

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SPIRIVA 18 mikrog inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

Vaaleanvihreä kova kapseli. Kapseliin on painettu valmistekoodi TI 01 ja yrityksen logo.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

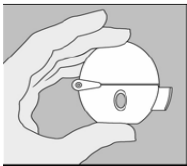
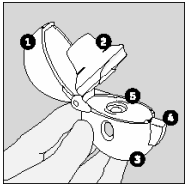
Tiotropiumbromidin suositusannostus on seuraava: yhden kapselin sisältö inhaloidaan HandiHaler-laitteella kerran päivässä aina samaan aikaan vuorokaudesta.

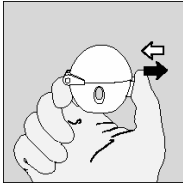
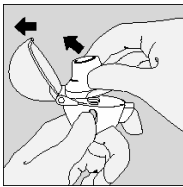
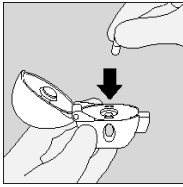
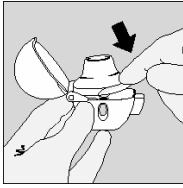
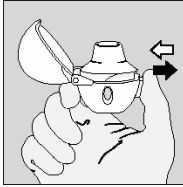
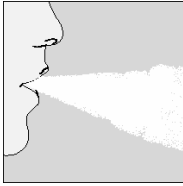
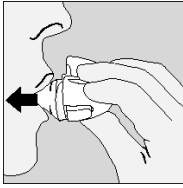
Suosittelua annosta ei saa ylittää.

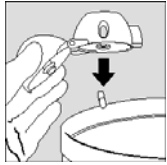
Tiotropiumbromidikapseleita ei saa niellä.

Tiotropiumbromidi inhaloidaan ainoastaan HandiHaler-laitteella.

Käyttö- ja käsittelyohjeet

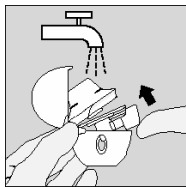
	Noudata tarkasti lääkärin ohjeita SPIRIVAn käytöstä. HandiHaler-laite on suunniteltu erityisesti SPIRIVAn käyttöä varten. Sitä ei saa käyttää minkään muun lääkkeen ottoon. Voit käyttää HandiHaler laitettasi SPIRIVAn ottamiseen noin vuoden ajan.
	HandiHaler 1. Suojakansi 2. Suukappale 3. Alaosa 4. Kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu nappi 5. Keskikammio

	<p>1. Vapauta suojakansi painamalla kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu nappi kokonaan pohjaan ja päästä sitten napista irti.</p>
	<p>2. Avaa suojakansi kokonaan vetämällä sitä ylöspäin. Avaa tämän jälkeen suukappale vetämällä sitä ylöspäin.</p>
	<p>3. Ota yksi SPIRIVA kapseli foliopakkauksesta (juuri ennen käyttöä) ja aseta se keskikammioon (5), kuten kuvattu. Kapselin voi laittaa kammioon kummin päin tahansa.</p>
	<p>4. Sulje suukappale tiukasti, kunnes kuulet napsahduksen. Jätä suojakansi auki.</p>
	<p>5. Pidä HandiHaler- laitetta suukappale ylöspäin ja paina kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu nappi (4) vain kerran täysin pohjaan ja vapauta nappi. Kapseliin tulee näin reiät, joista lääkeaine vapautuu sisäänhengitettäessä.</p>
	<p>6. Hengitä pitkään ulos rauhallisesti. Tärkeää: Älä hengitä koskaan ulos suukappaleen läpi.</p>
	<p>7. Aseta HandiHaler 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.</p>



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.

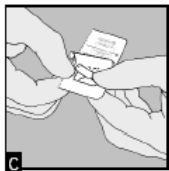
Kapseleiden ottaminen foliolevystä:



A.
Taita foliolevy keskeltä kahtia varovasti katkoviivaa pitkin.



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



C.
Poista kapseli.

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

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. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 5.2 Farmakokinetiikka.

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

Lapsipotilaat: tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen turvallisuutta ja tehokkuutta lapsipotilaille ei ole osoitettu, joten tiotropiumbromidia ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Tiotropiumbromidi-inhalaatiojauhetta ei saa antaa potilaille, jotka ovat yliherkkiä tiotropiumbromidille, atropiinille tai sen johdoksille, kuten ipratropiumille tai oksitropiumille, tai valmisteen apuaineelle laktoosimonohydraatille, joka sisältää maitoproteiinia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Välittömiä yliherkkyysoireita saattaa esiintyä tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen oton jälkeen.

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

Inhaloitavat lääkkeet saattavat aiheuttaa inhalaatiosta johtuvan bronkospasmin.

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. 5.2 Farmakokinetiikka).

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. 4.9 Yliannostus).

SPIRIVA kapselit sisältävät 5,5 mg laktoosimonohydraattia.

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 keuhkohtaumataudin hoidossa.

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

4.6 Raskaus ja imetys

Tiotropiumbromidin käytöstä raskauden aikana ei ole dokumentoitua kliinistä tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta, joka liittyi emoon kohdistuvaan toksisuuteen (ks kohta 5.3, Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. SPIRIVAA tulee käyttää raskauden aikana vain jos käyttö on selvästi tarpeen.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

a) Yleinen kuvaus

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää SPIRIVAn antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina.

b) Haittavaikutustaulukko

Alla luetelluille haittavaikutuksille annetut yleisyysluokitukset perustuvat karkeisiin haittatapahtumien esiintymistiheyksiin (t.s. tiotropiumin aiheuttamat tapahtumat), jotka havaittiin tiotropiumryhmässä (9149 potilasta) 26 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA:n käyttämä termi	Esiintymistiheys
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	
Kuivuminen	Tuntematon*
<u>Hermosto</u>	
Heitehuimaus	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen
Makuhäiriö	Melko harvinainen
Unettomuus	Harvinainen
<u>Silmät</u>	
Näön hämärtyminen	Melko harvinainen
Glaukooma	Harvinainen
Kohonnut silmän sisäinen paine	Harvinainen

<u>Sydän</u>	
Eteisvärinä	Melko harvinainen
Supraventrikulaarinen takykardia	Harvinainen
Takykardia	Harvinainen
Palpitaatio	Harvinainen
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>	
Nielutulehdus	Melko harvinainen
Dysfonia	Melko harvinainen
Yskä	Melko harvinainen
Bronkospasmi	Harvinainen
Nenäverenvuoto	Harvinainen
Kurkunpääntulehdus	Harvinainen
Sinuiitti	Harvinainen
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	
Kuiva suu	Yleinen
Suutulehdus	Melko harvinainen
Gastroesofageaalinen refluksi	Melko harvinainen
Ummetus	Melko harvinainen
Pahoinvointi	Melko harvinainen
Suolitukos (mukaan luettuna suolen lamaaneminen)	Harvinainen
Ientulehdus	Harvinainen
Kielitulehdus	Harvinainen
Suunielun sammas	Harvinainen
Nielemishäiriö	Harvinainen
Karies	Tuntematon*
<u>Iho ja ihonalainen kudos, Immuunijärjestelmä</u>	
Ihottuma	Melko harvinainen
Urtikaria	Harvinainen
Kutina	Harvinainen
Yliherkkyys (mukaan luettuina välittömät reaktiot)	Harvinainen
Angioneuroottinen edeema	Tuntematon*
<u>Ihotulehdus, ihohaava</u>	Tuntematon*
Kuiva iho	Tuntematon*
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	
Nivelturvotus	Tuntematon*
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>	
Vaikeutunut virtsaaminen	Melko harvinainen
Virtsauampi	Melko harvinainen
Virtsatieinfektio	Harvinainen

* tapahtumat eivät olleet tiotropiumin aiheuttamia 9149 potilaan tiotropiumryhmässä; kuitenkin tapauksia pidetään haittavaikutuksina, jotka liittyvät tiotropiumiin

c) Yksittäisiä vakavia ja/tai yleisiä haittatapahtumia koskevat tiedot

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 9149 potilaan tiotropiumryhmässä (0,2 %) 26 kliinisessä tutkimuksessa.

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

Lisätietoa erityisryhmistä

län lisääntyessä antikolinergisten vaikutusten esiintyminen saatavat kasvaa.

4.9 Yliannostus

Suuret tiotropiumbromidiannokset saattavat aiheuttaa antikolinergisiä merkkejä ja oireita.

Systeemisiä antikolinergisiä 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: Antikolinergit
ATC-koodi: R03B B04

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 M_1 - M_5 . Hengitysteissä tiotropiumbromidi antagonisoi kilpailevasti ja palautuvasti M_3 -reseptoreja aiheuttaen relaksaation. Vaikutus oli annoksesta riippuva ja kesti yli 24 tuntia. Vaikutuksen pitkä kesto johtuu todennäköisesti hyvin hitaasta dissosioitumisesta M_3 -reseptoreista - sen dissosiaation puoliintumisaika on merkitsevästi pidempi kuin ipratropiumilla. Koska tiotropiumbromidi on N-kvaternaarinen antikolinergi, se on inhaloitaessa paikallisesti (bronko)selektiivinen antaen hyvän terapeutin vasteen ennen kuin systeemisiä antikolinergisiä vaikutuksia ilmenee. Bronkodilataatio on ensisijaisesti paikallinen vaikutus (hengitysteihin), ei systeeminen.

Dissosiaatio M_2 -reseptoreista tapahtuu nopeammin kuin M_3 -reseptoreista, mikä ilmeni funktionaalisissa *in vitro* -tutkimuksissa kineettisen reseptorialatyypin selektiivisyytenä siten, että M_3 :een kohdistuva selektiivisyys oli M_2 :een kohdistuvaa selektiivisyyttä suurempi. Lääkkeen vaikutuksen suuri voimakkuus ja hidas dissosiaatio reseptoreista ilmeni vastaavasti kliinisesti merkitsevänä ja pitkäkestoisena bronkodilataationa keuhkohtaumatautia sairastavissa potilaissa.

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

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.

Edellä mainituissa tutkimuksissa tiotropiumbromidi paransi kerran päivässä annettuna merkitsevästi keuhkojen toimintaa (uloshengityksen 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 hoitojakson 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.

Pitkäaikaisissa 6 ja 12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin tiotropiumbromidin lievittävän potilaiden hengenahdistusta merkitsevästi (Transition Dyspnea -indeksin perusteella arvioituna). Nämä vaikutukset säilyivät koko vuoden mittaisen jakson ajan.

Hengenahdistuksen lievittymisen vaikutusta suorituskykyyn tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa oli 433 keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa kuuden viikon hoito SPIRIVAlla paransi merkitsevästi oireiden rajoittamaa rasituksen kestoa: aika polkuergometriassa kuormituksessa, joka oli 75 % maksimaalisesta suorituskyvystä, parani 19,7 % (tutkimus A: 640 sekuntia SPIRIVAA, 535 s lumelääkettä saaneilla, vertailuaika ennen lääkitystä 492 s) ja 28,3 % (tutkimus B: 741 s SPIRIVAA, 577 s lumelääkettä saaneilla, vertailuaika ennen lääkitystä 537 s).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin 1829:lle keskivaikeaa tai hyvin vaikeaa keuhkohtaumatautia (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).

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

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

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

Vuosittainen FEV₁-arvon heikkeneminen verrattuna lumelääkkeeseen oli samanlainen SPIRIVA-valmisteella ja lumelääkkeellä. Hoidon aikana kuolemanriski väheni 16 %:lla. Kuoleman ilmaantuvuus oli 4,79 / 100 potilasvuotta lumelääkeryhmässä vs. 4,10 / 100 potilasvuotta tiotropiumryhmässä (riskisuhde

(tiotropium/lumelääke) = 0,84, 95 % CI= 0,73; 0,97). Tiotropium hoito vähensi hengitysvajeen riskiä (kuten haittavaikutusraporttien kautta on kuvattu) 19 %:lla (2,09 vs. 1,68 tapausta / 100 potilasvuotta, suhteellinen riski (tiotropium/lumelääke) 0,81, 95 % CI = 0,65; 0,999).

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 esitetystä 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. Yhdisteen kemiallisen rakenteen (kvaternaarinen ammoniumyhdiste) ja in-vitro -kokeiden perusteella voidaan tiotropiumbromidin olettaa imeytyvän huonosti maha-suolikanavasta (10-15%). Tiotropiumbromidi-oraaliliuosten absoluuttinen hyötyosuus on 2-3 %. Suurimmat tiotropiumbromidipitoisuudet plasmassa havaittiin 5 minuuttia inhaloimisen jälkeen. Ruoalla ei ole vaikutusta tämän kvaternaarisen ammoniumyhdisteen imeytymiseen.

Jakautuminen: Tiotropiumbromidi sitoutuu plasman proteiineihin 72 %:sesti, ja sen jakautumistilavuus on 32 l/kg. Vakaassa tilassa plasman tiotropiumbromidipitoisuus oli keuhkohtaumapotilailla enimmillään 17 - 19 pikog/ml, kun pitoisuus mitattiin 5 minuutin kuluttua 18 mikrog:n annoksen inhaloimisesta, ja pitoisuus pieneni nopeasti monitilamallin mukaisesti. Vakaan tilan pitoisuus oli 3 - 4 pikog/ml. 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 tehty in vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsyymaattista 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: Tiotropiumbromidin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on inhalaation jälkeen 5 - 6 päivää. Kokonaispuhdistuma oli nuorissa terveissä vapaaehtoisissa 880 ml/min laskimoon annetun annoksen jälkeen yksilöiden välisen vaihtelun ollessa 22%. Laskimoon annettu tiotropiumbromidi erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan (74 %). Tiotropiumbromidin inhaloimisen jälkeen virtsaan poistuu 14 % annoksesta. Jäljelle jäävä imeytymätön lääkeaine jää pääosin suoleen ja eliminoituu ulosteessa. Tiotropiumbromidin munuaispuhdistuma on suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa sen erittymiseen virtsaan. Kun keuhkohtaumapotilaille annettiin lääkettä pitkään inhalaatio kerran päivässä, farmakokineettisesti vakaa tila saavutettiin 2 - 3 viikon kuluttua, eikä kertymistä sen jälkeen tapahtunut.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus: Tiotropiumbromidin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella alueella sekä i.v.- että inhalaatioannon jälkeen.

c) Potilaiden väliset erot

Geriatriset potilaat: kuten kaikista pääasiassa munuaisten kautta poistuvista lääkkeistä voidaan odottaa, korkeaan ikään liittyi tiotropiumbromidin munuaispuhdistuman vähenemistä (326ml/min alle 58-vuotiaalla keuhkohtaumatautipotilailla ja 163ml/min yli 70-vuotiailla), mikä voidaan selittää munuaistoiminnan heikkenemisellä. Tiotropiumbromidin poistuminen virtsaan inhalaation jälkeen väheni 14 %:sta (nuoret terveet vapaaehtoiset) noin 7 %:iin (keuhkohtaumatautipotilaat), mutta plasman pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi vanhenemisen myötä keuhkohtaumatautipotilailla verrattaessa yksilöiden sisäistä ja välistä hajontaa (43% kasvu AUC_{0-4h}:ssä inhalaation jälkeen).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat: kuten muitakin pääasiassa munuaisten kautta poistuvia lääkkeitä käytettäessä, munuaistoiminnan heikkenemiseen liittyi plasman lääkeainepitoisuuden suurenemista ja lääkkeen munuaispuhdistuman vähenemistä sekä i.v. infuusio- että inhalaatioannon jälkeen. Lievästi heikentynyt munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma 50 - 80 ml/min), jota tavataan usein iäkkäillä potilailla, lisäsi tiotropiumbromidin pitoisuutta lievästi (39 % lisäys AUC_{0-4h}:ssa i.v. infuusion jälkeen). Keuhkohtaumatautipotilailla, joiden munuaistoiminta oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), tiotropiumbromidin i.v.-anto kaksinkertaisti pitoisuudet plasmassa (82 % lisäys AUC_{0-4h}). Tämä todettiin myös inhalaation jälkeen.

Maksan vajaatoimintapotilaat: Maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan oleellisesti tiotropiumbromidin farmakokinetiikkaan. Tiotropiumbromidi poistuu pääasiassa munuaisten kautta (74 % nuorilla terveillä vapaaehtoisilla) ja muuttamalla yksinkertaisen ei-entsyymaattisen esterihajoamisen kautta farmakologisesti tehottomiksi tuotteiksi.

Lapsipotilaat: Ks. 4.2 Annostus ja antotapa.

d) Farmakokineettiset/-dynaamiset yhteydet

Farmakokinetiikalla ja farmakodynamiikalla ei ole vaikutuksia toisiinsa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Monet farmakologista turvallisuutta, toistetun annon toksisuutta sekä lisääntyvyydestoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset selittyvät tiotropiumbromidin antikolinergisillä ominaisuuksilla. Ruoankulutuksen väheneminen, ruumiinpainon lisääntymisen esto, suun ja nenän kuivuminen, kyynel- ja syljenerityksen väheneminen, mydriaasi ja sydämen syketiheyden kasvu olivat tyypillisiä eläimissä havaittuja vaikutuksia. Muita merkittäviä vaikutuksia toistetun annon toksisuuskokeissa olivat lievä hengitysteiden ärtyvyys rotilla ja hiirillä. Näitä tuloksia tukivat nuha ja nenäontelon ja kurkunpään epiteelimuutokset. Rotista havaittiin myös eturauhastulehdukseen viittaavia muutoksia sekä virsakiiviä virtsarakossa. Raskaudelle, alkion ja sikiön kehitykselle, raskaudelle tai synnytyksen jälkeiselle kehitykselle vahingollisia vaikutuksia voitiin todeta vain annoksista, jotka olivat emolle toksisia. Tiotropiumbromidi ei ollut teratogeeninen rotille tai kaneille. Hengitystiemuutoksia (ärsytys) ja urogenitaalimuutoksia (eturauhastulehdus) sekä lisääntymistoksisuutta havaittiin paikallisesti tai systeemisesti annetuilla annoksilla, jotka olivat yli viisinkertaiset terapeuttisiin annoksiin nähden. Genotoksisuus ja karsinogeenisuus tutkimukset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiinia).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Folioliuskan ensimmäisen avauskerran jälkeen: 9 päivää

HandiHaler-laite vaihdetaan uuteen 12 kuukauden käytön jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/PVC/ Alumiinifolioliuskat, joissa 10 kapselia.

HandiHaler on kerta-annos inhalaattori, joka on valmistettu muovimateriaalista (ABS) ja ruostumattomasta teräksestä.

Pakkauskoot ja laitteet:

Kotelo, joka sisältää 30 kapselia (3 folioliuskaa)

Kotelo, joka sisältää 60 kapselia (6 folioliuskaa)

Kotelo, joka sisältää 90 kapselia (9 folioliuskaa)

Kotelo, joka sisältää HandiHaler-laitteen

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

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Straße 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17061

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.5.2002 / 02.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.04.2010