 95 % KI: 0,93–1,03). Medianen för antal dagar till första KOL-exacerbation var 756 dagar för Spiriva Respimat och 719 dagar för Spiriva HandiHaler.

Den bronkdilaterande effekten av Spiriva Respimat bibehölls under 120 veckor och var liknande den för Spiriva HandiHaler. Den genomsnittliga skillnaden i FEV<sub>1</sub>-dalvärdet för Spiriva Respimat jämfört med Spiriva HandiHaler var -0,010 l (95 % KI: -0,038–0,018 l).

I en studie efter godkännande för försäljning, TIOSPIR-studien, jämfördes Spiriva Respimat med Spiriva HandiHaler. Mortalitet av alla orsaker (inklusive uppföljning av vital status) var likadan mellan preparaten (riskkvot [Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler] = 0,96, 95 % KI: på 0,84–1,09). Behandlingsexponeringen var 13 135 patientår för Spiriva Respimat respektive 13 050 patientår för Spiriva HandiHaler.

I de placebokontrollerade studierna med uppföljning av vital status fram till planerat behandlingsavslut sågs en numerisk ökning av mortalitet av alla orsaker för Spiriva Respimat jämfört med placebo (riskkvot på 1,33; 95 % KI: 0,93–1,92) med en behandlingsexponering för Spiriva Respimat på 2 574 patientår; den ökade mortaliteten observerades hos patienter med kända rytmrubbningar. Med Spiriva HandiHaler uppvisades en 13 % minskning av risken för död (riskkvot inklusive vital status vid uppföljning [tiotropium/placebo] = 0,87; 95 % KI: 0,76–0,99). Behandlingsexponeringen för Spiriva HandiHaler var 10 927 patientår. Ingen ökad mortalitetsrisk observerades i undergruppen av patienter med kända rytmrubbningar i den placebokontrollerade studien med Spiriva HandiHaler eller i TIOSPIR-studien där Spiriva Respimat jämfördes med Spiriva HandiHaler.

#### Klinisk effekt och säkerhet vid astmabehandling

Det kliniska fas-III-programmet för kronisk astma hos vuxna omfattade två ettåriga randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med totalt 907 astmapatienter (varav 453 patienter behandlades med Spiriva Respimat) som använde en kombination av inhalationssteroid ( $\geq 800$  mikrog budesonid dagligen eller motsvarande) tillsammans med långverkande beta<sub>2</sub>-agonist. Studierna inkluderade lungfunktionsmätningar och svåra exacerbationer som primära effektmått.

#### PrimoTinA-astmastudierna

I de två ettåriga studierna med patienter som hade symtom trots underhållsbehandling med åtminstone inhalationssteroid ( $\geq 800$  mikrog budesonid dagligen eller motsvarande) plus långverkande betaagonist, sågs en kliniskt relevant förbättring av lungfunktionen när Spiriva Respimat användes som tillägg till underhållsbehandlingen, jämfört med tillägg av placebo.

Vid den 24:e veckan var de genomsnittliga förbättringarna i topp-FEV<sub>1</sub> och FEV<sub>1</sub>-dalvärdet 0,110 liter (95 % KI: 0,063–0,158 liter,  $p < 0,0001$ ) respektive 0,093 liter (95 % KI: 0,050–0,137 liter,  $p < 0,0001$ ). Förbättringen av lungfunktionen jämfört med placebo höll i sig i 24 timmar.

I astmastudien PrimoTinA gav behandling av patienter med symtom ( $n = 453$ ) med inhalationssteroid plus långverkande betaagonist plus tiotropium en minskad risk för svåra astmaexacerbationer med 21 % jämfört med behandling av patienter med symtom ( $n = 454$ ) med inhalationssteroid plus långverkande betaagonist plus placebo. Riskreduktionen för det genomsnittliga antalet svåra astmaexacerbationer per patientår var 20 %.

Detta resultat stöds av en 31 % minskning av risken för försämring av astma och en 24 % riskreduktion av genomsnittligt antal försämringar av astma per patientår (se tabell 2).

Tabell 2: Exacerbationer hos patienter med symtom trots behandling med inhalationssteroid ( $\geq 800$  mikrog budesonid dagligen eller motsvarande) plus långverkande betaagonist (PrimoTinA-astmastudierna)

Studie	Effektmått	Spiriva Respimat, i tillägg till minst inhalationssteroid <sup>a</sup> /långverkande betaagonist (N = 453)	Placebo, i tillägg till minst inhalationssteroid <sup>a</sup> /långverkande betaagonist (N = 454)	Riskreduktion, % (95% KI)	p-värde
Poolad analys av två ettåriga studier i fas III	Dagar till första svåra astmaexacerbationen	282 <sup>c</sup>	226 <sup>c</sup>	21 <sup>b</sup> (0, 38)	0,0343
	Genomsnittligt antal svåra astmaexacerbationer per patientår	0,530	0,663	20 <sup>d</sup> (0, 36)	0,0458
	Dagar till första försämring av astma	315 <sup>c</sup>	181 <sup>c</sup>	31 <sup>b</sup> (18, 42)	< 0,0001
	Genomsnittligt antal försämringsperioder av astma per patientår	2,145	2,835	24 <sup>d</sup> (9, 37)	0,0031

<sup>a</sup>  $\geq 800$  mikrog budesonid per dygn eller motsvarande

<sup>b</sup> Riskkvot, konfidensintervall och p-värde har beräknats från Cox proportionella riskmodell med enbart behandling som effekt. Procentuell riskreduktion är  $100(1 - \text{riskkvot})$ .

<sup>c</sup> Tid till första händelse: Antal dagar med behandling fram till att 25 %/50 % av patienterna hade upplevt minst en försämring av astma/svår astmaexacerbation.

<sup>d</sup> Incidenskvoten erhöles från Poissonregression med logexponering (räknat i år) som motvikt. Procentuell riskreduktion är  $100(1 - \text{oddskvot})$ .

#### Pediatrik population:

##### KOL

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Spiriva Respimat för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

##### Astma

Alla studier som ingick i det kliniska fas-III-programmet för kronisk astma hos pediatrika patienter (1–17 år) var randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade. Alla patienter stod på en underhållsbehandling med inhalationssteroid.

##### Svår astma

###### Ungdomar (i åldern 12–17 år)

I den tolv veckor långa PensieTinA-astmastudien deltog totalt 392 patienter (varav 130 fick Spiriva Respimat) som hade astmasymtom vid behandling med hög dos inhalationssteroid plus ett tilläggs-läkemedel alternativt medelhög dos inhalationssteroid och två tilläggs-läkemedel.

För patienter i åldern 12–17 år definierades hög dos inhalationssteroid som en dos på  $> 800$ – $1600$  mikrog budesonid dagligen eller motsvarande och medelhög dos som  $400$ – $800$  mikrog budesonid dagligen eller motsvarande. Dessutom kunde patienter i åldern 12–14 år få en inhalationssteroid i dosen  $> 400$  mikrog budesonid dagligen eller motsvarande plus minst ett

tilläggsläkemedel alternativt  $\geq 200$  mikrog budesonid dagligen eller motsvarande plus minst två tilläggsläkemedel.

I denna studie sågs Spiriva Respimat ge förbättrad lungfunktion jämfört med placebo vid användning som tillägg till underhållsbehandling, dock uppnåddes inte statistisk signifikans för skillnaderna i topp- och dalvärde för FEV<sub>1</sub>.

- Vid vecka 12 var den genomsnittliga förbättringen i toppvärdet för FEV<sub>1</sub> 0,090 liter (95 % KI: -0,019–0,198 l,  $p = 0,1039$ ) och i dalvärdet för FEV<sub>1</sub> 0,054 liter (95 % KI: -0,061–0,168 l,  $p = 0,3605$ ).
- Vid vecka 12 förbättrade Spiriva Respimat signifikant morgon- och kvällsvärdena för PEF (morgon 17,4 l/min; 95 % KI: 5,1–29,6 l/min; kväll 17,6 l/min; 95 % KI: 5,9–29,6 l/min).

#### *Barn (i åldern 6–11 år)*

I den tolv veckor långa VivaTinA-astmastudien deltog totalt 400 patienter (varav 130 fick Spiriva Respimat) som hade symtom vid behandling med hög dos inhalationssteroid plus ett tilläggsläkemedel alternativt medelhög dos inhalationssteroid plus två tilläggsläkemedel. Hög dos inhalationssteroid definierades som en dos på  $> 400$  mikrog budesonid dagligen eller motsvarande och en medelhög dos som 200–400 mikrog budesonid dagligen eller motsvarande.

I denna studie gav behandling med Spiriva Respimat som tillägg till underhållsbehandling signifikanta förbättringar av lungfunktionen jämfört med placebo.

- Vid vecka 12 var den genomsnittliga förbättringen i topp- och dalvärdena för FEV<sub>1</sub> 0,139 liter (95 % KI: 0,075–0,203 l,  $p < 0,0001$ ) respektive 0,087 liter (95 % KI: 0,019–0,154 l,  $p = 0,0117$ ).

#### *Medelsvår astma*

##### *Ungdomar (i åldern 12–17 år)*

I den ettåriga RubaTinA-astmastudien deltog totalt 397 patienter (varav 134 fick Spiriva Respimat) som haft astmasymtom vid behandling med medelhög dos inhalationssteroid (200–800 mikrog budesonid dagligen eller motsvarande för patienter i åldern 12–14 år eller 400–800 mikrog budesonid dagligen eller motsvarande för patienter i åldern 15–17 år).

Behandling med Spiriva Respimat som tillägg till underhållsbehandling gav signifikanta förbättringar av lungfunktionen jämfört med placebo.

##### *Barn (i åldern 6–11 år)*

I den ettåriga CanoTinA-astmastudien deltog totalt 401 patienter (varav 135 fick Spiriva Respimat) som hade symtom vid behandling med medelhög dos inhalationssteroid (200–400 mikrog budesonid dagligen eller motsvarande).

Behandling med Spiriva Respimat som tillägg till underhållsbehandling gav signifikanta förbättringar av lungfunktionen jämfört med placebo.

##### *Barn (i åldern 1–5 år)*

En tolv veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie i fas II/III (NinoTinA-asthma) genomfördes med totalt 101 barn (varav 31 fick Spiriva Respimat) med astma som stod på en bakgrundsbehandling med en inhalationssteroid. En ventilförsedd Aerochamber Plus Flow-VU® andningsbehållare med ansiktsmask användes för att administrera prövningsläkemedel till 98 patienter.

Det primära syftet med studien var att studera säkerheten; bedömningarna av effekten var explorativa.

Antal och andel patienter som rapporterade biverkningar oavsett orsakssamband visas i tabell 3.

Antalet biverkningar kopplade till astma var lägre för Spiriva Respimat jämfört med placebo.

Explorativa effektbedömningar visade inte på några skillnader mellan Spiriva Respimat och placebo.



Tabell 3: Biverkningar som rapporterades hos  $\geq 5$  patienter i studien NinoTinA-asthma (barn i åldern 1–5 år)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Antal patienter	34 (100,0)	31 (100,0)
Patienter med biverkningar	25 (73,5)	18 (58,1)
Nasofaryngit	5 (14,7)	2 (6,5)
Övre luftvägsinfektion	1 (2,9)	5 (16,1)
Astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Feber	6 (17,6)	3 (9,7)

\* Underordnade MedDRA-termer för ”astma” var antingen ”förvärrad astma” eller ”exacerbation av astma”.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Spiriva Respimat för pediatrika patienter yngre än 1 år (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

#### Klinisk effekt och säkerhet vid cystisk fibros

Det kliniska utvecklingsprogrammet för cystisk fibros inkluderade tre multicenterstudier med 959 patienter i åldrarna 5 månader och äldre. Patienter under 5 år använde en andningsbehållare (AeroChamber Plus<sup>®</sup>) med ansiktsmask och var enbart inkluderade för att studera säkerhet. De två centrala studierna (en dosbestämmande studie i fas II och en bekräftande studie i fas III) jämförde effekt på lungfunktionen ( $FEV_1$  AUC<sub>0-4h</sub> i procent av det förväntade och  $FEV_1$ -dalvärde) med Spiriva Respimat (tiotropium 5 mikrog: 469 patienter) jämfört med placebo (315 patienter) i tolv veckor långa randomiserade dubbelblindperioder. Fas-III-studien inkluderade även en öppen långtidsförlängning på upp till tolv månader. I dessa studier var samtliga läkemedel mot respiratoriska sjukdomar, utom antikolinergika, tillåtna som samtidig medicinering, till exempel långverkande betaagonister, mukolytika och antibiotika.

Effekten på lungfunktionen visas i tabell 4. Det sågs ingen signifikant förbättring av symtom och hälsostatus (exacerbationer enligt *Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire* och livskvalitet enligt *Cystic Fibrosis Questionnaire*).

Tabell 4: Justerad genomsnittlig skillnad jämfört med placebo i absoluta förändringar från utgångsläget efter 12 veckor

	Fas II		Fas III			
	Alla patienter (N <sub>Spiriva</sub> = 176, N <sub>placebo</sub> = 168)		Alla patienter (N <sub>Spiriva</sub> = 293, N <sub>placebo</sub> = 147)		≤ 11 år (N <sub>Spiriva</sub> = 95, N <sub>placebo</sub> = 47)	≥ 12 år (N <sub>Spiriva</sub> = 198, N <sub>placebo</sub> = 100)
	medel (95 % KI)	p-värde	medel (95 % KI)	p-värde	medel (95 % KI)	medel (95 % KI)
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> (i procent av det förväntade) <sup>a</sup> <i>absoluta förändringar</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> (liter) <i>absoluta förändringar</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)
FEV <sub>1</sub> dalvärde (i procent av det förväntade) <sup>a</sup> <i>absoluta förändringar</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, -2,71)	<b>2,56</b> (0,49, 4,62)
FEV <sub>1</sub> dalvärde (liter) <i>absoluta förändringar</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> Samtidiga primära effektvariabler

Samtliga biverkningar som observerades i studierna av cystisk fibros är kända biverkningar av tiotropium (se avsnitt 4.8). Under den tolv veckor långa dubbelblindperioden var de vanligast förekommande biverkningarna, som antogs vara behandlingsrelaterade, hosta (4,1 %) och muntorrhet (2,8 %).

Antalet och andelen patienter som rapporterade biverkningar av specifikt intresse vid cystisk fibros, oberoende av om de var behandlingsrelaterade eller inte, visas i tabell 5. Symtom som ansågs vara uttryck för cystisk fibros ökade numeriskt vid användning av tiotropium, framförallt hos patienter ≤ 11 år. Skillnaderna var dock inte statistiskt signifikanta.

Tabell 5: Andel patienter per åldersgrupp med biverkningar av specifikt intresse vid cystisk fibros under en tolv veckor lång behandlingsperiod, oberoende av om de var behandlingsrelaterade eller inte (poolad fas II och fas III)

	≤ 11 år		≥ 12 år	
	N <sub>placebo</sub> = 96	N <sub>Spiriva</sub> = 158	N <sub>placebo</sub> = 215	N <sub>Spiriva</sub> = 307
Buksmäta	7,3	7,0	5,1	6,2
Förstoppning	1,0	1,9	2,3	2,6
Distalt tarmobstruktionssyndrom (DIOS)	0,0	0,0	1,4	1,3
Luftvägsinfektioner	34,4	36,7	28,4	28,3
Sputumökning	1,0	5,1	5,6	6,2
Exacerbationer	10,4	14,6	18,6	17,9

”Distalt tarmobstruktionssyndrom” och ”sputumökning” är föredragna termer enligt MedDRA.

”Luftvägsinfektioner” är en överordnad MedDRA-term. ”Buksmäta”, ”förstoppning” och ”exacerbationer” är grupper av föredragna MedDRA-termer.

34 patienter (10,9 %) randomiserade till placebo och 56 patienter (12,0 %) randomiserade till Spiriva Respimat fick en allvarlig biverkning.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Spiriva Respimat för pediatrika patienter yngre än 1 år.

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### a) Allmän introduktion

Tiotropiumbromid är en icke-kiral kvartär ammoniumförening som har begränsad löslighet i vatten. Tiotropiumbromid finns tillgängligt som inhalationsvätska som administreras med hjälp av inhalatorn Respimat. Ca 40 % av den inhalerade dosen deponeras i lungorna, som är målorganet, och återstoden deponeras i magtarmkanalen. En del av de farmakokinetiska resultat som beskrivs nedan har framkommit vid högre dosering än den som rekommenderas för behandling.

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

*Absorption:* Efter inhalation hos unga friska frivilliga visade urinutsöndringen att ca 33 % av den inhalerade dosen nådde den systemiska cirkulationen.

Orala lösningar med tiotropiumbromid har en absolut biotillgänglighet på 2–3 %. Föda påverkar inte absorptionen av denna kvartära ammoniumförening.

Maximal plasmakoncentration av tiotropium observerades 5–7 minuter efter inhalation.

Vid steady state var den maximala plasmakoncentrationen av tiotropium hos KOL-patienter 10,5 pikog/ml och minskade snabbt enligt en flerkompartimentmodell. Dalvärdet för plasmakoncentrationen vid steady state var 1,60 pikog/ml. Maximal plasmakoncentration (5,15 pikog/ml) av tiotropium vid steady state hos patienter med astma nåddes 5 minuter efter administration av samma dos. Den systemiska exponeringen för tiotropium efter inhalation via Respimat-inhalatorn liknade den vid inhalation av tiotropium via HandiHaler.

*Distribution:* Tiotropium har en plasmaproteinbindning på 72 % och uppvisar en distributionsvolym på 32 l/kg. Den lokala koncentrationen i lungorna är inte känd, men på grund av administreringsvägen förväntas avsevärt högre koncentrationer i lungorna. Studier på råttor har visat att tiotropium inte passerar blod-hjärnbarriären i någon betydande utsträckning.

*Metabolism:* Tiotropiumbromid metaboliseras i liten utsträckning, vilket visas av att 74 % av en intravenös dos utsöndrades oförändrat i urin hos unga friska frivilliga. Estern tiotropiumbromid klyvs på icke-enzymatisk väg till alkohol (N-metylskopin) och syra (ditietylglukolsyra), som inte binder till muskarinreceptorer. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer och hepatocyter visar att en del av läkemedlet (< 20 % av dosen efter intravenös tillförelse) metaboliseras genom cytokrom P450-beroende (CYP-beroende) oxidation med åtföljande glutationkonjugering till ett antal fas-II-metaboliter.

*In vitro*-studier på levermikrosomer har visat att den enzymatiska metabolismvägen kan hämmas av CYP2D6-hämmare (och CYP3A4-hämmare), kinidin, ketokonazol och gestoden. CYP2D6 och CYP3A4 deltar således i den metabolismväg för tiotropiumbromid som leder till eliminering av en mindre del av dosen. Tiotropiumbromid hämmar inte CYP-isoformerna 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i humana levermikrosomer ens i koncentrationer högre än de terapeutiska doserna.

*Eliminering:* Efter inhalation varierar den effektiva halveringstiden för tiotropiumbromid mellan 27 och 45 timmar hos friska frivilliga och KOL-patienter. Den effektiva halveringstiden var 34 timmar hos patienter med astma. Totalclearance var 880 ml/min efter intravenös dosering till unga friska frivilliga. Intravenöst administrerat tiotropium utsöndras i huvudsak oförändrat i urinen (74 %). När KOL-patienter inhalerade inhalationsvätska och nådde steady state utsöndrades 18,6 % (0,93 mikrog) av dosen i urinen. Återstoden av läkemedlet som inte absorberats når i huvudsak tarmarna och elimineras via faeces.

Efter inhalation av inhalationsvätska hos friska frivilliga utsöndrades 20,1–29,4 % av dosen i urinen. Hos patienter med astma utsöndrades 11,9 % (0,595 mikrog) av dosen oförändrad i urinen under

24 timmar efter dosering vid steady state. Återstoden av läkemedlet som inte absorberats når i huvudsak tarmarna och elimineras via faeces. Renalt clearance för tiotropium överskrider kreatininclearance, vilket tyder på sekretion i njurarna. Efter upprepad inhalation en gång dagligen hos KOL-patienter nåddes farmakokinetisk steady state efter 7 dagar utan ytterligare ackumulering.

*Linjäritet/icke-linjäritet:* Tiotropium uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska området oberoende av beredningsform.

### c) Skillnader mellan patientgrupper

*Geriatriska patienter:* Som förväntat med alla läkemedel som främst utsöndras renalt kan stigande ålder relateras till minskat renalt clearance för tiotropium (347 ml/min hos KOL-patienter yngre än 65 år och 275 ml/min hos KOL-patienter  $\geq$  65 år). Detta medförde ingen motsvarande ökning av  $AUC_{0-6,ss}$  eller  $C_{max,ss}$ . Den systemiska exponeringen för tiotropium sågs inte variera med ålder hos patienter med astma.

*Patienter med nedsatt njurfunktion:* Efter inhalation av tiotropium en gång dagligen till steady state hos KOL-patienter gav lindrig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 50–80 ml/min) ett något högre  $AUC_{0-6,ss}$  (1,8–30 % högre) och motsvarande  $C_{max,ss}$ -värden, jämfört med patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $>$  80 ml/min).

Hos KOL-patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance  $<$  50 ml/min) ledde intravenös administrering av en enkeldos tiotropium till en fördubbling av total exponering (82 % högre  $AUC_{0-4h}$  och 52 % högre  $C_{max}$ ) jämfört med KOL-patienter med normal njurfunktion. Detta bekräftades av plasmakoncentrationerna efter tillförsel av inhalationspulver. Hos astmapatienter med lindrig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 50–80 ml/min) medförde inhalerat tiotropium ingen betydande ökning av den systemiska exponeringen jämfört med patienter med normal njurfunktion.

*Patienter med nedsatt leverfunktion:* Leverinsufficiens förväntas inte ha någon relevant inverkan på farmakokinetiken för tiotropium. Tiotropium elimineras främst genom renal utsöndring (74 % hos unga friska frivilliga) 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 inhalation 20–70 % högre vid steady state hos japanska KOL-patienter jämfört med kaukasiska KOL-patienter, men ingen ökad mortalitet eller kardiell risk observerades för japanska patienter jämfört med kaukasier. Farmakokinetiska data för andra etniska grupper eller raser är otillräckliga.

*Pediatrika patienter:*

#### Astma

Toppexponering och total exponering för tiotropium ( $AUC$  och urinutsöndring) var jämförbara mellan astmapatienter i åldersgrupperna 6–11 år, 12–17 år och  $\geq$  18 år. Baserat på urinutsöndring var den totala exponeringen för tiotropium 52–60 % lägre hos patienter i åldern 1–5 år jämfört med de äldre åldersgrupperna. Den totala exponeringen efter justering för kroppsyta var jämförbar i alla åldersgrupper. Spiriva Respimat administrerades med hjälp av en ventilförsedd andningsbehållare med ansiktsmask till patienter i åldern 1–5 år.

#### KOL

Inga pediatrika patienter ingick i KOL-programmet (se avsnitt 4.2).

### Cystisk fibros

Efter inhalation av 5 mikrog tiotropium var plasmanivån av tiotropium hos patienter i åldern  $\geq 5$  år med cystisk fibros 10,1 pikog/ml 5 minuter efter administrering vid steady state, och den minskade snabbt därefter.

Den tillgängliga andelen av dosen hos patienter i åldern  $< 5$  år med cystisk fibros som använde andningsbehållare plus mask var cirka 3–4 gånger lägre än vad som observerades hos patienter i åldern 5 år eller äldre med cystisk fibros. Tiotropiumexponeringen var relaterad till kroppsvikt hos patienter i åldern  $< 5$  år med cystisk fibros.

### d) Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Det finns inget direkt samband mellan farmakokinetik och farmakodynamik.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Många effekter som observerats i gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och reproduktionseffekter kan förklaras med de antikolinerga egenskaperna hos tiotropiumbromid. Typiska effekter som observerades hos djur var minskat födointag, minskad ökning av kroppsvikten, torr mun och näsa, minskat tårflöde och minskad salivutsöndring, mydriasis och takykardi. Andra relevanta effekter som observerades i studier av allmäntoxicitet var en lindrig irritation i luftvägarna hos råtta och mus, som tog sig uttryck i rinit samt förändringar i epitelet i nashålan och struphuvudet. Hos råtta observerades även förändringar som tydde på prostatit samt urinstenar i urinblåsan.

Hos unga råttor exponerade postnatalt från dag 7 till sexuell mognad observerades samma direkta och indirekta farmakologiska förändringar som i toxicitetsstudien med upprepad dosering, även rinit. Ingen systemisk toxicitet och inga toxikologiskt relevanta effekter på centrala utvecklingsparametrar, trakea eller utveckling av nyckelorgan observerades.

Skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling kunde endast visas vid doser som var toxiska för moderdjuren. Tiotropiumbromid hade inga teratogena effekter hos råtta eller kanin. I en allmän reproduktions- och fertilitetsstudie på råtta sågs inga negativa effekter på fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos vare sig behandlade moderdjur eller deras avkomma, oavsett dos.

Förändringarna i luftvägarna (irritation) och de urogenitala organen (prostatit) samt de reproduktionstoxikologiska effekterna observerades vid lokal eller systemisk tillförsel av doser som var mer än femfaldigt högre än den terapeutiska dosen. Studier av genotoxicitet och karcinogenicitet visade inga speciella risker för människor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Bensalkoniumklorid  
Dinatriumedetat  
Renat vatten  
Saltsyra 3,6 % (för pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Hållbarhet av läkemedelsbehållare vid användning: 3 månader

Hållbarhet av inhalator vid användning: 1 år

Rekommenderad användning: 6 läkemedelsbehållare per inhalator

Notera: Respimat inhalator för flergångsbruk har testats med 540 puffar (motsvarande 9 läkemedelsbehållare) med bibehållen funktion.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Får ej frysas.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Typ och material i behållaren som är i kontakt med läkemedlet:

Lösningen fylls i en behållare av polyeten/polypropen med ett polypropylenlock med integrerad silikonring för försegling. Behållaren ligger i en aluminiumcylinder.

Varje behållare innehåller 4 ml inhalationsvätska.

Förpackningsstorlekar och inhalatorer:

1-pack: en Respimat inhalator för flergångsbruk och en läkemedelsbehållare, som innehåller 60 puffar (30 läkemedelsdoser)

3-pack: en Respimat inhalator för flergångsbruk och tre läkemedelsbehållare, som innehåller 60 puffar (30 läkemedelsdoser) vardera

1-pack refill: 1 läkemedelsbehållare som innehåller 60 puffar (30 läkemedelsdoser)

3-pack refill: 3 läkemedelsbehållare som innehåller 60 puffar (30 läkemedelsdoser) vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

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

22537

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

Datum för det första godkännandet: 11.12.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 21.06.2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.07.2024