

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Srivasso 18 mikrog inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tiotropium on keuhkoputkia laajentava ylläpitohoitolääke, helpottamaan keuhkoastma- ja COPD-oireita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Valmiste on tarkoitettu ainoastaan inhaloitavaksi.

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

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

Tiotropiumbromidikapselit ovat tarkoitettu ainoastaan inhaloitavaksi eikä otettavaksi suun kautta.

Tiotropiumbromidikapseleita ei saa niellä.

Tiotropiumbromidi inhaloidaan ainoastaan HandiHaler-laitteella.

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 ≤ 50 ml/min), ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2.

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

Pediatriset potilaat

Keuhkohtaumatauti

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

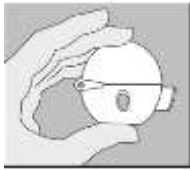
Kystinen fibroosi

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

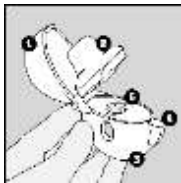
Antotapa

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

Käyttö- ja käsittelyohjeet



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



HandiHaler

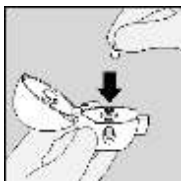
1. Suojakansi
2. Suukappale
3. Alaosa
4. Kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu nappi
5. Keskikammio



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



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



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



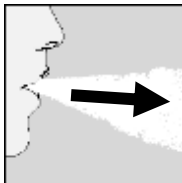
4.

Sulje suukappale tiukasti, kunnes kuulet napsahduksen. Jätä suojakansi auki.



5.

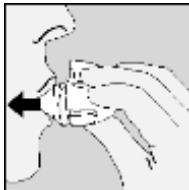
Pidä HandiHaler-laitetta suukappale ylöspäin ja paina kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu nappi (4) vain kerran täysin pohjaan ja vapauta nappi. Kapseliin tulee näin reiät, joista lääkeaine vapautuu sisään hengitettäessä.



6.

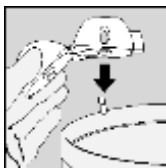
Hengitä pitkään ulos rauhallisesti.

Tärkeää: Älä hengitä koskaan ulos suukappaleen läpi.



7.

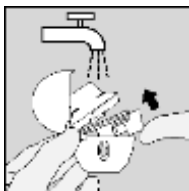
Aseta HandiHaler-laitteen suukappale suuhusi ja sulje huulesi tiukasti suukappaleen ympärille. Pidä pääsi pystyssä ja hengitä hitaasti ja syvään sisään, kuitenkin niin voimakkaasti, että kuulet tai tunnet kapselin värisevän keskikammiossa. Hengitä sisään, kunnes keuhkosi ovat täynnä; pidätä hengitystä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



8.

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

HandiHalerin puhdistaminen:



9.

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

Kapselien ottaminen repäisypakkauksesta:



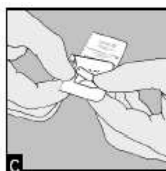
A.

Taita foliolevy keskeltä kahtia varovasti katkoviivaa pitkin.



B.

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



C.

Poista kapseli.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Välittömiä yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen oton jälkeen.

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

Inhaloitavat lääkkeet saattavat aiheuttaa inhalaatiosta johtuvan bronkospasmin.

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

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

Potilaita tulee kehottaa välttämään lääkejauheen joutumista silmiin. Heille on kerrottava, että se voi

laukaista ahdaskulmaglaukooman tai pahentaa sitä tai aiheuttaa kipua tai epämiellyttäviä tuntemuksia silmässä, näön tilapäistä hämärtymistä, valokehien tai värikuvien ilmaantumista näkökenttään sekä silmien punoitusta, johon on syynä sidekalvon verentungos ja sarveiskalvon turvotus. Jos potilaalle kehittyy mikä tahansa näiden silmäoireiden yhdistelmä, potilaan pitää lopettaa tiotropiumbromidin käyttö ja ottaa välittömästi yhteyttä silmälääkäriin.

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Srivasso 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 Srivasso -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 Srivasso-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen aine. Päätöksessä jatkaako/lopettaako imetys tai jatkaako/lopettaako Srivasso-valmisteen käyttö pitää ottaa huomioon imetyksen hyöty lapselle ja Srivasso-valmisteen hyöty äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää Srivasso-valmisteen antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

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

Yleisyydet on määritelty käyttäen seuraavaa tapaa:

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

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

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

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

Hermosto

Heitehuimaus	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen
Makuhäiriö	Melko harvinainen
Unettomuus	Harvinainen

Silmät

Näön hämärtyminen	Melko harvinainen
Glaukooma	Harvinainen
Kohonnut silmän sisäinen paine	Harvinainen

Sydän

Eteisvärinä	Melko harvinainen
Supraventrikulaarinen takykardia	Harvinainen
Takykardia	Harvinainen
Palpitaatio	Harvinainen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

Kuiva suu	Yleinen
Gastroesofageaalinen refluksi	Melko harvinainen
Ummetus	Melko harvinainen

Suunielun sammas	Melko harvinainen
Suolitukos (mukaan luettuna suolen lamaaneminen)	Harvinainen
Ientulehdus	Harvinainen
Kielitulehdus	Harvinainen
Nielemishäiriö	Harvinainen
Suutulehdus	Harvinainen
Pahoinvointi	Harvinainen
Karies	Tuntematon

Iho ja ihonalainen kudokset, immuunijärjestelmä

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

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

Munuaiset ja virtsatie

Vaikeutunut virtsaaminen	Melko harvinainen
Virtsaumpi	Melko harvinainen
Virtsatieinfektio	Harvinainen

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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

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

Muut erityisryhmät

län lisääntyessä antikolinergisten vaikutusten esiintyminen saattaa kasvaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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.

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen spesifinen muskariinireseptoriantagonisti, jollaisia kliinisessä lääketieteessä nimitetään usein antikolinergeiksi. Tiotropiumbromidi estää parasympaattisesta hermonpääteestä vapautuvan asetyylikoliinin kolinergisia (keuhkoputkia supistavia) vaikutuksia sitoutumalla hengitysteiden sileän lihaksen muskariinireseptoreihin. Sillä on samanlainen affiniteetti muskariinireseptorialatyyppeihin M₁ - M₅. Hengitysteissä tiotropiumbromidi antagonisoi kilpailevasti ja palautuvasti M₃-reseptoreja aiheuttaen relaksaation. Vaikutus oli annoksesta riippuva ja kesti yli 24 tuntia. Vaikutuksen pitkä kesto johtuu todennäköisesti hyvin hitaasta dissosioitumisesta M₃-reseptoreista - sen dissosiaation puoliintumisaika on merkittävästi pidempi kuin ipratropiumilla. Koska tiotropiumbromidi on N-kvaternaarinen antikolinergi, se on inhaloitaessa paikallisesti (bronko)selektiivinen antaen hyvän terapeuttisen vasteen ennen kuin systemisiä antikolinergisiä vaikutuksia ilmenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Sydämen elektrofysiologia

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Keuhkojen toiminta

Tiotropiumbromidi paransi kerran päivässä annettuna merkittävästi keuhkojen toimintaa (ulohengityksen sekuntikapasiteetti, FEV₁, ja nopea vitaalikapasiteetti, FVC) 30 minuutin kuluessa ensimmäisen annoksen ottamisesta. Vaikutus kesti 24 tuntia. Farmakodynaaminen vakaa tila

saavutettiin viikon kuluessa siten, että suurin osa bronkodilaatiosta havaittiin kolmanteen päivään mennessä. Potilaan päivittäisten mittausten perusteella tiotropiumbromidi paransi aamulla ja illalla mitattuja PEF-arvoja (uloshengityksen huippuvirtausarvoja) merkitsevästi. Tiotropiumbromidin keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi koko vuoden mittaisen hoitajakson ajan, eikä viitteitä toleranssin kehittymisestä todettu.

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

Kliiniset tutkimukset (enintään yhden vuoden mittaiset tutkimukset)

Hengenahdistus, suorituskyky

Tiotropiumbromidin havaittiin lievittävän potilaiden hengenahdistusta merkitsevästi (Transition Dyspnoea -indeksin perusteella arvioituna). Nämä vaikutukset säilyivät koko hoitajakson ajan.

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

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Srivasso paransi terveyteen liittyvää elämänlaatua, kun sitä mitattiin St. George's Respiratory kyselylomakkeen (SGRQ) kokonaistuloksella yhdeksän kuukautta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä kokeessa, johon osallistui 492 potilasta. Srivasso-valmisteella hoidettujen potilaiden osuus, joka saavutti merkitsevää parannusta SGRQ:n kokonaistuloksessa (t.s. > 4 yksikköä) oli 10,9 % korkeampi lumelääkkeeseen verrattuna (59,1 % Srivasso ryhmässä vs. 48,2 % lumeryhmässä (p=0,029)). Keskimääräinen ero ryhmien välillä oli 4,19 yksikköä (p=0,001; luottamusväli 1,69 – 6,68). Parannukset SGRQ pisteiden osa-alueille olivat 8,19 yksikköä ”oireille”, 3,19 yksikköä ”aktiivisuudelle” ja 3,61 yksikköä ”vaikutukselle päivittäiseen elämään”. Parannukset kaikissa näissä erillisissä osa-alueissa olivat tilastollisesti merkitseviä.

COPD:n pahenemisvaiheet

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

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

Taulukko 1: Yhteenvedo taudin pahenemisvaiheen päätapahtumista

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CI = 0,65; 0,999).

Tiotropium-aktiivikontrolloitu tutkimus

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

a) Yleistä

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

b) Vaikuttavan aineen yleisiä piirteitä lääkkeen oton jälkeen

Imeytyminen: Nuorille terveille vapaaehtoisille annetun inhalaation jälkeinen absoluuttinen hyötyosuus, 19,5 %, viittaa siihen, että keuhkoihin päätyvän fraktion hyötyosuus on suuri. Tiotropiumbromidi-oraaliliuosten absoluuttinen hyötyosuus on 2-3 %. Suurimmat tiotropiumpitoisuudet plasmassa havaittiin 5-7 minuuttia inhaloinnin jälkeen.

Vakaassa tilassa plasman tiotropium huippupitoisuus keuhkohtaumapotilailla oli -12,9 pikog/ml ja pitoisuus pieneni nopeasti monitilamallin mukaisesti. Vakaan tilan pitoisuus oli -1,71 pikog/ml. Systeeminen altistus tiotropiumille oli samanlaista HandiHaler-laitteen kautta inhaloituna kuin Respimat-inhalaattorin kautta inhaloituna.

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

tiotropiumbromidi ei läpäise veri-aivoestettä merkitsevässä määrin.

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-entsyymaattisesti alkoholiksi (N-metyyliskopiini) ja hapoksi (ditiennyiliglykolihappo), jotka eivät sitoudu muskariinireseptoreihin. Ihmisen maksan mikrosomeilla ja hepatosyyteillä tehtyjen in-vitro kokeiden mukaan osa lääkkeestä (< 20 % annoksesta i.v. annon jälkeen) metaboloituu edelleen hapettumalla sytokromi P450 entsyymien (CYP) vaikutuksesta ja sen jälkeen glutationikonjugaation kautta erilaisiksi faasi II metaboliiteiksi. Maksan mikrosomeilla tehdyt in vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsyymaattista metaboliatietä voidaan estää CYP2D6 (ja 3A4) -estäjillä, kinidiinillä, ketokonatsolilla ja gestodeenillä. Täten CYP2D6 ja -3A4 osallistuvat siihen tiotropiumbromidin metaboliareittiin, joka on vastuussa pienemmästä osasta annoksen eliminaatiota. Tiotropiumbromidi ei estä CYP:n isoformeja 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eikä 3A ihmisen maksan mikrosomeissa edes terapeuttisia annoksia suuremmilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio: Tiotropiumin efektiivinen puoliintumisaika keuhkohtaumatautipotilailla vaihtelee 27–45 tunnin välillä. Kokonaispuhdistuma oli nuorissa terveissä vapaaehtoisissa 880 ml/min laskimoon annetun annoksen jälkeen. Laskimoon annettu tiotropium erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan (74 %). Kun keuhkohtaumatautipotilaat inhaloivat tiotropiumia jauheena ja saavuttavat vakaan tilan, virtsaan poistuu 7 % (1,3 mikrog) annoksesta muuttumattomana lääkeaineena 24 tunnin aikana. Jäljelle jäävä imeytymätön lääkeaine jää pääosin suoleen ja eliminoituu ulosteessa. Tiotropiumin munuaispuhdistuma on suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa sen erittymiseen virtsaan. Kun keuhkohtaumapotilaille annettiin lääkettä pitkään inhalaatio kerran päivässä, farmakokineettisesti vakaa tila saavutettiin 7 vuorokauden kuluessa, eikä kertymistä sen jälkeen tapahtunut.

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

c) Potilaiden väliset erot

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

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

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

Maksan vajaatoimintapotilaat: Maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan oleellisesti tiotropiumin farmakokinetiikkaan. Tiotropium poistuu pääasiassa munuaisten kautta (74 % nuorilla terveillä vapaaehtoisilla) ja muuttumalla 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: Ks.kohta 4.2.

d) Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikalla ja farmakodynamiikalla ei ole suoria vaikutuksia toisiinsa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Raskaudelle, alkion ja sikiön kehitykselle, synnytykselle tai synnytyksen jälkeiselle kehitykselle vahingollisia vaikutuksia voitiin todeta vain annoksista, jotka olivat emolle toksisia. 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

Laktoosimonohydraatti (saattaa sisältää pieniä määriä maitoproteiineja).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Repäisy-pakkauksen ensimmäisen avauskerran jälkeen käytettävä seuraavien 9 päivän kuluessa. Käytön jälkeen HandiHaler-laite vaihdetaan uuteen 12 kuukauden kuluttua.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/PVC/ Alumiinirepäisyfolioliuskat, joissa 10 kapselia.

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

Pakkauskoost ja laitteet:

Kotelo, joka sisältää 30 kapselia (3 repäisyypakkausta)

Kotelo, joka sisältää 60 kapselia (6 repäisyypakkausta)

Kotelo, joka sisältää 90 kapselia (9 repäisyypakkausta)

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

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

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

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

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32218

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.09.2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.06.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.03.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Srivasso 18 mikrogram, inhalationspulver, hård kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En inhalationspulverkapsel innehåller 22,5 mikrog tiotropiumbromidmonohydrat motsvarande 18 mikrog tiotropium.

Den levererade dosen (dosen som lämnar munstycket på inhalatorn HandiHaler) är 10 mikrogram tiotropium.

Hjälpämne med känd effekt: En kapsel innehåller cirka 5,5 milligram laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel

Ljusgrön hård kapsel, som innehåller inhalationspulver, med produktkoden TI 01 och företagets symbol tryckt på kapseln.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tiotropium är en bronkdilaterare för underhållsbehandling, avsedd för lindring av symtom hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Detta läkemedel är endast avsett för inhalation.

Den rekommenderade doseringen av tiotropiumbromid är inhalation av innehållet i en kapsel via inhalatorn HandiHaler en gång per dygn, vid samma tidpunkt varje dag.

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas.

Tiotropiumbromidkapslarna är enbart avsedda för inhalation, inte för oralt bruk. Kapslarna får inte sväljas.

Tiotropiumbromid ska endast inhaleras via inhalatorn HandiHaler.

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 ≤ 50 ml/min), se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2.

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

Pediatriisk population

KOL

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

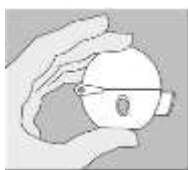
Cystisk fibros

Säkerhet och effekt för Srivasso 18 mikrog för barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

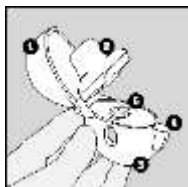
Administreringssätt

För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet bör läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal lära patienten hur inhalatorn används.

Anvisningar om användning och hantering



Följ noga läkarens instruktioner för användning av Srivasso. HandiHaler är formgiven speciellt för inhalation av Srivasso och ska inte användas till andra läkemedel. Du kan använda HandiHaler under ett års tid.



HandiHaler

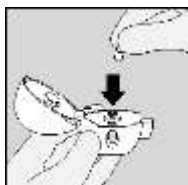
1. Skyddslock
2. Munstycke
3. Underdel
4. Knapp för att göra hål i kapseln
5. Kammare



- 1.** Frigör skyddslocket genom att trycka in knappen (4) fullständigt och därefter släppa den.



- 2.** Öppna skyddslocket genom att dra det uppåt. Öppna sedan munstycket genom att vika det uppåt.



- 3.** Ta ut en Srivasso kapsel från förpackningen (omedelbart före användning) och placera kapseln i kammaren (5), som figuren visar. Kapseln kan placeras med valfri ände nedåt.

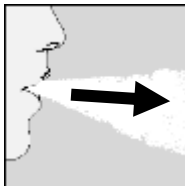
- 4.** Stäng munstycket bestämt tills du hör ett klickljud. Lämna skyddslocket



öppet.

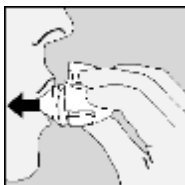


5. Håll inhalatorn HandiHaler med munstycket uppåt och tryck in knappen (4) fullständigt endast en gång och släpp den åter. Därigenom gör du hål i kapseln så att läkemedlet frigörs vid inandning.

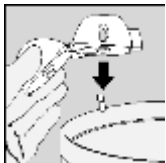


6. Andas ut fullständigt.

OBS! Det är viktigt att aldrig andas ut genom munstycket.

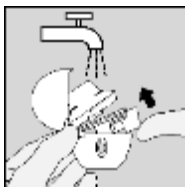


7. Lyft HandiHaler till munnen och slut läpparna tätt runt munstycket. Håll huvudet upprätt och andas in sakta och djupt, men ändå så snabbt att du hör eller känner kapseln vibrera. Andas tills lungorna känns fulla, håll andan så länge det känns bekvämt och ta samtidigt bort HandiHaler från munnen. Återgå till normal andning. Upprepa steg 6-7 en gång för att tömma kapseln fullständigt.



8. Öppna munstycket igen. Stjälp ut den tomma gelatinkapseln och kasta den. Stäng munstycket och skyddslocket vid förvaring av din HandiHaler.

Rengöring av HandiHaler:



9. Rengör HandiHaler en gång i månaden. Öppna skyddslocket och munstycket. Öppna därefter underdelen genom att lyfta knappen (4). Skölj hela inhalatorn med varmvatten för att få bort allt pulver. Torka HandiHaler noga genom att hälla ur vattnet på ett mjukt papper och lufttorka därefter HandiHaler med skyddslocket, munstycket och underdelen öppen. Det tar 24 timmar att lufttorka inhalatorn, så gör ren den omedelbart efter användning, så är den klar att använda vid nästa dosering. Utsidan av munstycket kan vid behov göras ren med ett fuktigt (ej vått) mjukt papper.

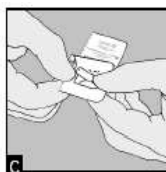
Att ta kapslar ur förpackningen



A.
Dela blisterkartorna genom att riva i mitten längs perforeringen.



B.
Håll i fliken och drag av folien tills en kapsel syns helt (omedelbart före användning). Om ytterligare en kapsel av misstag exponeras för luft ska denna kapsel kasseras.



C.
Ta loss kapseln.

Srivasso-kapslarna innehåller endast en liten mängd pulver och är därför endast delvis fyllda.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Tiotropiumbromid är en bronkdilaterare för underhållsbehandling en gång per dygn. Det ska inte användas som akutläkemedel för inledande behandling vid akuta attacker av bronkospasm.

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan möjligen uppträda efter tillförsel av inhalationspulver med tiotropiumbromid.

På grund av sin antikolinerga aktivitet ska tiotropiumbromid användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blåshalsförträngning (se avsnitt 4.8).

Inhalationsläkemedel kan orsaka inhalationsutlöst bronkospasm.

Insättning av tiotropium ska ske med försiktighet 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 ≤ 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 pulver i ögonen. De ska informeras om att detta kan utlösa eller förvärra trångvinkelglaukom, framkalla smärta eller obehag i ögonen, övergående dimsyn, halo- eller färgfenomen tillsammans med röda ögon på grund av konjunktival kongestion och kornealödem. Patienterna ska avbryta behandlingen med tiotropiumbromid och kontakta ögonläkare omedelbart om någon kombination av dessa ögonsymtom uppträder.

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).

Srivasso kapslar innehåller 5,5 mg laktosmonohydrat. Denna mängd orsakar normalt inga problem hos patienter med laktosintolerans. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Hjälpmämnet laktosmonohydrat kan innehålla små mängder av mjölkprotein som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Även om inga interaktionsstudier genomförts har tiotropiumbromid inhalationspulver 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, d.v.s. läkemedel som ofta används vid behandling av KOL.

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 Srivasso 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 Srivasso 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 Srivasso under amning. Tiotropiumbromid är en långverkande substans. Ett beslut om att antingen fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta behandlingen med Srivasso ska fattas med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med Srivasso 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, dimsyn och huvudvärk 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 Srivasso.

Tabellerad sammanfattning av biverkningar

Frekvenserna av biverkningarna som anges nedan är baserade på en icke-justerad incidens av biverkningar (d.v.s. händelser som ansetts orsakade av tiotropium), som observerats i tiotropiumgruppen (9 647 patienter) i 28 poolade, placebokontrollerade kliniska studier med behandlingsperioder från fyra veckor upp till fyra 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).

Organsystem/MedDRA-term	Frekvens
<u>Metabolism och nutrition</u>	
Dehydrering	Ingen känd frekvens
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	
Yrsel	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga
Smakförändring	Mindre vanliga
Sömlöshet	Sällsynta
<u>Ögon</u>	
Dimsyn	Mindre vanliga
Glaukom	Sällsynta
Ökat intraokulärt tryck	Sällsynta
<u>Hjärtat</u>	
Förmaksflimmer	Mindre vanliga
Supraventrikulär takykardi	Sällsynta
Takykardi	Sällsynta
Palpitationer	Sällsynta
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	
Faryngit	Mindre vanliga
Dysfoni	Mindre vanliga
Hosta	Mindre vanliga
Bronkospasm	Sällsynta
Näsblödning	Sällsynta
Laryngit	Sällsynta
Sinuit	Sällsynta
<u>Magtarmkanalen</u>	
Muntorrhet	Vanliga
Gastroesofagal refluxsjukdom	Mindre vanliga
Förstoppning	Mindre vanliga
Orofaryngeal candidainfektion	Mindre vanliga
Tarmobstruktion (inkl. paralytisk ileus)	Sällsynta
Gingivit	Sällsynta

Glossit	Sällsynta
Dysfagi	Sällsynta
Stomatit	Sällsynta
Illamående	Sällsynta
Karies	Ingen känd frekvens

Hud och subkutan vävnad,

Immunsystemet

Utslag	Mindre vanliga
Urtikaria	Sällsynta
Pruritus	Sällsynta
Överkänslighet (inkl. omedelbara reaktioner)	Sällsynta
Angioödem	Sällsynta
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
Hudinfektion, hudulcerationer	Ingen känd frekvens
Torr hud	Ingen känd frekvens

Muskuloskeletala systemet och

bindväv

Ledsvullnad	Ingen känd frekvens
-------------	---------------------

Njurar och urinvägar

Dysuri	Mindre vanliga
Urinretention	Mindre vanliga
Urinvägsinfektion	Sällsynta

Beskrivning av utvalda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier var ofta observerade biverkningar antikolinerga biverkningar som muntorrhet, som förekom hos ca 4 % av patienterna. I 28 kliniska studier medförde muntorrhet att behandlingen avbröts hos 18 av de 9 647 patienter som behandlades med tiotropium (0,2 %).

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

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

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, fränsett muntorrhet, när friska frivilliga i 7 dagars tid gavs upp till 170 mikrogram

tiotropiumbromid. I en studie med upprepad dosering till KOL-patienter, där den maximala dygnsdosen var 43 mikrogram tiotropiumbromid under fyra veckor, observerades inga signifikanta biverkningar.

Akut intoxication orsakad av oavsiktligt oralt intag av tiotropiumbromidkapslar är osannolik, eftersom den orala biotillgängligheten för tiotropiumbromid är låg.

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 som i klinisk praxis ofta kallas antikolinergikum. Genom bindning till muskarinreceptorerna i bronkernas glatta muskulatur hämmar tiotropiumbromid de kolinergera (bronkkonstriktiva) effekterna av acetylkolin, som frisätts från de parasympatiska nervändarna. Den har liknande affinitet till subtyperna av muskarinreceptorerna M₁–M₅. I luftvägarna hämmar tiotropiumbromid kompetitivt och reversibelt M₃-receptorerna, vilket leder till relaxering. Effekten var dosberoende och varade mer än 24 timmar. Den långa effektdurationen beror troligen på den mycket långsamma dissociationen från M₃-receptorerna, som leder till en signifikant längre dissociationshalveringstid än den man sett med ipratropium. 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

Den bronkdilaterande effekten är primärt en lokal effekt (i luftvägarna), inte en systemisk effekt. Dissociationen från M₂-receptorerna är snabbare än från M₃-receptorerna, vilket i funktionella *in vitro*-studier tog sig uttryck i en kinetiskt kontrollerad receptorsubtypsselektivitet, så att selektiviteten riktad mot M₃ var högre än den som riktades mot M₂. Den kraftiga effekten av läkemedlet och den långsamma receptordissociationen tog sig uttryck i en kliniskt signifikant och långvarig bronkdilatation hos patienter med KOL.

Kardiell elektrofysiologi

Elektrofysiologi: I en särskild QT-studie på 53 friska frivilliga personer gav 18 mikrogram respektive 54 mikrogram (d.v.s. tre gånger den terapeutiska dosen) Srivasso under 12 dagar ingen signifikant förlängning av QT-intervallet på EKG.

Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska utvecklingsprogrammet omfattade fyra ettåriga studier och två sex månader långa studier, alla randomiserade och dubbelblinda. I studierna deltog 2 663 patienter (av vilka 1 308 fick tiotropiumbromid). De studier som pågick ett år utgjordes av två placebokontrollerade studier och två studier med ett aktivt jämförelsepreparat (ipratropium). I de två sexmånadersstudierna användes både salmeterol och placebo som jämförelse. I studierna mättes lungfunktion och hälsorelaterade parametrar, d.v.s. dyspné, exacerbationer och hälsorelaterad livskvalitet.

Lungfunktion

Tiotropiumbromid tillfört en gång per dygn förbättrade lungfunktionen signifikant (forcerad expiratorisk volym under första sekunden, FEV₁ och forcerad vitalkapacitet, FVC) inom 30 minuter efter första dosen, och effekten bibehölls under 24 timmar. Farmakodynamiskt steady state uppnåddes inom en vecka, så att största delen av bronkdilatationen observerades vid dag 3. Tiotropiumbromid förbättrade signifikant PEF-värdena (det maximala utandningsflödet) morgon och kväll enligt patientens dagliga mätningar. Den bronkdilaterande effekten av tiotropiumbromid bibehölls under hela den ettåriga behandlingsperioden utan några tecken på toleransutveckling.

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

Kliniska studier (upp till 12 månader långa)

Dyspné, prestationsförmåga

Tiotropiumbromid lindrade signifikant dyspné hos patienterna (utvärderat enligt Transition Dyspnoea Index). Effekten bibehölls under hela behandlingstiden.

Inverkan av minskad dyspné på prestationsförmågan undersöktes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med 433 patienter med medelsvår till svår KOL. I dessa studier gav sex veckors behandling med Srivasso en signifikant förbättring av den symtombegränsade belastningstiden: tiden vid cykelergometri vid en belastning på 75 % av maximal arbetskapacitet förbättrades med 19,7 % (studie A) respektive 28,3 % (studie B) jämfört med placebo.

Hälsorelaterad livskvalitet

I en nio månader lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 492 patienter förbättrade Srivasso den hälsorelaterade livskvaliteten, mätt som totalpoäng enligt frågeformuläret St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Andelen patienter som behandlades med Srivasso och som uppnådde en betydande förbättring i SGRQ-totalpoäng (d.v.s. > 4 enheter) var 10,9 % högre jämfört med placebo (59,1 % i Srivasso-gruppen jämfört med 48,2 % i placebogruppen [p = 0,029]). Medelvärdet för skillnaden mellan grupperna var 4,19 enheter (p = 0,001; konfidensintervall [KI]: 1,69–6,68). Förbättringen av SGRQ-poängen vad gäller olika delområden var 8,19 enheter för "symtom", 3,91 enheter för "aktivitet" och 3,61 enheter för "påverkan på dagligt liv". Förbättringen på alla dessa separata delområden var statistiskt signifikant.

KOL-exacerbationer

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

En randomiserad, dubbelblind, dubbelplacebostudie på ett år med parallella grupper jämförde effekten av behandling med Srivasso 18 mikrogram (en gång dagligen) respektive salmeterol HFA inhalationsspray 50 mikrogram (två gånger dagligen) på incidensen av medelsvåra till svåra exacerbationer hos 7 376 patienter med KOL och exacerbationer i anamnesen föregående år.

Tabell 1: Sammanfattning av effektmått vid exacerbationer

Effektmått	Srivasso 18 mikrogram N = 3 707	Salmeterol 50 mikrogram (HFA inhalations- spray) N = 3 669	Kvot (95 % KI)	p-värde
Tid [dagar] till första exacerbation †	187	145	0,83 (0,77–0,90)	< 0,001
Tid till första svåra (som kräver sjukhusvård) exacerbation [§]	-	-	0,72 (0,61–0,85)	< 0,001
Patienter med ≥1 exacerbation, n (%)*	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85–0,95)	< 0,001
Patienter med ≥ 1 svår (som kräver sjukhusvård) exacerbation, n (%)*	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66–0,89)	< 0,001

† Tid [dagar] avser första kvartilen patienter. Tiden till händelse mättes med hjälp av Cox proportionella riskmodell med centrum och behandling som poolade kovariater. Kvoten avser riskkvot.

§ Tiden till händelse mättes med hjälp av Cox proportionella riskmodell med centrum och behandling som poolade kovariater. Kvoten avser riskkvot. Tiden [dagar] i fråga om första kvartilen patienter kunde inte beräknas, då andelen patienter med svåra exacerbationer var för låg.

* Antalet patienter med händelser analyserades med hjälp av Cochran-Mantel-Haenszels test, där klassificerade data utgjordes av poolade prövningscenterdata. Kvoten avser riskkvot.

Jämfört med salmeterol förlängde Srivasso tiden till första exacerbation (187 dagar jämfört med 145 dagar), och risken minskade med 17 % (riskkvot 0,83, 95 % KI 0,77–0,90; $p < 0,001$). Srivasso förlängde också tiden till första svåra (som kräver sjukhusvård) exacerbation (riskkvot 0,72; 95 % KI 0,61–0,85; $p < 0,001$).

Kliniska långtidsstudier (över 1 år, upp till 4 år långa)

I en fyra år lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie med 5 993 randomiserade patienter (3 006 patienter fick placebo och 2 987 patienter fick Srivasso) bibehölls förbättringen i FEV₁ vid behandling med Srivasso jämfört med placebo oförändrad under de fyra åren.

En större andel av patienterna i Srivasso-gruppen fullföljde sin ≥ 45 månaders behandling än i placebogruppen (63,8 % respektive 55,4 %, $p < 0,001$).

Den årliga försämringen av FEV₁ jämfört med placebo var likartad mellan Srivasso och placebo. Under pågående behandling minskade risken för dödsfall med 16 %. Incidensen av dödsfall var 4,79/100 patientår i placebogruppen jämfört med 4,10/100 patientår i tiotropiumgruppen (riskkvot [tiotropium/placebo] = 0,84, 95 % KI = 0,73; 0,97). Behandling med tiotropium minskade risken för respiratorisk insufficiens (såsom noterats via biverkningsrapporter) med 19 % (2,09 respektive 1,68 fall/100 patientår, relativ risk [tiotropium/placebo] = 0,81, 95 % KI = 0,65; 0,999).

Tiotropiumstudie 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 Srivasso HandiHaler (5 694 patienter fick Srivasso HandiHaler och 5 711 patienter fick Spiriva Respimat). De primära effektvariablerna var tid till första KOL-exacerbation, tid till mortalitet oavsett orsak och i en undergrupp (906 patienter) FEV₁-dalvärde (före dos).

Tid till första KOL-exacerbation var numeriskt likvärdig under studien med Srivasso HandiHaler och Spiriva Respimat (riskkvot [Srivasso HandiHaler/Spiriva Respimat] 1,02; 95 % KI: 0,97–1,08). Medianen för antal dagar till första KOL-exacerbation var 719 dagar för Srivasso HandiHaler och 756 dagar för Spiriva Respimat.

Den bronkdilaterande effekten av Srivasso HandiHaler bibehölls under 120 veckor och var liknande den för Spiriva Respimat. Den genomsnittliga skillnaden i FEV₁-dalvärdet för Srivasso HandiHaler jämfört med Spiriva Respimat var 0,010 l (95 % KI: -0,018–0,038 l).

I en studie efter godkännande för försäljning, TioSpir-studien, jämfördes Spiriva Respimat med Srivasso HandiHaler. Mortalitet av alla orsaker, inklusive uppföljning av vital status, var likadan under studien mellan Srivasso HandiHaler och Spiriva Respimat (riskkvot [Srivasso HandiHaler/Spiriva Respimat] 1,04, 95 % KI: 0,91–1,19).

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

a) Allmän introduktion

Tiotropiumbromid är en icke-kiral kvartär ammoniumförening som har begränsad löslighet i vatten. Tiotropiumbromid administreras som inhalationspulver. Vid inhalation deponeras huvuddelen av den tillförda dosen i magtarmkanalen och en mindre del i målorganet, d.v.s. lungorna. Många 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 tillförsel av läkemedlet

Absorption: Den absoluta biotillgängligheten på 19,5 % efter inhalation hos unga friska frivilliga tyder på att biotillgängligheten är hög för den fraktion som når lungorna. Orala lösningar med tiotropiumbromid har en absolut biotillgänglighet på 2–3 %.

Maximal plasmakoncentration av tiotropium observerades 5–7 minuter efter inhalation. Vid steady state var den maximala plasmakoncentrationen av tiotropium hos KOL-patienter 12,9 pikog/ml och minskade snabbt enligt en flerkompartimentmodell. Dalvärdet för plasmakoncentrationen vid steady state var 1,71 pikog/ml. Den systemiska exponeringen för tiotropium efter inhalation via HandiHaler liknade den vid inhalation via Respimat-inhalator.

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 tiotropiumbromid 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 tillförsel) metaboliseras genom cytochrom P450-beroende (CYP-beroende) oxidation med åtföljande glutationskonjugering 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: Den effektiva halveringstiden för tiotropium varierar mellan 27 och 45 timmar hos KOL-patienter. 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 tiotropium i pulverform och nådde steady state utsöndrades 7 % (1,3 mikrogram) av dosen som oförändrad substans i urinen under 24 timmar. 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 farmakokinetiskt 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 (365 ml/min hos KOL-patienter yngre än 65 år och 271 ml/min hos KOL-patienter \geq 65 år). Detta medförde ingen motsvarande ökning av $AUC_{0-6, ss}$ eller $C_{max, ss}$.

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 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.

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.

Barn: Se avsnitt 4.2.

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 råttor och mus. Dessa fynd stöddes av rinit och förändringar i epitelet i nashålan och struphuvudet. Hos råttor observerades även förändringar som tydde på prostatit samt urinstenar i urinblåsan.

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 parningsförmågan 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

Laktosmonohydrat (kan innehålla små mängder mjölkprotein).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Använd inom 9 dagar efter att blistret öppnats första gången.

HandiHaler-inhalatorn ska bytas ut till en ny 12 månader efter första användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC/Aluminium-blistert med avdragbar folie innehållande 10 kapslar.

HandiHaler är ett hjälpmedel för inhalation av enkeldoser. HandiHaler är tillverkad av plastmaterialet (ABS) och rostfritt stål. Kapselkammaren är tillverkad av plastmaterialen metylmetakrylat-akrylnitril-butadienstyren (MABS) eller polykarbonat (PC).

Förpackningsstorlekar och inhalatorer:

Kartong med 30 kapslar (3 blister)

Kartong med 60 kapslar (6 blister)

Kartong med 90 kapslar (9 blister)

Kartong med inhalatorn HandiHaler och 10 kapslar (1 blister)

Kartong med inhalatorn HandiHaler och 30 kapslar (3 blister)

Sjukhusförpackning: storförpackning innehållande 5 kartonger med vardera 30 kapslar samt inhalatorn HandiHaler

Sjukhusförpackning: storförpackning innehållande 5 kartonger med vardera 60 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32218

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.09.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 24.06.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.03.2021