

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Braltus 10 mikrog /vapautunut annos, inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi inhalaatiojauhekapseli sisältää 16 mikrogrammaa tiotropiumbromidia, mikä vastaa 13 mikrogrammaa tiotropiumia. Inhalaattorista vapautuva annos (annos, joka vapautuu Zonda-inhalaattorin suukappaleesta) on 10 mikrogrammaa tiotropiumia yhtä kapselia kohden.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kapseli sisältää 18 milligrammaa laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova

Väritön ja läpinäkyvä, koon 3 kapseli, jonka sisällä on valkoista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Braltus on tarkoitettu keuhkoputkia laajentavaksi ylläpitohoitolääkkeeksi, helpottamaan keuhkohtaumatautipotilaiden (COPD) oireita.

Braltus on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Antoreitti: Inhalaatioon.

Suosittelun annostus

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset:

Yhden kapselin sisältö inhaloidaan Zonda-inhalaattorilla kerran päivässä aina samaan aikaan vuorokaudesta.

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

Yhdestä kapselistä vapautuva annos (10 mikrog) on riittävä, ja se vastaa Braltus-hoidon vakioannosta.

Braltus-kapselit on tarkoitettu ainoastaan inhaloitavaksi, eikä niitä saa niellä.

Braltus-kapselit saa ottaa ainoastaan Zonda-inhalaattorin kautta.

Erytispotilasryhmät

Ikäkkäät potilaat voivat käyttää tiotropiumbromidia suositusannostusta noudattaen.

Potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min) voidaan käyttää tiotropiumbromidin suositusannosta. Jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min), ks. kohdat 4.4 ja 5.2.

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, hän voi käyttää tiotropiumbromidin suositusannosta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Braltus-valmistetta ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon. Lääkkeen turvallisuutta

ja tehoa ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä. Tietoja ei ole saatavilla.
Tiotropiumbromidille ei ole asianmukaista käyttöä pediatriisille potilaille käyttöaiheessa keuhkohtaumatauti.

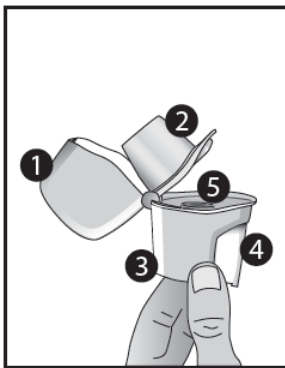
Tiotropiumbromidin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten kystisen fibroosin hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa / Käyttö- ja käsittelyohjeet

Jotta potilas osaisi annostella lääkettään oikein, joko lääkettä määrävän lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen on opetettava hänelle inhalaattorin oikea käyttötekniikka.

Zonda-inhalaattori on suunniteltu nimenomaan Braltus-kapseleiden annosteluun. Potilas ei saa käyttää tätä inhalaattoria minkään muun lääkkeen ottoon. Braltus-lääke on aina otettava Zonda-inhalaattorin kautta. Potilaat eivät saa käyttää mitään muuta inhalaattoria Braltus-valmisteeseen annostelussa. Potilasta on ohjeistettava noudattamaan käyttöohjeita huolellisesti. Hänelle on kerrottava pakkauksen kannen sisäpuolella olevista lisäkuvista, jotka osoittavat oikean tavan asettaa kapseli inhalaattoriin. **Potilaalle on kerrottava, ettei hän tukehtumisriskin vuoksi KOSKAAN saa laittaa kapselia suoraan suukappaleeseen.**

Zonda-inhalaattoria saa käyttää ainoastaan samassa pakkauksessa tai erillisessä pakkauksessa mutta yhdistettynä inhalaatiopakkauksen kanssa olevan kapselipurkin kapsелеiden annosteluun. Inhalaattoria ei saa käyttää enää toisen kapselipurkin annostelussa. Zonda-laite on hävitettävä 30 inhalaation jälkeen (15 inhalaation jälkeen, jos käytössä on 15 kapselin pakkaus).

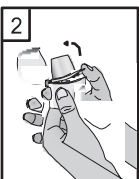


1. Suojakansi (pölysuoja)
2. Suukappale
3. Inhalaattorin alaosa
4. Kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu painike
5. Keskikammio

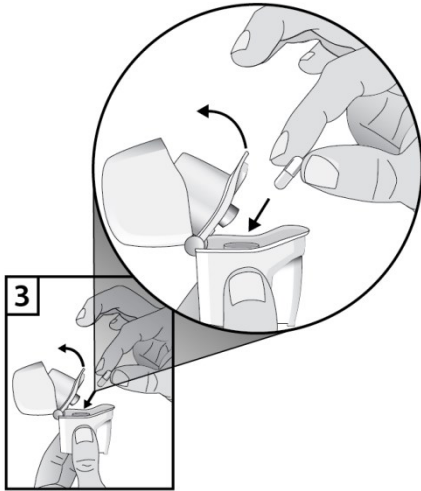
1. Avaa pölysuojakansi nostamalla ylöspäin.



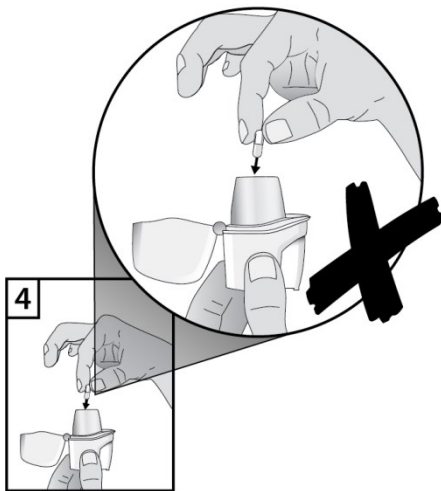
2. Ota vakaa ote inhalaattorin alaosasta ja avaa suukappale vetämällä sitä ylöspäin, nuolen osoittamaan suuntaan.



3. Ota yksi Braltus-kapseli lääkepurkista juuri ennen inhalaatiota. Sulje kapselipurkki huolellisesti. Laita kapseli inhalaattorin keskikammioon. **Älä** säilytä kapseleita Zonda-inhalaattorissa.



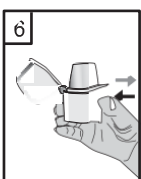
4. Tukehtumisriskin vuoksi kapselia EI KOSKAAN saa laittaa suoraan suukappaleeseen.



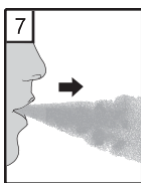
5. Sulje suukappale (kuuluu napsahdus), mutta jätä pölysuojakansi auki



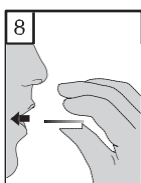
6. Pidä inhalaattoria suukappale ylöspäin ja paina napakasti kapselin rei'ittämiseen tarkoitettua painiketta kerran. Kapseli rikkoutuu ja lääke pääsee vapautumaan, kun potilas hengittää sisään suukappaleen kautta.



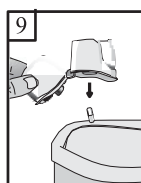
7. Hengitä kunnolla ulos (tyhjennä keuhkosi ilmasta). On tärkeää, ettet missään vaiheessa hengitä ulos suukappaleen kautta tai sen suuntaan.



8. Aseta inhalaattorin suukappale huultesi väliin ja pidä pääsi pystyasennossa. Sulje huulet suukappaleen ympärille ja hengitä syvään ja hitaasti sisään niin voimakkaasti, että tunnet tai kuulet, miten kapseli värisee inhalaattorin keskikammiossa. Pidätä hengitystäsi niin kauan kuin pystyt ilman, että tuntuu epämiellyttävältä, samalla kun otat inhalaattorin suustasi. Palaa tämän jälkeen normaaliin hengitystahtiisi. Toista vaiheet 7 ja 8, jotta kapseli tyhjenee täysin.



9. Kun olet valmis, avaa suukappale uudestaan ja poista käytetty kapseli keskikammioista. Sulje suukappale ja pölysuojakansi. Siirrä Zonda-inhalaattori säilytyspaikkaansa.



Braltus-kapseli sisältää vain pienen määrän jauhetta, joten kapseli on osittain tyhjä.

Tarvittaessa Zonda-inhalaattorin suukappaleen voi käytön jälkeen pyyhkiä kuivalla kangas- tai paperipyyhkeellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (tiotropiumbromidille), atropiinille tai sen johdannaisille (esim. ipratropium tai oksitropium) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (mukaan lukien laktoosimonohydraatti, joka sisältää maitoproteiinia).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tiotropiumbromidi on kerran päivässä otettava bronkodilataattori ylläpitohoitoon. Sitä ei pidä käyttää akuuttien bronkospasmikohtausten hoitoon ensiapulääkkeenä.

Välittömiä yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen oton jälkeen.

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

Muiden inhaloitavien lääkkeiden tavoin tämäkin lääke voi aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin, jolloin hengenahdistus ja hengitysäänen vinkuna lisääntyvät heti annostelun jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi vastaa nopeavaikutteiseen bronkodilataattoriin, ja tilaa on hoidettava välittömästi. Braltus-valmisteen käyttö on heti keskeytettävä, ja potilaan tilanne on arvioitava uudestaan sekä vaihtoehtoinen lääkitys tarvittaessa aloitettava.

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

Tiotropiumbromidin pitoisuus plasmassa kasvaa, jos potilaan munuaistoiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min). Tällöin tiotropiumbromidia saa käyttää vain, jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit. 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 on lopetettava tiotropiumbromidin käyttö ja otettava välittömästi yhteys 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).

Jokainen Braltus-kapseli sisältää 18 mg laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Apuaine laktoosi saattaa sisältää maitoproteiinijäämiä, jotka voivat aiheuttaa reaktioita vaikeasta maitoproteiiniyliherkkyydestä tai -allergiasta kärsivillä henkilöillä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka virallisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, tiotropiumbromidi-inhalaatiojauhetta on käytetty samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa ilman kliinistä näyttöä yhteisvaikutuksista. Näihin lääkkeisiin on kuulunut sympatomimeettisiä bronkodilataattoreita, metyyliksantiineja, suun kautta otettavia ja inhaloitavia steroideja, joita käytetään yleisesti keuhkoastumataudin hoidossa.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Kliinistä tutkimustietoa tiotropiumin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Tiotropiumilla tehdyssä non-kliinisessä tutkimuksessa ei nähty viitteitä minkäänlaisista haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Tiotropiumin käytöstä raskaana oleville naisille on vain hyvin vähän tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti merkityksellisillä annoksilla (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Braltus -valmisteen käyttöä suositellaan vältettävän raskauden aikana.

Imetys

Tiotropiumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tiotropiumbromidia erittyy äidinmaitoon vain pieniä määriä. Tästä huolimatta tiotropiumbromidin käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen aine. Päätöksessä jatkaako/lopettaako imetys vai jatkaako/lopettaako tiotropiumbromidin käyttö on huomioitava sekä imetyksen hyödyt lapselle että tiotropiumbromidin hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Useita luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää tiotropiumin antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyysluokitukset perustuvat niihin karkeisiin haittatapahtumien esiintymistiheyksiin (eli tapahtumiin, joita pidettiin tiotropiumin aiheuttamina), jotka havaittiin tiotropiumia saaneiden ryhmissä (9 647 potilasta) 28 lumelääkekontrolloidun kliinisen tutkimuksen yhdistetyissä tiedoissa. Tutkimuksissa hoitoaika vaihteli neljästä viikosta neljään vuoteen.

Yleisyydet on määritelty käyttäen seuraavaa luokitustapaa:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmät ja haittavaikutukset	Yleisyys
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</u> Kuivuminen	Yleisyys tuntematon
<u>Hermosto:</u> Huimaus Päänsärky Makuhäiriöt Unettomuus	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen
<u>Silmät:</u> Näön hämärtyminen Glaukooma Silmänsisäisen paineen nousu	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen
<u>Sydän:</u> Eteisvärinä Supraventrikulaarinen takykardia Takykardia Sydämentykytys	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen
<u>Hengitystiet, rintakehä ja välikarsina:</u> Nielutulehdus Äänihäiriöt (dysfonia) Yskä Bronkospasmit Nenäverenvuoto Kurkunpään tulehdus Sinuiitti	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen
<u>Ruoansulatuselimistö:</u> Kuiva suu Gastroesofageaalinen refluksi Ummetus Orofaryngeaalinen kandidiaasi Suolitukos, mukaan lukien paralyttinen ileus	Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen

Ientulehdus Kielitulehdus Nielemishäiriöt Suutulehdus Pahoinvointi Karies	Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Yleisyys tuntematon
<u>Iho ja ihonalainen kudus, immuunijärjestelmä:</u> Ihottuma Urtikaria Kutina Yliherkkyys (mukaan lukien välittömät reaktiot) Angioedeema Anafylaktiset reaktiot Ihoinfektiot, ihoaavaumat Kuiva iho	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Yleisyys tuntematon Yleisyys tuntematon Yleisyys tuntematon
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos:</u> Nivelturvotus	Yleisyys tuntematon
<u>Munuaiset ja virtsatiet:</u> Dysuria Virtsauampi Virtsatieinfektio	Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen

Allergiset reaktiot

Apuaineena käytettävä laktoosi saattaa sisältää maitoproteiini jäämiä, jotka voivat aiheuttaa reaktioita vaikeasti maitoproteiineille yliherkille tai allergisille potilaille.

Jos yliherkkyys- tai allergia reaktioita ilmenee, on tiotropiumbromidin käyttö lopetettava heti ja potilasta tulisi hoitaa tavalliseen tapaan.

Paradoksaaliset bronkospasmit

Muiden inhaloitavien lääkkeiden tavoin tämäkin lääke voi aiheuttaa paradoksaalisen bronkospasmin, jolloin hengenahdistus ja hengityssänen vinkuna lisääntyvät heti annostelun jälkeen. Paradoksaalinen bronkospasmi vastaa nopeavaikutteiseen bronkodilataattoriin, ja tilaa on hoidettava välittömästi. Braltus-valmisteen käyttö on heti keskeytettävä, ja potilaan tilannetta on arvioitava uudestaan sekä vaihtoehtoinen lääkitys tarvittaessa aloitettava.

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa usein havaittuja haittavaikutuksia olivat antikolinergiset haittavaikutukset, kuten kuiva suu, jota ilmeni noin 4 %:lla potilaista.

28 kliinisessä tutkimuksessa kuiva suu johti hoidon keskeytykseen 18 potilaalla yhteensä 9 647:stä tiotropiumia saaneista potilaista (0,2 %).

Vaikeita haittavaikutuksia, jotka liittyvät lääkkeen antikolinergiseen vaikutukseen, ovat glaukooma, ummetus, suolitukos (mukaan lukien paralyyttinen ileus) sekä virtsauampi.

Muut erityisryhmät

Antikolinergisten vaikutusten esiintyminen saattaa lisääntyä iän karttuessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Suuret tiotropiumbromidiannokset saattavat aiheuttaa antikolinergisiä merkkejä ja oireita.

Systeemisiä antikolinergisiä haittavaikutuksia ei kuitenkaan esiintynyt, kun terveille vapaaehtoisille annettiin enimmillään 340 mikrogramman inhalaatiokerta-annos tiotropiumbromidia. Oleellisia haittavaikutuksia ei suun kuivumisen lisäksi havaittu myöskään kokeessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin 7 päivän ajan enimmillään 170 mikrogrammaa tiotropiumbromidia. Keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla suoritetussa moniannostutkimuksessa, jossa enimmäisvuorokausiannos oli 43 mikrogrammaa tiotropiumbromidia neljän viikon ajan, ei havaittu merkittäviä haittavaikutuksia.

Koska suun kautta otetun tiotropiumbromidin 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: R03BB04

Vaikutusmekanismi

Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen spesifinen muskariinireseptoriantagonisti, jollaisia kliinisessä lääketieteessä nimitetään usein antikolinergeiksi. Tiotropiumbromidi estää parasympaattisesta hermonpääteestä vapautuvan asetyylikoliinin kolinergisiä (keuhkoputkia supistavia) vaikutuksia sitoutumalla hengitysteiden sileiden lihasten 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 merkittävästi pidempi kuin ipratropiumilla. Koska tiotropiumbromidi on N-kvaternaarin antikolinergi, se on inhaloitaessa paikallisesti (bronko)selektiivinen antaen hyväksyttävän terapeuttisen vasteen ennen kuin systeemisiä antikolinergisiä vaikutuksia ilmenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bronkodilataatio on ensisijaisesti paikallinen vaikutus (hengitysteissä), ei systeeminen. Dissosiaatio M_2 -reseptoreista tapahtuu nopeammin kuin M_3 -reseptoreista, mikä ilmeni funktionaalisissa *in vitro* -tutkimuksissa kineettisen reseptorialatyyppin selektiivisyytenä siten, että M_3 :een kohdistuva selektiivisyys oli M_2 :een kohdistuvaa selektiivisyyttä suurempi. Lääkkeen vaikutuksen suuri voimakkuus ja hidas dissosiaatio reseptoreista ilmeni vastaavasti kliinisesti merkittävänä ja pitkäkestoisena bronkodilataationa keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla.

Sydämen elektrofysiologia

Elektrofysiologia: Tiotropiumin anto 18 mikrogramman ja 54 mikrogramman annoksin (eli kolminkertainen terapeuttinen annos) 12 päivän ajan ei merkittävästi pidentänyt QT-aikaa EKG:ssä erityisessä QT-tutkimuksessa, johon osallistui 53 tervettä vapaaehtoista koehenkilöä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen kehitysohjelma koostui neljästä vuoden ja kahdesta 6 kuukautta kestäneestä, satunnaistetusta kaksoissokkotutkimuksesta. Tutkimuksiin osallistui 2 663 potilasta (joista 1 308 sai tiotropiumbromidia). Yhden vuoden tutkimuksista kaksi oli lumelääkekontrolloituja ja kahdessa käytettiin vaikuttavaa vertailuvalmistetta (ipratropiumia). Molemmat 6 kuukauden tutkimukset

olivat salmeteroli- ja lumelääkekontrolloidut. Tutkimuksissa mitattiin keuhkojen toimintaa ja valmisteiden terveysvaikutuksia hengenahdistuksen, pahenemisvaiheiden ja terveyteen liittyvän elämänlaadun osalta.

Keuhkojen toiminta

Kerran päivässä annettu tiotropiumbromidi paransi merkittävästi 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 bronkodilataatiosta havaittiin kolmanteen päivään mennessä. Potilaiden päivittäisten mittausten perusteella tiotropiumbromidi paransi aamulla ja illalla mitattuja PEF-arvoja (uloshengityksen huippuvirtausarvoja) merkittävästi. Tiotropiumbromidin keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi koko vuoden mittaisen hoitojakson ajan ilman viitteitä toleranssin kehittymisestä.

105 keuhkohtaumatautipotilaalla suoritettu satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu kliininen tutkimus osoitti bronkodilataation säilyvän koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan lumelääkkeeseen verrattuna riippumatta siitä, otettiinko lääke aamulla vai illalla.

Kliiniset tutkimukset (≤ 12 kk:n mittaiset tutkimukset)

Hengenahdistus, rasituksen sietokyky (suorituskyky)

Näissä tutkimuksissa tiotropiumbromidi lievitti potilaiden hengenahdistusta merkittävästi (Transition Dyspnoea -indeksin perusteella arvioituna). Vaikutus säilyi koko vuoden mittaisen hoitojakson ajan.

Hengenahdistuksen lievittymisen vaikutusta suorituskykyyn tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 433 keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa kuuden viikon tiotropiumbromidihoito paransi merkittävästi oireiden rajoittamaa rasituksen sietokykyä: aika polkupyöräergometriassa, jonka kuormitustaso oli 75 % maksimaalisesta suorituskyvystä, parani 19,7 % (tutkimus A) ja 28,3 % (tutkimus B) verrattuna lumelääkkeeseen.

Terveystilaan liittyvä elämänlaatu

Tiotropium paransi terveystilaan liittyvää elämänlaatua, kun mittarina käytettiin St. George's Respiratory -kyselylomakkeen (SGRQ) kokonaistulosta yhdeksän kuukautta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 492 potilasta. Tiotropiumilla hoidettujen potilaiden osuus, joka saavutti merkittävästi parannusta SGRQ:n kokonaistuloksessa (eli > 4 yksikköä) oli 10,9 % suurempi lumelääkkeeseen verrattuna (59,1 % tiotropiumryhmissä vs. 48,2 % lumelääkeryhmässä (p = 0,029)). Keskimääräinen ero ryhmien välillä oli 4,19 yksikköä (p = 0,001; luottamusväli 1,69–6,68). Parannukset SGRQ-pisteiden eri osa-alueilla olivat 8,19 yksikköä ”oireille”, 3,19 yksikköä ”aktiivisuudelle” ja 3,61 yksikköä ”vaikutukselle päivittäiseen elämään”. Parannukset kaikissa näissä erillisissä osa-alueissa olivat tilastollisesti merkittävät.

COPD:n pahenemisvaiheet

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 1 829 keskivaikeaa tai hyvin vaikeaa keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavaa potilasta, tiotropiumbromidi vähensi tilastollisesti merkittävästi sellaisten potilaiden osuutta, jotka kokivat COPD:n pahenemisvaiheen (32,2 %:sta 27,8 %:iin), sekä pahenemisvaiheiden määrää (19 %:lla, 1,05:stä 0,85:een potilasaltistusvuotta kohti). Tiotropiumilla hoidetuista potilaista 7,0 % ja lumelääkityistä saaneista potilaista 9,5 % (p = 0,056) joutui sairaalahoitoon COPD:n pahenemisvaiheen takia. Keuhkohtaumataudista johtuvien sairaalajaksojen määrä väheni 30 %:lla (0,25:stä 0,18:aan tapausta potilasaltistusvuotta kohti).

Yhden vuoden satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmin toteutetussa kaksoislumetutkimuksessa verrattiin tiotropiumbromidin 18 mikrogramman (anto kerran päivässä) annoksin toteutetun hoidon vaikutusta salmeterolin 50 mikrogramman HFA-inhalaatiosumutehoidon (anto kaksi kertaa päivässä) vastaavaan vaikutukseen kohtalaisten ja vakavien pahenemisvaiheiden esiintyvyyteen 7 376 potilaalla, joilla oli keuhkohtaumatauti

(COPD) ja pahenemisvaiheita tutkimusta edeltävänä vuonna.

Taulukko 1: Yhteenveto taudin pahenemisvaiheen päätetapahtumista

Pääte tapahtuma	Tiotropium 18 mikrog inhalaatio- jauhe ⁴ n = 3 707	Salmeteroli 50 mikrog (HFA inhalaatio- sumute) n = 3 669	Suhdeluku (95 % CI)	p-arvo
Aika [päivinä] ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen ¹	187	145	0,83 (0,77–0,90)	< 0,001
Aika ensimmäisen vaikean (sairaalahoittoa vaativan) pahenemisvaiheen ilmaantumiseen ²	-	-	0,72 (0,61–0,85)	< 0,001
Potilaat, joilla oli ≥ 1 pahenemisvaihetta, n (%) ³	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85–0,95)	< 0,001
Potilaat, joilla oli ≥ 1 vaikeaa (sairaalahoittoa vaativaa) pahenemisvaihetta, n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66–0,89)	< 0,001

¹ Aika [päivinä] viittaa ensimmäiseen kvartiiliin potilaita. Tapahtumaan kulunut aika mitattiin käyttäen Coxin verrannollisten riskitehyyksien mallia, jossa keskus ja hoito olivat yhdistetyksi kovarianttina; suhdeluku viittaa riskisuhteeseen.

² Tapahtumaan kulunut aika mitattiin käyttäen Coxin verrannollisten riskitehyyksien mallia, jossa keskus ja hoito olivat yhdistetyksi kovarianttina; suhdeluku viittaa riskisuhteeseen. Ensimmäisen kvartiiliin osalta aikaa (päivinä) ei voida laskea, koska vaikean pahenemisvaiheen saavien potilaiden osuus on liian pieni.

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

⁴ Tiotropium 18 mikrogrammaa inhalaatiojauhe -valmisteesta kerralla vapautuva annos on 10 mikrogrammaa tiotropiumia.

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

Kliiniset pitkäaikaistutkimukset (yli vuoden mittaiset, enintään neljä vuotta kestäneet tutkimukset)

Neljä vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 5 993 satunnaistettua potilasta (joista 3 006 potilasta sai lumelääkettä ja 2 987 potilasta sai tiotropiumbromidia), tiotropiumbromidin aikaansaama FEV₁-arvon parannus lumelääkkeeseen verrattuna pysyi muuttumattomana koko 4 vuoden ajan. Tässä tutkimuksessa suurempi osuus potilaista jatkoi ≥ 45 kuukauden hoitonsa loppuun asti tiotropiumbromidi- kuin lumelääkeryhmässä (63,8 % vs. 55,4 %, $p < 0,001$). Vuosittainen FEV₁-arvon heikkeneminen verrattuna lumelääkkeeseen oli samanlainen tiotropiumbromidilla kuin lumelääkkeellä. Hoidon aikana kuolemanriski väheni 16 %:lla. Kuoleman ilmaantuvuus oli 4,79/100 potilasvuotta lumelääkeryhmässä ja 4,10/100 potilasvuotta tiotropiumryhmässä [riskisuhde (tiotropium/lumelääke) = 0,84, 95 % CI = 0,73 - 0,97]. Tiotropiumhoito vähensi hengitysvajeen riskiä (haittavaikutusraporttien perusteella) 19 %:lla [2,09 vs. 1,68 tapausta / 100 potilasvuotta, suhteellinen riski (tiotropium/lumelääke) 0,81, 95 % CI = 0,65 - 0,999].

Aktiivivaihekontrolloitu tiotropiumtutkimus

Inhalaatiojauheena ja inhalaatiosumuna annostellun tiotropiumbromidin tehoa ja turvallisuutta on verrattu pitkäkestoisessa, laajassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivivaihekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa havainnointiaika oli enintään kolme vuotta (5 694 potilasta saivat tiotropiumia inhalaatiojauheen muodossa ja 5 711 inhalaatiosumuna). Tutkimuksen ensisijaiset päätapahtumat olivat aika ensimmäiseen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheeseen, aika mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan ja eräässä alatutkimuksessa (johon osallistui 906 potilasta) FEV₁-jäännösarvo (ennen annosta).

Aika ensimmäiseen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheeseen oli tutkimuksen aikana numeerisesti samanlainen inhalaatiojauheella ja inhalaatiosumulla [riskisuhde (tiotropium inhalaatiojauheena/inhalaatiosumuna) 1,02; 95 % CI: 0,97–1,08]. Ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen kuluneiden päivien mediaani oli 719 päivää inhalaatiojauheella ja 756 päivää inhalaatiosumulla.

Inhalaatiojauheen keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi 120 viikon ajan ja oli samanlainen kuin inhalaatiosumulla saavutettu vaikutus. FEV₁-jäännösarvon keskimääräinen ero inhalaatiojauheen ja inhalaatiosumun välillä oli 0,010 l (95 % CI: -0,018–0,038 l).

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä tutkimuksessa, jossa verrattiin inhalaatiojauhetta ja inhalaatiosumua, mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus sisältäen elossaolon seuranta oli samanlainen kuin em. tutkimuksen aikana [riskisuhde (inhalaatiojauhe/inhalaatiosumu) 1,04, 95 % CI: 0,91–1,19].

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tiotropiumbromidin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien keuhkohtaumataudin ja kystisen fibroosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Tiotropiumbromidi on ei-kiraalinen, kvaternäärinen ammoniumyhdiste, joka 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 suurempia annoksia.

Imeytyminen

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

Vakaassa tilassa tiotropiumin huippupitoisuus plasmassa keuhkohtaumatautipotilailla oli 12,9 pikog/ml, ja pitoisuus pieneni nopeasti monitilamallin mukaisesti. Vakaan tilan matalin plasmapitoisuus oli 1,71 pikog/ml. Systeeminen altistus tiotropiumille oli samanlaista jauheinhalaationa ja inhalaatiosumuna.

Jakautuminen

Tiotropium sitoutuu plasman proteiineihin 72 prosenttisesti ja sen jakautumistilavuus on 32 l/kg. Paikallista pitoisuutta keuhkoissa ei tunneta, mutta antoreitti huomioiden pitoisuuksien voidaan olettaa olevan huomattavasti korkeammat keuhkoissa. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tiotropiumbromidi ei läpäise veri-aivoestettä merkitsevässä määrin.

Biotransformaatio

Metabolioita on vähäistä, mistä on osoituksena se, että lääkkeestä erittyy munuaisten kautta 74 % muuttumattomana, kun lääkettä on annettu laskimoon nuorille terveille vapaaehtoisille koehenkilöille. Tiotropiumbromidiesteri hajoaa ei-entsyymisesti alkoholiksi (N-metyyliskopiini) ja hapoksi (ditiennyli glykolihappo), 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 faasin II metaboliiteiksi.

Maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsyymaattista metaboliareittiä voidaan estää CYP2D6 (ja 3A4) -estäjillä, kinidiinillä, ketokonatsolilla ja gestodeenillä. Täten CYP2D6 ja 3A4 osallistuvat siihen tiotropiumbromidin metaboliareittiin, joka on vastuussa pienemmästä osasta annoksen eliminaatiosta. 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. Kun terveille, nuorille, vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin lääkeannos laskimoon, kokonaispuhdistuma oli 880 ml/min. Laskimoon annettu tiotropium erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan (74 %). Kun keuhkohtaumatautipotilaat inhaloivat tiotropiumia jauheena ja saavuttavat vakaan tilan, virtsaan poistuu 24 tunnin kuluessa 7 % (1,3 mikrog) annoksesta muuttumattomana lääkeaineena. Jäljelle jäävä osuus annoksesta on pääosin suolistosta imeytymättä jäävää lääkeainetta, joka erittyy ulosteisiin. Tiotropiumin munuaispuhdistuma on suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa sen erittymiseen virtsaan. Kun keuhkohtaumatautipotilaat käyttivät lääkettä kerran vuorokaudessa tapahtuvana inhalaationa pidemmän aikaa, farmakokineettisesti vakaa tila saavutettiin 7 vuorokauden kuluessa, eikä lääkkeen kertymistä sen jälkeen enää tapahtunut.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tiotropiumin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella lääke muodosta riippumatta.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat: Kuten kaikkien pääasiallisesti munuaisten kautta poistuvien lääkkeiden osalta on odotettavissa, 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 normaalia korkeampiin AUC_{0-6,ss}-arvoihin (1,8–30 % korkeampiin) ja vastaaviin C_{max,ss}-arvoihin, verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin potilaisiin (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min).

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

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

Japanilaiset COPD-potilaat: Tutkimusten välisessä vertailussa tiotropiumin keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa 10 minuuttia tiotropiuminhalaation jälkeen olivat japanilaisilla COPD-potilailla vakaassa tilassa 20–70 % korkeampia kuin valkoihoisilla COPD-potilailla. Japanilaisilla potilailla ei kuitenkaan havaittu merkkejä korkeammasta kuolleisuudesta tai sydänriskistä verrattuna valkoihoisiin potilaisiin. Muista etnisistä ryhmistä tai roduista saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot ovat riittämättömät.

Pediatriset potilaat: Ks.kohta 4.2.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikalla ja farmakodynaamiikalla ei ole suoria vaikutuksia toisiinsa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Monet farmakologista turvallisuutta, toistetun annon toksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta 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 eläimillä 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 jälkeläisten synnytyksen jälkeiselle kehitykselle vahingollisia vaikutuksia voitiin todeta vain annostasoilla, jotka olivat emolle toksisia. Tiotropiumbromidi ei ollut teratogeeninen rotille tai kaniineille. Rotilla tehdyssä yleisessä lisääntymis- ja fertiliteettitutkimuksessa millään annostasolla ei huomattu olevan haitallista vaikutusta hoitoa saaneiden emojen tai niiden jälkeläisten lisääntymis- tai pariumiskykyyn.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiinia).

Kapselikuori: hydroksipropyylimetyyliselluloosa (HPMC, eli hypromelloosi).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta.

Kapselipurkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 vuorokautta (15 kapselin purkissa) tai 60 vuorokautta (30 kapselin purkissa).

6.4 Säilytys

Pidä kapselipurkki tiiviisti suljettuna. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

HDPE-purkit, joissa polypropyleenistä (PP) valmistetut kierresulkimet ja polyetyleni (PE) – sinetirengas sekä LDPE:stä valmistetut kuivatusainekapselit, joissa on silikageeliä. Yksi kapselipurkki sisältää 15 tai 30 kapselia. Purkit on pakattu pahvikoteloihin Zonda-inhalaattorin kera.

Zonda-inhalaattori on laite, johon laitetaan yksi kapseli kerrallaan. Inhalaattorin alaosa ja suojakansi ovat vihreät, ja kapselin rei'ittämiseen tarkoitettu painike on valkoinen. Inhalaattori on valmistettu akryylinitriili-butadieeni-styreenimuovista (ABS) ja ruostumattomasta teräksestä.

Pakkaus sisältää joko 15 tai 30 kapselia ja Zonda inhalaattorin.

Monipakkauksissa on joko 60 kapselia (kaksi 30 kapselin pakkausta) ja 2 Zonda-inhalaattoria tai 90 kapselia (kolme 30 kapselin pakkausta) ja 3 Zonda-inhalaattoria.

Yhdistelmä pakkaus: 30 kapselin (purkki) pakkaus on yhdistetty erikseen pakatun Zonda inhalaattoripakkauksen kanssa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32814

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15.9.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.5.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Braltus 10 mikrogram/ dos inhalationspulver, hård kapsel
es

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 16 mikrogram tiotropiumbromid motsvarande 13 mikrogram tiotropium. Den levererade dosen (dosen som lämnar munstycket på Zonda-inhalatorn) är 10 mikrogram tiotropium per kapsel.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 18 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, hård kapsel

Färglös och transparent kapsel, storlek 3, innehållande vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Braltus är indicerat som en bronkdilaterande underhållsbehandling för lindring av symtom hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Braltus är avsett för behandling av vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Administreringsätt: för inhalation.

Rekommenderad dos

Vuxna från 18 års ålder:

Inhalation av innehållet i en kapsel en gång per dygn med Zonda-inhalatorn.

Inhalationen bör ske vid samma tidpunkt varje dag.

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas.

Den levererade dosen i en kapsel (10 mikrogram) är tillräcklig och är standarddosen för behandling med Braltus.

Braltus-kapslar är bara avsedda för inhalation, de får inte sväljas.

Braltus-kapslar får bara inhaleras med hjälp av med Zonda-inhalatorn.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos.

Patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 50 ml/min) kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos. För patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≤ 50 ml/min), se avsnitt 4.4 samt avsnitt 5.2.

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

Pediatrik population

Braltus ska inte användas av barn eller ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av tiotropiumbromid i den pediatrika populationen för indikationen KOL.

Säkerhet och effekt för tiotropiumbromid hos barn och ungdomar yngre än 18 år med cystisk fibros har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

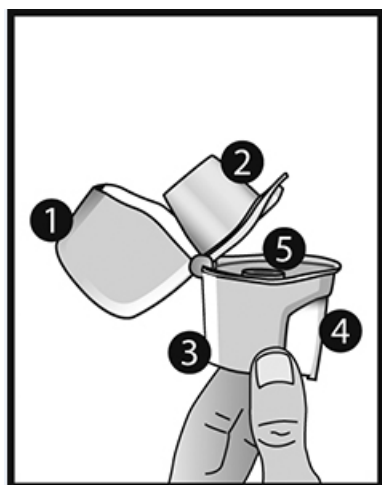
Instruktioner för användning och hantering

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

Zonda-inhalatorn är formgiven speciellt för Braltus-kapslar och ska inte användas för att ta andra läkemedel. Braltus-kapslar ska bara inhaleras med hjälp av Zonda-inhalatorn. Patienter ska inte använda andra inhalatorer för att ta Braltus-kapslar.

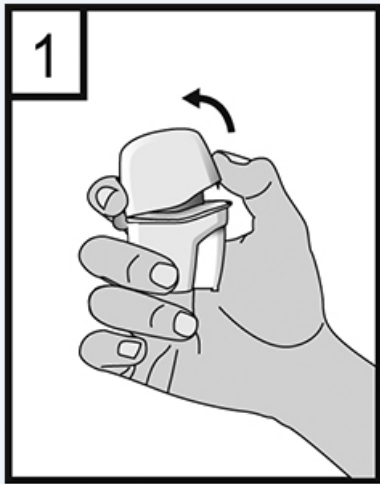
Instruera patienten att noga följa användaranvisningarna i bipacksedeln. Uppmärksamma patienten på de extra bilderna på insidan av kartongens lock som visar hur man placerar kapseln på rätt sätt i inhalatorn. **För att undvika risk för kvävning, instruera patienten att ALDRIG lägga en kapsel direkt i munstycket.**

Zonda-inhalatorn ska bara användas med den medföljande burken med kapslar som antingen tillhandahålls i samma förpackning som inhalatorn eller i en förpackning som är sammanbunden med inhalatorförpackningen. Återanvänd inte inhalatorn på nytt med en ny burk med kapslar. Kassera Zonda-inhalatorn efter 30 användningar (15 om den används tillsammans med en burk med 15 kapslar).

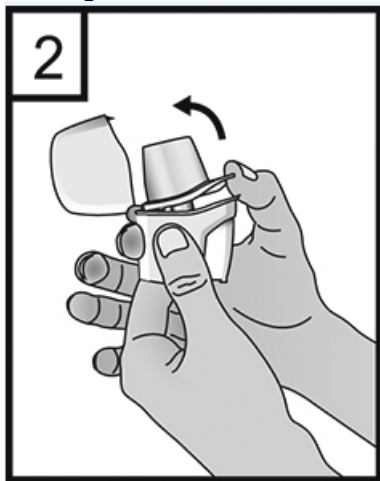


1. Skyddslock
2. Munstycke
3. Underdel
4. Knapp för att göra hål i kapseln
5. Kammare

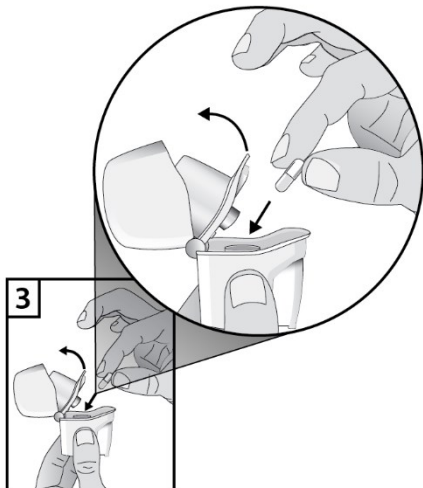
1. Lyft skyddslocket uppåt.



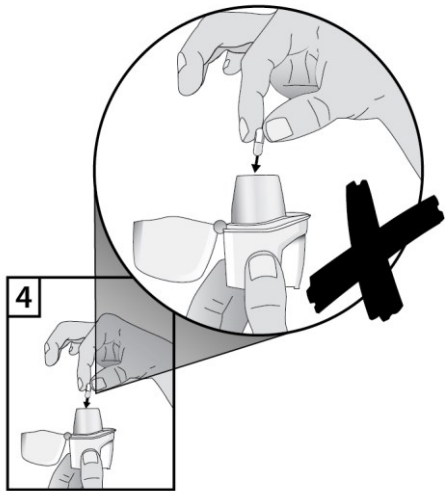
2. Håll ett fast grepp om inhalatorns underdel och öppna munstycket genom att dra det uppåt i pilens riktning.



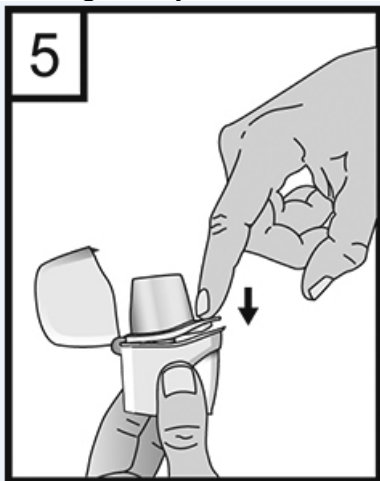
3. Ta ut en Braltus-kapsel från burken omedelbart före användning och stäng burken ordentligt. Placera en kapsel i kammaren i inhalatorns underdel. Förvara **inte** kapseln i Zonda-inhalatorn.



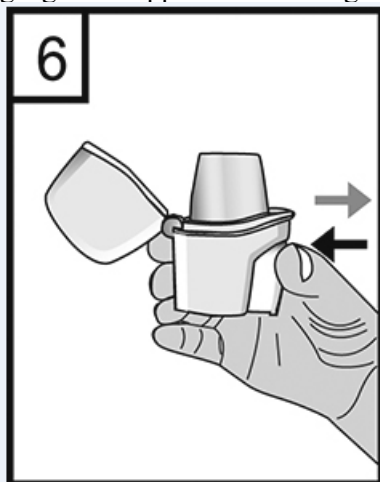
4. För att undvika risk för kvävning, lägg **ALDRIG** en kapsel direkt i munstycket.



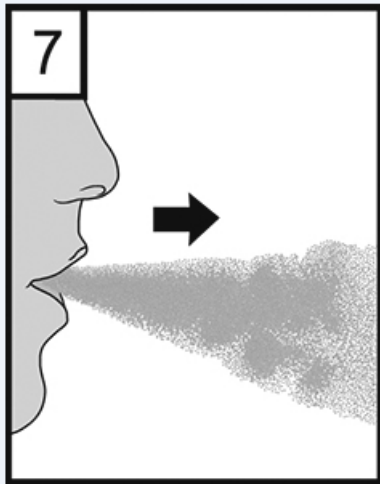
5. Stäng munstycket tills du hör ett klickljud. Lämna skyddslocket öppet.



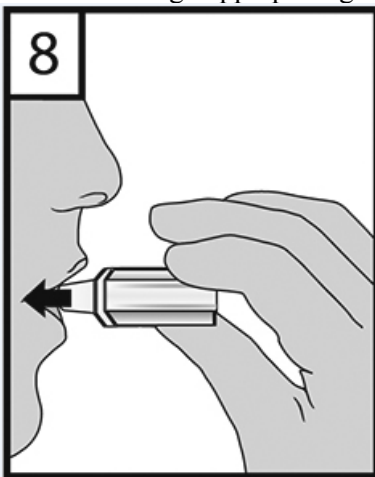
6. Håll inhalatorn med munstycket uppåt och tryck med ett bestämt tryck in knappen fullständigt en gång och släpp den åter. Därigenom gör du hål i kapseln så att läkemedlet frigörs vid inandning.



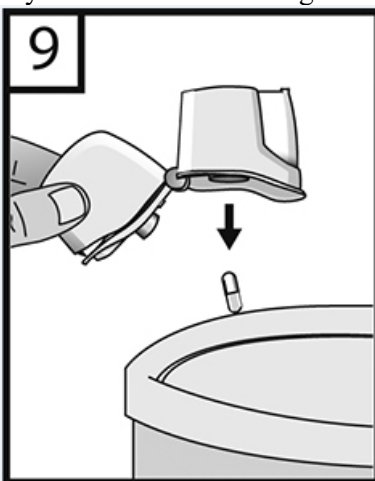
7. Andas ut fullständigt. Det är viktigt att utandningen inte sker genom munstycket. Undvik alltid att andas ut genom munstycket.



8. Placera munstycket i munnen och håll huvudet upprätt. Slut läpparna tätt runt munstycket och andas in tillräckligt långsamt och djupt så att du hör eller känner kapseln vibrera inne i kammaren. Håll andan så länge det går utan obehag och ta samtidigt bort inhalatorn från munnen. Återgå till normal andning. Upprepa steg 7-8 för att tömma kapseln fullständigt.



9. Öppna munstycket igen efter användning och stjälp ut den tomma kapseln. Stäng munstycket och skyddslocket vid förvaring av din Zonda-inhalator.



Braltus-kapslar innehåller bara en liten mängd pulver, så kapseln är bara delvis fylld.

Om det behövs kan patienten torka av munstycket på Zonda-inhalatorn med en torr trasa eller näsduk efter användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen tiotropiumbromid, atropin eller dess derivat, t ex ipratropium eller oxitropium eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, inklusive laktosmonohydrat, vilket innehåller mjölkprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Tiotropiumbromid är en bronkdilaterare för underhållsbehandling en gång per dygn. Det ska inte användas för initial behandling vid akuta episoder av bronkospasm, d.v.s. som en vid-behovsbehandling.

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan uppträda efter administrering av tiotropiumbromid-inhalationspulver.

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

Som vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm förekomma med en omedelbar ökning av pipande eller rosslande andning och andfäddhet efter inhalering. Paradoxal bronkospasm svarar på en snabbverkande bronkodilator och bör behandlas omedelbart. Braltus ska sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ behandling ska initieras om så behövs.

Användning av tiotropium ska ske med försiktighet hos patienter som haft hjärtinfarkt under det senaste halvåret; någon form av instabil eller livshotande hjärtarytmi eller hjärtarytmi som krävt intervention eller förändring av läkemedelsbehandlingen det senaste året eller sjukhusinläggning 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 ökar med minskad njurfunktion hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) ska tiotropiumbromid användas endast om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken. Det finns ingen erfarenhet av långtidsbehandling av patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

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

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

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

Varje kapsel innehåller 18 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Hjälpämnet laktos kan innehålla spårmängder av mjölkproteiner som kan orsaka reaktioner hos de med allvarlig överkänslighet eller allergi mot mjölkproteiner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Samtidig användning av långverkande beta-2-agonister (LABA) eller inhalede kortikosteroider har inte setts påverka exponeringen av tiotropium.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Kliniska data avseende fertilitet saknas för tiotropium. En pre-klinisk studie med tiotropium visade inte några tecken på negativ påverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

Graviditet

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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).

MedDRA organsystem	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition				Dehydrering
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk Smakförändring	Sömnlöshet	
Ögon		Dimsyn	Glaukom Ökat intraokulärt	

MedDRA organsystem	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			tryck	
Hjärtat		Förmaksflimmer	Supraventrikulär takykardi Takykardi Palpitationer	
Andningsvägar, bröstorg, mediastinum		Faryngit Dysfoni Hosta	Bronkospasm Näsblödning Laryngit Sinuit	
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Gastroesofageal refluxsjukdom Förstoppning Oral candida-infektion	Tarmobstruktion inkl. paralytisk ileus Gingivit Glossit Svårigheter att svälja Stomatit Illamående	Karies
Hud och subkutan vävnad/Immunsystemet		Hudutslag	Urtikaria Klåda Överkänslighet (inkl. omedelbara reaktioner) Angioödem	Anafylaktisk reaktion Hudinfektion, hudulcerationer Torr hy
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Ledsvullnad
Njurar och urinvägar		Svårighet att tömma urinblåsan Urinretention	Urinvägsinfektion	

Allergiska reaktioner

Hjälpämnet laktos kan innehålla spårämngder av mjölkproteiner som kan orsaka reaktioner hos de med allvarlig överkänslighet eller allergi mot mjölkproteiner.

Tiotropiumbromid ska sättas ut omedelbart om en överkänslighetsreaktion eller allergisk reaktion uppträder och patienten bör sedan hanteras på det vanliga sättet.

Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm förekomma med en omedelbar ökning av pipande eller rosslande andning och andfäddhet efter inhalering. Paradoxal bronkospasm svarar på en snabbverkande bronkodilator och bör behandlas omedelbart. Braltus ska sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ behandling ska initieras om så behövs.

Beskrivning av vissa biverkningar

I kontrollerade kliniska studier var de vanligaste observerade biverkningarna antikolinerga biverkningar såsom 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 förenliga med antikolinerga effekter inkluderar glaukom, förstoppning och

tarmobstruktion inklusive paralytisk ileus liksom urinretention.

Övriga speciella patientgrupper

En ökad antikolinergisk effekt kan förekomma med ökande ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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 efter en engångsdos av upp till 340 mikrogram tiotropiumbromid via inhalation till friska försökspersoner. Dessutom fann man inga relevanta biverkningar, fränsett muntorrhet, vid 7 dagars tillförsel av upp till 170 mikrogram tiotropiumbromid till friska försökspersoner. I en studie med upprepad dosering till KOL-patienter med maximalt 43 mikrogram tiotropiumbromid per dygn under 4 veckor, observerade inga signifikanta biverkningar.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Tiotropiumbromid är en långverkande, specifik muskarin-receptor-antagonist, som i klinisk praxis oftast kallas antikolinergikum. Genom bindning till de muskarina receptorerna i bronkernas glatta muskulatur, hämmar tiotropiumbromid den kolinerga (bronkkonstriktiva) effekten av acetylkolin, som frisätts från de parasympatiska nervändarna. Den har liknande affinitet till subtyperna av muskarina receptorer M₁ till M₅. I luftvägarna hämmar tiotropiumbromid kompetitivt och reversibelt M₃-receptorn, vilket leder till relaxering. Effekten var dosberoende och varade mer än 24 timmar. Den långa effektdurationen beror troligen på den mycket långsamma frisättningen från M₃-receptorn, som leder till en signifikant längre dissociationshalveringstid än den man sett med ipratropium. Som ett N-kvartärt anti-kolinergikum är tiotropiumbromid lokalt (bronk)-selektivt vid tillförsel via inhalation, med en acceptabel terapeutisk bredd innan det ger upphov till systemiska antikolinerga effekter.

Farmakodynamisk effekt

Den bronkdilaterande effekten är primärt en lokal effekt i luftvägarna, inte en systemisk effekt. Dissociationen från M₂-receptorn är snabbare än från M₃, vilket i in vitro studier åstadkommer (kinetiskt kontrollerad) receptor subtyp-selektivitet för M₃ över M₂. Den kraftiga effekten och långsamma receptordissociationen motsvarar kliniskt den signifikanta och långverkande bronkdilatationen hos patienter med KOL.

Kardiell elektrofysiologi

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Lungfunktion

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 med maximal bronkdilatation från dag 3. Tiotropiumbromid förbättrade signifikant PEFR (Peak Expiratory Flow Rate) morgon och kväll vid patientens dagliga mätningar. Den bronkdilaterande effekten av tiotropiumbromid bibehölls under en ettårig behandlingsperiod utan några tecken på toleransutveckling.

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

Kliniska studier (upp till 1 år)

Dyspné, ansträngningstolerans

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

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

Hälsorelaterad livskvalitet

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

KOL-exacerbationer

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 1 829 patienter med måttlig till mycket svår KOL ledde tiotropiumbromid till statistiskt signifikant minskning av andelen patienter som fick exacerbationer av KOL (från 32,2 % till 27,8 %) samt statistiskt signifikant färre exacerbationer, en minskning med 19 % (från 1,05 till 0,85 fall per exponerat patientår). Dessutom var andelen patienter inlagda på sjukhus p.g.a exacerbationer av KOL, 7,0 % i tiotropiumgruppen och 9,5 % i placebogrupper (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, dubbel-dummy-studie på ett år med parallella grupper jämförde effekten av behandlingen med tiotropium 18 mikrogram en gång dagligen med salmeterol inhalationsspray 50 mikrogram två gånger dagligen på incidensen av medelsvåra till svåra exacerbationer hos 7 376 patienter med KOL med exacerbationer i anamnesen föregående år.

Tabell 1: Sammanfattning av effektmått vid exacerbationer

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

- 1 Tid [dagar] avser första kvartilen patienter. Tid till händelseanalys gjordes med hjälp av Cox proportionella riskmodell med centra (poolade) och behandling som kovariater. Kvoten avser riskkvot.
- 2 Tid till händelseanalys gjordes med hjälp av Cox proportionella riskmodell med centra (poolade) och behandling som kovariater. Kvoten avser riskkvot. Tid [dagar] för första kvartilen patienter kunde inte beräknas då andelen patienter med svåra exacerbationer var för låg.
- 3 Antal patienter med händelser analyserades med hjälp av Cochran-Mantel-Haenszels test stratifierat per centra (poolad). Kvoten avser riskkvot.
- 4 Tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver ger 10 mikrogram tiotropium.

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

Långtidsstudier (över 1 år, upp till 4 år)

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie med 5 993 patienter (3 006 i placebogrupper och 2 987 i tiotropiumbromid-gruppen) som behandlades under 4 år bibehölls förbättringen i FEV₁ vid behandling med tiotropiumbromid jämfört med placebo, konstant under 4 års behandling. En större andel av patienterna i tiotropiumbromid-gruppen fullföljde ≥ 45 månaders behandling än i placebogrupper (63,8 % respektive 55,4 %, p<0,001). Den årliga försämringen av FEV₁ jämfört med placebo var likartad mellan tiotropiumbromid och placebo. Under pågående behandling reducerades risken för dödsfall med 16 %. Incidensen av dödsfall var 4,79 per 100 patientår i placebogrupper jämfört med 4,10 per 100 patientår i tiotropium-gruppen (riskkvot

tiotropium/placebo = 0,84, 95 % konfidensintervall = 0,73; 0,97). Behandling med tiotropium reducerade risken för respiratorisk svikt (noterat via biverkningsrapporter) med 19 % (2,09 respektive 1,68 fall per 100 patientår, relativ risk tiotropium/placebo = 0,81, 95 % konfidensintervall = 0,65; 0,999).

Tiotropium-aktiv kontrollstudie

En storskalig randomiserad, dubbelblind, aktivkontrollerad långtidsstudie med en observationstid på upp till 3 år har genomförts för att jämföra effekt och säkerhet hos tiotropiumbromid inhalationspulver och tiotropiumbromid inhalationsvätska (5 694 patienter fick tiotropiumbromid inhalationspulver; 5 711 patienter fick tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator). De primära effektvariablerna var tid till första KOL-exacerbation, mortalitet oavsett orsak och i en undergrupp (906 patienter) dal-FEV₁ (före dos). Tid till första KOL-exacerbation var numeriskt likvärdig under studien med tiotropiumbromid inhalationspulver och tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator (riskkvot (tiotropiumbromid inhalationspulver/ tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator) 1,02 med 95 % KI på 0,97 till 1,08). Medianen för antal dagar till första KOL-exacerbation var 719 dagar för tiotropiumbromid inhalationspulver och 756 dagar för tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator.

Den bronkdilaterande effekten för tiotropiumbromid inhalationspulver bibehölls under 120 veckor, och var liknande den för tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator. Den genomsnittliga skillnaden av dal-FEV₁ för tiotropiumbromid inhalationspulver jämfört med tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator var 0,010 liter (95 % KI -0,018 till 0,038 liter).

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för tiotropiumbromid, 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

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 mag-tarmkanalen och en mindre del i målorganet, lungan. Många av de farmakokinetiska uppgifter som beskrivs nedan har framkommit vid högre dosering än den som rekommenderas för behandling.

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism

Tiotropiumbromid metaboliseras i liten utsträckning. 74 % av en intravenös dos utsöndras oförändrat

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Speciella patientgrupper

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

Patienter med nedsatt njurfunktion: Efter daglig inhalation av tiotropium till steady-state hos KOL-patienter, gav lätt nedsättning av njurfunktionen (CL_{CR} 50-80 ml/min) en något högre $AUC_{0-6,ss}$ (mellan 1,8-30 % högre) och $C_{max,ss}$ -värden som var jämförbara med patienter med normal njurfunktion ($CL_{CR} >80$ ml/min).

Hos KOL-patienter med måttlig till svår njurinsufficiens ($CL_{CR} <50$ ml/min) ledde intravenös administrering av tiotropium till dubblerad total exponering (82 % högre AUC_{0-4h} och 52 % högre C_{max}) jämfört med KOL-patienter med normal njurfunktion, vilket bekräftades av plasmakoncentrationer efter tillförsel av inhalationspulver.

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

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

Pediatrik population: Se avsnitt 4.2.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk relation

Det finns inget direkt samband mellan farmakokinetik och farmakodynamik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (innehåller mjölkproteiner).

Kapsel sammansatt av hydroxipropylmetylcellulosa (HMPC), också känt som hypromellos.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter den första öppningen: 30 dagar (burk med 15 kapslar) eller 60 dagar (burk med 30 kapslar)

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar som stängs med polypropenskruvlock med en säkerhetsring av polyeten samt LDPE-torkmedelsbehållare innehållande kiselgel. Varje burk innehåller 15 eller 30 kapslar och tillhandahålls i en kartong tillsammans med en Zonda-inhalator.

Zonda-inhalatorn är ett hjälpmedel för inhalation av en dos Braltus. Zonda-inhalatorn har grön underdel och grönt skyddslock samt en vit knapp och är tillverkad av plastmaterial (ABS) och

rostfritt stål.

Enstycksförpackning innehållande antingen 15 eller 30 kapslar och 1 Zonda-inhalator.

Multiförpackningar innehållande antingen 60 kapslar (2 förpackningar med 30 kapslar) och 2 Zonda-inhalatorer eller 90 kapslar (3 förpackningar med 30 kapslar) och 3 Zonda-inhalatorer.

Multiförpackning innehållande 30 kapslar (burk) i en kartong som är sammanbunden med en separat förpackning med 1 Zonda-inhalator.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32814

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.9.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 25.5.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.6.2021