

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spiriva Respimat 2,5 mikrogram inhalasjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En levert dose er 2,5 mikrogram tiotropium pr. spray (2 inhalasjoner utgjør én medisinsk dose) og tilsvarer 3,124 mikrogram tiotropiumbromidmonohydrat.

En levert dose er den dosen som er tilgjengelig for pasienten etter at sprayen har passert munnstykket.

Hjelpestoff med kjent effekt: Dette legemidlet inneholder 0,0011 mg benzalkoniumklorid i hver inhalasjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning til inhalasjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

KOLS

Spiriva Respimat er indisert som bronkodilerende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

Astma

Spiriva Respimat er indisert som supplerende bronkodilerende vedlikeholdsbehandling hos pasienter fra 6 år og eldre med alvorlig astma som har hatt en eller flere alvorlige astmaeksaserbasjoner det siste året (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering:

Legemidlet er kun beregnet til inhalasjon. Patronen kan kun settes inn i og brukes i Respimat inhalator (se 4.2).

To inhalasjoner fra Respimat inhalator utgjør én medisinsk dose.

Anbefalt dosering til voksne er 5 mikrogram tiotropium gitt som to inhalasjoner fra Respimat inhalator én gang daglig, til samme tid hver dag.

Anbefalt dosering bør ikke overskrides.

Ved behandling av astma vil den fulle nytteverdien oppnås etter flere doser av legemidlet. Hos voksne pasienter med alvorlig astma skal tiotropium brukes i tillegg til inhalasjonskortikosteroider (≥ 800 µg budesonid/dag eller tilsvarende) og minst en annen vedlikeholdsmedisin.

Spesielle pasientgrupper:

Eldre pasienter kan bruke tiotropiumbromid i anbefalt dose.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan bruke tiotropiumbromid i anbefalt dose. For pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $\leq$ 50 ml/min), se pkt. 4.4 og 5.2.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan bruke tiotropiumbromid i anbefalt dose (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon:

Astma

Den anbefalte dosen for pasienter fra 6 til 17 år er 5 mikrogram tiotropium gitt som to inhalasjoner fra Respimat inhalator én gang daglig, til samme tid hver dag.

Hos ungdom (12 – 17 år) med alvorlig astma skal tiotropium brukes i tillegg til inhalasjonskortikosteroider ($> 800 - 1600 \mu\text{g}$ budesonid/dag eller tilsvarende) og en annen vedlikeholdsmedisin eller i tillegg til inhalasjonskortikosteroider ($400 - 800 \mu\text{g}$ budesonid/dag eller tilsvarende) sammen med to andre vedlikeholdsmedisiner.

Hos barn (6 – 11 år) med alvorlig astma skal tiotropium brukes i tillegg til inhalasjonskortikosteroider ($> 400 \mu\text{g}$ budesonid/dag eller tilsvarende) og en annen vedlikeholdsmedisin eller i tillegg til inhalasjonskortikosteroider ($200 - 400 \mu\text{g}$ budesonid/dag eller tilsvarende) sammen med to andre vedlikeholdsmedisiner.

Sikkerhet og effekt av Spiriva Respimat hos barn i aldersgruppen 6 - 17 år med moderat astma er ikke fastlagt. Sikkerhet og effekt av Spiriva Respimat hos barn under 6 år er ikke etablert. Gjeldende tilgjengelige data er beskrevet under pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseanbefaling kan gis.

KOLS

Det finnes ingen relevant bruk av Spiriva Respimat for barn under 18 år.

Cystisk fibrose

Effekt og sikkerhet av Spiriva Respimat er ikke etablert (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administrasjonsmåte:

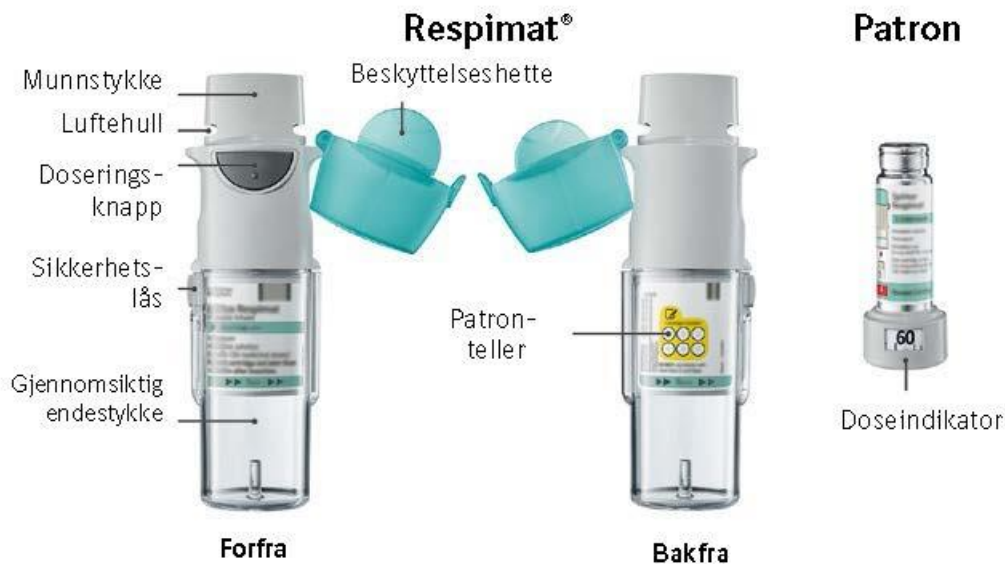
Dette legemidlet er kun beregnet til inhalasjon. Patronen kan kun settes inn i og brukes i Respimat gjenbruksinhalator. Respimat er en inhalator som utløser en tåkesky som skal inhaleres. Inhalatoren er ment å brukes flere ganger av én pasient, og en patron er ment å gi flere doser. Respimat gjenbruksinhalator kan benytte inntil 6 patroner før den må byttes ut med en ny inhalator.

Pasienter bør lese denne bruksanvisningen før de begynner å bruke Spiriva Respimat gjenbruksinhalator. For å sikre riktig administrasjon av legemidlet, bør pasienten få opplæring i bruk av inhalatoren av lege eller annet helsepersonell.

Bruksanvisning for håndtering og bruk av Respimat gjenbruksinhalator

Barn bør bruke Spiriva Respimat med assistanse fra en voksen.

Pasienten behøver bare å bruke denne inhalatoren ÉN GANG DAGLIG. Det skal tas TO INHALASJONER hver gang den brukes.



- Dersom Spiriva Respimat ikke har vært brukt på mer enn 7 dager, utløs først en spray mot bakken.
- Dersom Spiriva Respimat ikke har vært brukt på mer enn 21 dager, skal trinn 4 til 6 under «Klargjøring for bruk» gjentas til en tåkesky er synlig. Trinn 4 til 6 gjentas ytterligere tre ganger.

Hvordan ta vare på Respimat gjenbruksinhalator

Munnstykket inkludert metall delen inne i munnstykket rengjøres med en fuktig klut eller serviett minst én gang i uken.

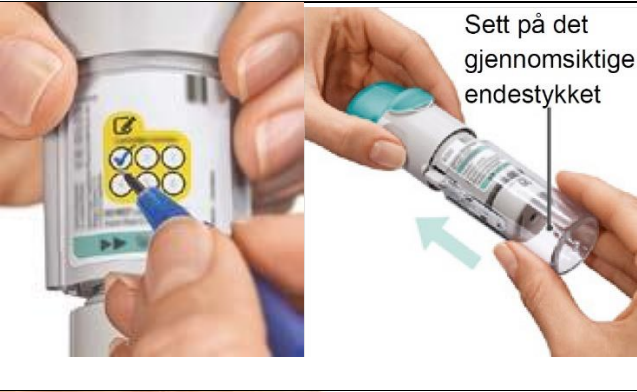
En mindre misfarging av munnstykket har ingen betydning for funksjonen av Respimat gjenbruksinhalator. Utsiden av Respimat gjenbruksinhalator tørkes med en fuktig klut ved behov.

Når er det nødvendig med en ny inhalator

Når pasienten har brukt en inhalator sammen med 6 patroner, må det skaffes en ny pakning med Spiriva Respimat som inneholder en gjenbruksinhalator. Bruk ikke Respimat gjenbruksinhalator i mer enn ett år etter innsettelse av første patron.



Klargjøring for bruk

1. Fjern det gjennomsiktige endestykket • La beskyttelseshetten være lukket. • Trykk på sikkerhetslåsen samtidig som du trekker det gjennomsiktige endestykket av med den andre hånden.	
2. Sett inn patronen • Skyv patronen inn i inhalatoren. • Sett inhalatoren på et fast underlag og trykk bestemt ned til den klikker på plass.	
3. Registrer patronen og sett det gjennomsiktige endestykke tilbake • Sett et merke i avkrysningsboksen på inhalatoretiketten for å registrere antall patroner • Sett det gjennomsiktige endestykket tilbake på plass til det høres et klikk.	
4. Vri • Hold beskyttelseshetten lukket. • Vri det gjennomsiktige endestykket i samme retning som pilene på etiketten til det høres et klikk (1/2 omdreining).	

5. Åpne • Åpne beskyttelseshetten helt.	
6. Trykk • La inhalatoren peke ned mot bakken • Trykk på doseringsknappen. • Lukk beskyttelseshetten. • Gjenta trinn 4-6 til en tåkesky blir synlig. • Gjenta trinn 4-6 ytterligere tre ganger etter at en tåkesky er synlig. Inhalatoren er nå klar til bruk og vil levere 60 inhalasjoner (30 doser).	

Daglig bruk

VRI • Hold beskyttelseshetten lukket. • VRI det gjennomsiktige endestykket i samme retning som pilene på etiketten til det høres et klikk (1/2 omdreining).	
---	--

ÅPNE • ÅPNE beskyttelseshetten helt.	
TRYKK • Pust langsomt og fullstendig ut. • Lukk leppene rundt munnstykket uten å dekke til luftehullene. La inhalatoren peke inn mot svelget. • TRYKK på doseringsknappen mens pusten trekkes langsomt og dypt inn gjennom munnen. Fortsett å puste langsomt inn så lenge det føles komfortabelt. • Hold pusten i 10 sekunder eller så lenge det føles komfortabelt. • Gjenta VRI, ÅPNE og TRYKK. Ta totalt 2 inhalasjoner. • Lukk beskyttelseshetten til inhalatoren skal brukes igjen.	

Når skal Spiriva Respimat patronen byttes ut

Doseindikatoren viser hvor mange inhalasjoner det er igjen i patronen.



Det gjenstår 60 inhalasjoner



Det gjenstår mindre enn 10 inhalasjoner. Skaff en ny patron.



Patronen er brukt opp. Vri på det gjennomsiktige endestykket for å løsne den. Inhalatoren er nå i låst posisjon. Trekk patronen ut av inhalatoren. Sett inn en ny patron til det høres et klikk (se trinn 2). Den nye patronen vil stikke litt mer ut enn den første patronen gjorde (fortsett med trinn 3.) Husk å vri det gjennomsiktige endestykke på plass for å låse opp inhalatoren.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor tiotropiumbromid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor atropin eller dets derivater, f. eks. ipratropium eller oksitropium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid kan føre til hvesing og pusteproblemer. Pasienter med astma har økt risiko for disse bivirkningene.

Tiotropiumbromid er en bronkodilatator til vedlikeholdsbehandling en gang pr. døgn. Legemidlet bør ikke brukes til innledende behandling av akutte episoder av bronkospasme eller for lindring av akutte symptomer. Ved akutte anfall bør en hurtigvirkende beta-2-agonist benyttes.

Spiriva Respimat bør ikke brukes som monoterapi ved astma. Astmapasienter må rådes til å fortsette uendret med antiinflammatorisk behandling, dvs. inhalerte kortikosteroider, etter at de har startet med Spiriva Respimat, selv om symptomene deres forbedres.

Akutte hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme etter administrering av tiotropiumbromid inhalasjonsvæske.

På grunn av den antikolinerge effekten, skal tiotropiumbromid brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsobstruksjon.

Legemidler som inhaleres kan forårsake inhalasjonsindusert bronkospasme.

Tiotropium bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nylig hjerteinfarkt (i løpet av de siste 6 måneder), med ustabil eller livstruende hjertearytmi eller hjertearytmi med behov for intervensjon eller endring i legemiddelbehandling i løpet av det siste året, med sykehusinnleggelse for hjertesvikt (NYHA klasse III eller IV) i løpet av det siste året. Disse pasientene ble ekskludert fra de kliniske studiene, og disse tilstandene kan påvirkes av den antikolinerge virkningsmekanismen.

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) øker plasmakonsentrasjonen når nyrefunksjonen reduseres. Tiotropiumbromid skal derfor kun brukes av disse

pasientene hvis den forventede nytten av behandlingen oppveier den potensielle risikoen. Det er ingen erfaring over lang tid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pasientene bør advares mot å få oppløsningen i øynene. De bør informeres om at dette kan utløse eller forverre trangvinkelglaukom, gi øyesmerter eller ubehag, forbigående tåkesyn, halo eller fargefenomen sammen med røde øyne som følge av økt blodtilførsel i konjunktiva eller ødem i kornea. Hvis symptomer på trangvinkelglaukom skulle oppstå, skal pasienten slutte å bruke tiotropiumbromid og kontakte lege umiddelbart.

Munntørret, som er observert ved antikolinerg behandling, kan over lengre tid forårsake karies.

Tiotropiumbromid bør ikke brukes oftere enn én gang pr. døgn (se pkt. 4.9).

Spiriva Respimat er ikke anbefalt ved cystisk fibrose (CF). Dersom Spiriva Respimat brukes hos pasienter med CF kan dette øke tegn og symptomer på CF (f.eks. alvorlige bivirkninger, pulmonære eksaserbasjoner, luftveisinfeksjoner).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om ingen formelle interaksjonsstudier er utført, har tiotropiumbromid vært brukt samtidig med andre legemidler som er vanlige ved behandling av KOLS og astma, inkl. adrenerge bronkodilatorer, metylxantiner, perorale- og inhalasjons-steroider, antihistaminer, mukolytika, leukotrienmodifikatorer, kromoner, anti-IgE-behandling uten kliniske tegn på legemiddelinteraksjoner.

Bruk av LABA (langtidsvirkende betaagonister) eller ICS (inhalasjonssteroider) ble ikke funnet å påvirke eksponeringen av tiotropium.

Samtidig administrering av tiotropiumbromid og andre antikolinerge legemidler er ikke undersøkt og anbefales derfor ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger svært begrenset mengde data for bruken av tiotropium hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved klinisk relevante doser (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Spiriva Respimat under graviditet.

Amming

Det er ukjent hvorvidt tiotropiumbromid utskilles i human brystmelk. Til tross for at studier på gnagere har vist at tiotropiumbromid kun utskilles i liten mengde i brystmelk, anbefales ikke Spiriva Respimat ved amming. Tiotropiumbromid er en langtidsvirkende substans. Ved avgjørelse om hvorvidt man skal fortsette/avbryte amming eller fortsette/avbryte behandling med Spiriva Respimat bør fordelene ved å amme barnet og fordelene ved å behandle kvinnen med Spiriva Respimat tas i betraktning.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske fertilitetsdata for tiotropium. En ikke-klinisk studie med tiotropium indikerte ingen uønskede hendelser på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet eller tåkesyn kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Mange av de angitte bivirkningene kan tilskrives tiotropiumbromids antikolinerge egenskaper.

Tabellarisk oversikt over bivirkninger

Frekvensen angitt nedenfor er basert på insidensen av bivirkninger (dvs. hendelser tilskrevet tiotropiumbromid) observert i tiotropiumgruppen i 7 placebokontrollerte kliniske studier ved KOLS (3282 pasienter) og 12 placebo-kontrollerte studier hos voksne og barn med astma (1930 pasienter) med behandlingsperioder fra 4 uker til 1 år.

Frekvens er definert i henhold til følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA organklasser	Frekvens KOLS	Frekvens Astma
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u> Dehydrering	Ikke kjent	Ikke kjent
<u>Nevrologiske sykdommer</u> Svimmelhet Hodepine Søvnløshet	Mindre vanlig Mindre vanlig Sjelden	Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig
<u>Øyesykdommer</u> Glaukom Økt intraokulært trykk Tåkesyn	Sjelden Sjelden Sjelden	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
<u>Hjertesykdommer</u> Atrieflimmer Palpitasjoner Supraventrikulær takykardi Takykardi	Sjelden Sjelden Sjelden Sjelden	Ikke kjent Mindre vanlig Ikke kjent Ikke kjent
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u> Hoste Faryngitt Dysfoni Epistakse Bronkospasme Laryngitt	Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig Sjelden Sjelden Sjelden	Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig Sjelden Mindre vanlig Ikke kjent

Sinusitt	Ikke kjent	Ikke kjent
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		
Munntørrehet	Vanlig	Mindre vanlig
Forstoppelse	Mindre vanlig	Sjelden
Orofaryngal candidiasis	Mindre vanlig	Mindre vanlig
Dysfagi	Sjelden	Ikke kjent
Gastroøsofagal reflukssykdom	Sjelden	Ikke kjent
Karies	Sjelden	Ikke kjent
Gingivitt	Sjelden	Sjelden
Glossitt	Sjelden	Ikke kjent
Stomatitt	Ikke kjent	Sjelden
Intestinal obstruksjon, inkl. paralytisk ileus	Ikke kjent	Ikke kjent
Kvalme	Ikke kjent	Ikke kjent
<u>Hud- og underhudssykdommer, forstyrrelser i immunsystemet</u>		
Hudutslett	Mindre vanlig	Mindre vanlig
Kløe	Mindre vanlig	Sjelden
Angioødem	Sjelden	Sjelden
Urtikaria	Sjelden	Sjelden
Hud infeksjon/hudsår	Sjelden	Ikke kjent
Tørr hud	Sjelden	Ikke kjent
Hypersensitivitet (inkl. straksreaksjoner)	Ikke kjent	Sjelden
Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent	Ikke kjent
<u>Muskel-skjelett og bindevevssykdommer</u>		
Hevelse i ledd	Ikke kjent	Ikke kjent
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>		
Urinretensjon	Mindre vanlig	Ikke kjent
Dysuri	Mindre vanlig	Ikke kjent
Urinveisinfeksjon	Sjelden	Sjelden

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Den vanligste antikolinerge bivirkningen som ble observert i kontrollerte kliniske studier ved KOLS var munntørrehet som oppsto hos ca. 2,9 % av pasientene. Ved astma var forekomsten av munntørrehet 0,83 %.

I 7 kliniske studier ved KOLS forårsaket munntørrehet avbrytelse av studien hos 3 av 3282 pasienter behandlet med tiotropium (0,1 %). Ingen behandlingsavbrudd ble rapportert pga. munntørrehet i 12 kliniske studier ved astma (1930 pasienter).

Alvorlige uønskede hendelser forenlige med antikolinerge effekter omfatter glaukom, forstoppelse, intestinal obstruksjon inkl. paralytisk ileus og urinretensjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsdatabasen inkluderer 560 pediatriske pasienter (296 pasienter i alderen 1 til 11 år og 264 pasienter i alderen 12 til 17 år) fra 5 placebokontrollerte kliniske studier med behandlingsperioder som varierte fra 12 uker til et år. Bivirkningene i den pediatriske populasjonen var av samme frekvens, type og alvorlighetsgrad som hos voksne.

Andre spesielle pasientgrupper

En økning av den antikolinerge effekten kan forekomme med økende alder.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Høye doser tiotropiumbromid kan føre til antikolinerge tegn og symptomer.

Det forekom imidlertid ingen systemiske antikolinerge bivirkninger etter en enkelt inhalert dose på inntil 340 mikrogram tiotropiumbromid hos friske forsøkspersoner. Bortsett fra tørr munn/svelg og tørre neseslimhinner, ble ingen relevante bivirkninger observert etter 14 dagers dosering med inntil 40 mikrogram tiotropium inhalasjonsvæske til friske forsøkspersoner, med unntak av uttalt reduksjon i spyttdannelse fra og med dag 7.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler ved obstruktiv lungesykdom, til inhalasjon, antikolinergikum, ATC-kode: R03B B04

Virkningsmekanisme

Tiotropiumbromid er en langtidsvirkende spesifikk muskarin reseptorantagonist. Det har lik affinitet til subtypene av muskarine reseptorer, M_1 til M_5 . I luftveiene bindes tiotropiumbromid kompetitivt og reversibelt til M_3 -reseptorene i bronkiens glatte muskulatur og antagoniserer de kolinerge effektene (bronkokonstriksjon) av acetylkolin, noe som fører til relaksering av bronkiens glatte muskulatur. Effekten var doseavhengig og varte i mer enn 24 timer. Som et N-kvartært antikolinergikum er tiotropiumbromid lokalt (bronko-)selektivt når det administreres ved inhalasjon og viser en akseptabel terapeutisk bredde før systemiske antikolinerge effekter forekommer.

Farmakodynamiske effekter

Tiotropium dissosierer svært langsomt fra særlig M_3 -reseptorene, og viser en signifikant lengre dissosiasjonshalveringstid enn ipratropium. Dissosiasjonen fra M_2 -reseptorene er raskere enn fra M_3 , som i funksjonelle in vitro studier fremkalte (kinetisk kontrollert) reseptor subtype selektivitet for M_3 over M_2 . Den kraftige effekten, svært langsomme reseptordissosiasjonen og lokale selektiviteten ved inhalasjon, kan korreleres klinisk til signifikant og langvarig bronkodilatasjon hos pasienter med KOLS og astma.

Klinisk effekt og sikkerhet ved KOLS

Det kliniske fase III studieprogrammet inkluderer to studier over 1 år, to over 12 uker og to over 4 uker, alle randomiserte, dobbelt blinde studier som omfatter totalt 2901 KOLS-pasienter (1038 fikk 5 µg tiotropium). 1-års programmet besto av to placebokontrollerte studier. De to 12-ukers studiene var begge aktive (ipratropium) og placebokontrollerte. I alle seks studier ble det foretatt lungefunksjonsmålinger. I tillegg inkluderte de to 1-års studiene også måling av dyspné, helserelatert livskvalitet og effekt på eksaserbasjoner.

Placebokontrollerte studier

Lungefunksjon

Tiotropium inhalasjonsvæske, gitt en gang daglig, ga en signifikant bedring i lungefunksjonen (forsert ekspiratorisk volum over ett sekund og forsert vitalkapasitet) innen 30 minutter etter første dose sammenlignet med placebo (FEV₁ gjennomsnittlig bedring ved 30 minutter: 0,113 liter; 95 % konfidensintervall (KI): 0,102 til 0,125 liter, $p < 0,0001$). Bedringen i lungefunksjonen vedvarte i 24 timer ved steady state sammenlignet med placebo (FEV₁ gjennomsnittlig bedring: 0,122 liter; 95 % KI: 0,106 til 0,138 liter, $p < 0,0001$).

Farmakodynamisk steady state ble nådd i løpet av en uke.

Sammenlignet med placebo, ga Spiriva Respimat en signifikant bedring i PEFr (peak expiratory flow rate) morgen og kveld, målt ved pasientenes daglige registreringer (gjennomsnittlig bedring i PEFr: gjennomsnittlig bedring om morgenen 22 l/min; 95 % KI: 18 til 55 l/min, $p < 0,0001$; kveld 26 l/min; 95 % KI: 23 til 30 l/min, $p < 0,0001$). Bruk av Spiriva Respimat førte til redusert forbruk av bronkodilatator ved behov, sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig reduksjon var 0,66 tilfeller pr. dag; 95 % KI: 0,51 til 0,81 tilfeller pr. dag, $p < 0,0001$).

Den bronkodilerende effekten av Spiriva Respimat vedvarte over en ettårs behandlingsperiode uten tegn til toleranseutvikling.

Dyspné, helserelatert livskvalitet, KOLS eksaserbasjoner i langtidsstudier på ett år

Dyspné

Spiriva Respimat bedret dyspné signifikant (vurdert på bakgrunn av Transition Dyspnea Index) sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig bedring 1,05 enheter; 95 % KI: 0,73 til 1,38 enheter, $p < 0,0001$). Bedringen vedvarte gjennom hele behandlingsperioden.

Helserelatert livskvalitet

Bedring i gjennomsnittlig total score for pasientenes vurdering av livskvalitet (målt ved hjelp av St. George's Respiratory Questionnaire) mellom Spiriva Respimat og placebo ved slutten av de to ettårs studiene var 3,5 enheter (95 % KI: 2,1 til 4,9, $p < 0,0001$). En reduksjon på 4 enheter anses som klinisk relevant.

KOLS eksaserbasjoner

Resultatene fra tre 1-års randomiserte, dobbel blinde, placebo-kontrollerte kliniske studier viste at behandling med Spiriva Respimat førte til en signifikant redusert risiko for KOLS eksaserbasjoner, sammenlignet med placebo. KOLS eksaserbasjoner ble definert som "en sammensetning av minst 2 respirasjonssymptomer av 3 dagers varighet eller mer som krever en endring i behandlingen (antibiotika og/eller systemiske kortikosteroider og/eller en signifikant endring i lungemedisinering)". Behandling med Spiriva Respimat resulterte i redusert risiko for hospitalisering pga KOLS eksaserbasjoner (statistisk signifikant i den store eksaserbasjonsstudien).

Samlet analyse av 2 fase III studier og en separat analyse av en eksaserbasjonsstudie vises i tabell 1. Alle lungemedikamenter, bortsett fra antikolinergika og langtidsvirkende beta-agonister, var tillatt som tilleggsbehandling, dvs. hurtigvirkende beta-agonister, inhalerte kortikosteroider og xanthiner. I tillegg var langtidsvirkende beta-agonister tillatt i eksaserbasjonsstudien.

Tabell 1: Statistisk analyse av KOLS eksaserbasjoner og hospitaliserte KOLS eksaserbasjoner hos pasienter med moderat til veldig alvorlig KOLS

Studie (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Endepunkt	Spiriva Respimat	Placebo	% Risiko reduksjon (95% KI) ^a	p-verdi
1-års fase III studier, samlet analyse ^d (670, 653)	Antall dager til første KOLS eksaserbasjon	160 ^a	86 ^a	29 (16 til 40) ^b	<0,0001 ^b
	Gjennomsnittlig insidensrate for KOLS eksaserbasjoner pr. pasientår	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8 til 33) ^c	0,002 ^c
	Tid til første hospitalisering for KOLS eksaserbasjon			25 (-16 til 51) ^b	0,20 ^b
	Gjennomsnittlig insidensrate for hospitalisering for KOLS eksaserbasjoner pr. pasientår	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4 til 38) ^c	0,096 ^c
1-års fase IIIb eksaserbasjon studie (1939, 1953)	Antall dager til første KOLS eksaserbasjon	169 ^a	119 ^a	31 (23 til 37) ^b	<0,0001 ^b
	Gjennomsnittlig insidensrate for KOLS eksaserbasjoner pr. pasientår	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13 til 28) ^c	<0,0001 ^c
	Tid til første hospitalisering for KOLS eksaserbasjon			27 (10 til 41) ^b	0,003 ^b
	Gjennomsnittlig insidensrate for hospitalisering for KOLS eksaserbasjoner pr. pasientår	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7 til 30) ^c	0,004 ^c

^a Tid frem til første hendelse: antall behandlingsdager frem til 25% av pasientene hadde minst en KOLS eksaserbasjon / hospitalisert KOLS eksaserbasjon. I studie A hadde 25% av placebo pasientene en eksaserbasjon ved dag 112, mens i gruppen som fikk Spiriva Respimat hadde 25% av pasientene en eksaserbasjon ved dag 173 ($p=0,09$); i studie B hadde 25% av placebo pasientene en eksaserbasjon ved dag 74, mens i gruppen som fikk Spiriva Respimat hadde 25% av pasientene en eksaserbasjon ved dag 149 ($p<0,0001$).

^b Hazard ratio ble estimert utifra en Cox proporsjonell hazard modell. Prosent risiko reduksjon er $100(1 - \text{hazard ratio})$.

^c Poisson regresjon. Risiko reduksjon er $100(1 - \text{rate ratio})$.

^d Sammenslåing var spesifisert når studiene ble designet. Eksaserbasjonsendepunktene ble signifikant forbedret ved individuelle analyser av de to 1-års studiene.

Langtids aktivkontrollert tiotropiumstudie

En stor langtids randomisert, dobbeltblind, aktivkontrollert studie med en observasjonsperiode på opptil 3 år har vært gjennomført for å sammenligne effekt og sikkerhet for Spiriva Respimat og Spiriva inhalasjonspulver (5711 pasienter fikk Spiriva Respimat og 5694 pasienter fikk Spiriva inhalasjonspulver). De primære endepunktene var tid til første KOLS eksaserbasjon, tid til total mortalitet og trough FEV₁ (pre-dose) i en substudie (906 pasienter).

Tiden til første KOLS eksaserbasjon var tallmessig lik under studien for Spiriva Respimat og Spiriva inhalasjonspulver (hazard ratio (Spiriva Respimat/Spiriva inhalasjonspulver) 0,98 med 95 % KI på 0,93 til 1,03). Median antall dager til første KOLS eksaserbasjon var 756 dager for Spiriva Respimat og 719 dager for Spiriva inhalasjonspulver.

Den bronkodilerende effekten for Spiriva Respimat ble opprettholdt i 120 uker, og var tilsvarende som for Spiriva inhalasjonspulver. Den gjennomsnittlige forskjellen i laveste FEV₁ for Spiriva Respimat vs. Spiriva inhalasjonspulver var -0,010 liter (95 % KI -0,038 til 0,018 liter).

I Tiospir-studien som ble gjennomført etter markedsføring og som sammenlignet Spiriva Respimat og Spiriva inhalasjonspulver, var total dødelighet (inkludert oppfølging av vital status) tilsvarende med

hazard ratio (Spiriva Respimat/Spiriva inhalasjonspulver) = 0,96, 95 % KI 0,84-1,09).

Behandlingseksponering var henholdsvis 13135 og 13050 pasientår.

I de placebokontrollerte studiene med oppfølging av vital status fram til slutten av den planlagte behandlingsperioden, viste Spiriva Respimat en tallmessig økning i total dødelighet sammenlignet med placebo (rate ratio (95 % konfidensintervall) på 1,33 (0,93, 1,92) med behandlingseksponering for Spiriva Respimat på 2574 pasientår. Overvekten i dødelighet ble observert hos pasienter med kjente rytmeforstyrrelser. Spiriva Respimat viste en 13 % reduksjon i risiko for død (hazard ratio inkludert oppfølging av vital status (tiotropium/placebo) = 0,87, 95 % KI, 0,76 til 0,99). Behandlingseksponering for Spiriva inhalasjonspulver var 10927 pasientår. Ingen overvekt i dødsrisiko ble observert i undergruppen av pasienter med kjente rytmeforstyrrelser verken i den placebokontrollerte studien med Spiriva inhalasjonspulver eller i Tiospir-sammenligningen mellom Spiriva Respimat og inhalasjonspulver.

Klinisk effekt og sikkerhet ved astma

Det kliniske fase III programmet for vedvarende astma hos voksne omfattet to 1 års randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier med totalt 907 astmapasienter (453 fikk Spiriva Respimat) som fikk en kombinasjon av ICS (≥ 800 µg budesonid/dag eller tilsvarende) med en langtidsvirkende beta-agonist (LABA). Studiene inkluderte lungefunksjonsmålinger og alvorlige eksaserbasjoner som primærendepunkter.

PrimoTinA – astmastudier

I de to 1- års studiene hos pasienter som var symptomatiske på vedlikeholdsbehandling med minst ICS (≥ 800 µg budesonid/dag eller tilsvarende) pluss LABA viste Spiriva Respimat klinisk relevante forbedringer i lungefunksjon sammenlignet med placebo når det ble brukt som tillegg til grunnbehandling.

Gjennomsnittlig forbedring i peak og trough FEV₁ var henholdsvis 0,110 liter (95 % KI: 0,063 til 0,158 liter, $p < 0,0001$) og 0,093 liter (95 % KI: 0,050 til 0,137 liter, $p < 0,0001$) ved uke 24. Forbedringen i lungefunksjon sammenlignet med placebo vedvarte i 24 timer.

I PrimoTinA-astmastudiene reduserte behandlingen symptomatiske pasienter (N=453) med ICS pluss LABA pluss tiotropium risikoen for alvorlige astmaeksaserbasjoner med 21 % sammenlignet med behandling av symptomatiske pasienter (N=454) med ICS pluss LABA pluss placebo. Risikoreduksjonen i gjennomsnittlig antall alvorlige astmaeksaserbasjoner/pasientår var 20 %.

Dette ble støttet av en reduksjon på 31 % i risiko for astmaforverring og 24 % reduksjon i risiko i gjennomsnittlig antall astmaforverringer/pasientår (se tabell 2).

Tabell 2: Eksaserbasjoner hos pasienter som er symptomatiske på ICS (≥ 800 μ g budesonid/dag eller tilsvarende) pluss LABA (PrimoTinA-astmastudier)

Studie	Endepunkt	Spiriva Respimat, i tillegg til minst ICS ^a /LABA (N=453)	Placebo, i tillegg til minst ICS ^a /LABA (N=454)	% Risikoreduksjon (95 % KI)	p-verdi
To 1-års fase III studier samlet analyse	Dager til første alvorlige astmaeksaserbasjon	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0,0343
	Gjennomsnittlig antall alvorlige astmaeksaserbasjoner /pasientår	0,530	0,663	20 ^d (0, 36)	0,0458
	Dager til første astmaforverring	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	<0,0001
	Gjennomsnittlig antall astmaforverringer/pasientår	2145	2835	24 ^d (9, 37)	0,0031

^a ≥ 800 μ g budesonid/dag eller tilsvarende

^b Hazard ratio, konfidensintervall og p-verdi fra en Cox proporsjonell hazard modell med kun behandling som effekt. Den prosentvise risikoreduksjon er 100 (1 – hazard ratio).

^c Tid til første hendelse: behandlingsdager da 25 %/50 % av pasientene hadde minst en alvorlig astmaeksaserbasjon/forverring av astma.

^d Rate ratio fra en Poisson regresjon med log eksponering (i år) som offset. Den prosentvise risikoreduksjonen er 100 (1 – rate ratio).

Pediatrisk populasjon

KOLS

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Spiriva Respimat i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved KOLS (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pедиатrisk bruk).

Astma

Alle studiene i det kliniske fase III programmet for vedvarende astma hos pедиатriske pasienter (1-17 år) var randomiserte, dobbeltblinde og placebokontrollerte. Alle pasientene fikk basisbehandling som inkluderte et ICS:

Alvorlig astma

Ungdom (12-17 år)

Totalt 392 pasienter (130 fikk Spiriva Respimat) som var symptomatiske på en høy dose ICS og en annen vedlikeholdsmedisin eller en middels dose ICS og to andre vedlikeholdsmedisiner ble inkludert i 12-ukers PensieTinA-astmastudien.

Hos pasienter i alderen 12 – 17 år ble en høy dose ICS definert som en dose på $> 800 - 1600$ μ g budesonid/dag eller tilsvarende og en middels dose ICS som $400 - 800$ μ g budesonid eller tilsvarende. I tillegg kunne pasienter i alderen 12 – 14 år få en ICS-dose på > 400 μ g budesonid/dag eller tilsvarende og

minst en annen vedlikeholdsmedisin eller ≥ 200 µg budesonid/dag eller tilsvarende og minst to andre vedlikeholdsmedisiner.

I denne studien viste Spiriva Respimat forbedringer i lungefunksjon sammenlignet med placebo ved bruk som tillegg til grunnbehandling. Forskjellene i topp og bunn FEV₁ var imidlertid ikke statistisk signifikante.

- Etter 12 uker var gjennomsnittlig forbedring i topp og bunn FEV₁ henholdsvis 0,090 liter (95 % KI: -0,019 til 0,198 liter, p=0,1039) og 0,054 liter (95 % KI: -0,061 til 0,168 liter, p=0,3605).
- Etter 12 uker forbedret Spiriva Respimat signifikant morgen og kvelds PEF (morgen 17,4 l/min, 95 % KI: 5,1 til 29,6 l/min, kveld 17,6 l/min, 95 % KI: 5,9 til 29,6 l/min).

Barn (6-11 år)

Totalt 400 pasienter (130 fikk Spiriva Respimat) som var symptomatiske på en høy dose ICS og en annen vedlikeholdsmedisin eller en middels dose ICS og to andre vedlikeholdsmedisiner ble inkludert i 12-ukers VivaTinA-astmastudien. En høy dose ICS ble definert som en dose på > 400 µg budesonid/dag eller tilsvarende og en middels dose som 200 – 400 µg budesonid/dag eller tilsvarende.

I denne studien viste Spiriva Respimat signifikante forbedringer i lungefunksjonen sammenlignet med placebo når det ble brukt som tillegg til grunnbehandling.

- Etter 12 uker var gjennomsnittlig forbedring i topp og bunn FEV₁ henholdsvis 0,139 liter (95 % KI: 0,075 til 0,203 liter, p<0,0001) og 0,087 liter (95 % KI: 0,019 til 0,154 liter, p=0,0117).

Moderat astma

Ungdom (12 - 17 år)

Hos totalt 397 pasienter i 1-års RubaTinA-astmastudien (134 fikk Spiriva Respimat) som var symptomatiske på en middels dose ICS (200-800 µg budesonid/dag eller tilsvarende hos pasienter i alderen 12 – 14 år eller 400 – 800 µg budesonid/dag eller tilsvarende hos pasienter i alderen 15 – 17 år), viste Spiriva Respimat signifikante forbedringer i lungefunksjon sammenlignet med placebo ved bruk som tillegg til grunnbehandling.

Barn (6 – 11 år)

Hos 401 pasienter (135 fikk Spiriva Respimat) som var symptomatiske på en middels dose ICS (200-400 µg budesonid/dag eller tilsvarende) i 1-års CanoTinA-astmastudien, viste Spiriva Respimat signifikante forbedringer i lungefunksjon sammenlignet med placebo ved bruk som tillegg til grunnbehandling.

Barn (1-5 år)

En 12-ukers randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert fase II/III klinisk studie (NinoTinA-astma) ble gjennomført hos totalt 101 barn (31 fikk Spiriva Respimat) med astma som fikk grunnbehandling som inkluderte en ICS. Det ble brukt en Aerochamber Plus Flow-Vu® ventilert beholder med ansiktsmaske for administrering av testmedikasjon hos 98 pasienter.

Den primære hensikten med denne studien var sikkerhet. Effektmålingene var undersøkende.

Antallet og prosentandelen pasienter som rapporterte bivirkninger uavhengig av årsakssammenheng er vist i tabell 3. Antallet astmarelaterte bivirkninger var lavere for Spiriva Respimat enn for placebo. Undersøkende effektvurderinger viste ingen forskjeller mellom Spiriva Respimat og placebo.

Tabell 3: Frekvens av pasienter med bivirkninger rapportert for ≥ 5 pasienter i NinoTinA-astmastudien (barn i alderen 1 – 5 år)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Antall pasienter	34 (100,0)	31 (100,0)
Pasienter med bivirkning	25 (73,5)	18 (58,1)
Nasofaryngitt	5 (14,7)	2 (6,5)
Øvre luftveisinfeksjon	1 (2,9)	5 (16,1)
Astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Pyrexia	6 (17,6)	3 (9,7)

* MedDRA LLT under PT «Astma» var enten «Forverret astma» eller «Astmaeksaserbasjon».

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Spiriva Respimat i undergruppen av pediatriske pasienter under 1 år (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Klinisk effekt og sikkerhet ved cystisk fibrose (CF):

Det kliniske utviklingsprogrammet for cystisk fibrose inkluderte 3 multisenter studier med 959 pasienter i alderen 5 måneder og over. Pasientene under 5 år benyttet ett kammer (AeroChamber Plus[®]) med ansiktsmaske og ble kun inkludert i sikkerhetsvurderingen. De to pivotale studiene (en dosefinnende fase II studie og en bekreftende fase III-studie) sammenlignet effektene på lungefunksjonen (prosent av forventet FEV₁ AUC_{0-4t} og lavest FEV₁) av Spiriva Respimat (tiotropium 5 mikrogram: 469 pasienter) versus placebo (315 pasienter) i en 12 ukers randomisert dobbelblind periode. Fase III-studien inkluderte også en langtids åpen forlengelse i opptil 12 måneder. I disse studiene var alle respiratoriske legemidler (f.eks. langtidsvirkende beta-agonister, mukolytika og antibiotika) tillatt som samtidig behandling med unntak av antikolinergika.

Effekten på lungefunksjonen er vist i tabell 4. Det ble ikke observert noen signifikant forbedring av symptomer og helsestatus (eksaserbasjoner målt ved Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire og livskvalitet målt ved Cystic Fibrosis Questionnaire).

Tabell 4: Justert gjennomsnittlig forskjell fra placebo for absolutte endringer fra baseline etter 12 uker

	Fase II		Fase III			
	Alle pasienter (N _{Spiriva} = 176, N _{placebo} = 168)		Alle pasienter (N _{Spiriva} = 293, N _{placebo} = 147)		≤11 år (N _{Spiriva} = 95, N _{placebo} = 47)	≥12 år (N _{Spiriva} = 198, N _{placebo} = 100)
	Gjennomsnitt (95% KI)	p-verdi	Gjennomsnitt (95% KI)	p-verdi	Gjennomsnitt (95% KI)	Gjennomsnitt (95% KI)
FEV ₁ AUC _{0-4t} (% forventet) ^a <i>absolutte endringer</i>	3,39 (1,67, 5,12)	<0,001	1,64 (-0,27, 3,55)	0,092	-0,63 (-4,58, 3,32)	2,58 (0,50, 4,65)
FEV ₁ AUC _{0-4t} (liter) <i>absolutte endringer</i>	0,09 (0,05, 0,14)	<0,001	0,07 (0,02, 0,12)	0,010	0,01 (-0,07, 0,08)	0,10 (0,03, 0,17)
Lavest FEV ₁	2,22	0,018	1,40	0,150	-1,24	2,56

	Fase II		Fase III			
	Alle patienter (N _{Spiriva} = 176, N _{placebo} = 168)		Alle patienter (N _{Spiriva} = 293, N _{placebo} = 147)		≤11 år (N _{Spiriva} = 95, N _{placebo} = 47)	≥12 år (N _{Spiriva} = 198, N _{placebo} = 100)
	Gjennomsnitt (95% KI)	p-verdi	Gjennomsnitt (95% KI)	p-verdi	Gjennomsnitt (95% KI)	Gjennomsnitt (95% KI)
(% forventet) ^a <i>absolutte endringer</i>	(0,38, 4,06)		-0,50, 3,30		(-5,20, - 271)	(0,49, 4,62)
Lavest FEV ₁ (liter) <i>absolutte endringer</i>	0,06 (0,01, 0,11)	0,028	0,07 (0,02, 0,12)	0,012	-0,01 (-0,08, 0,06)	0,10 (0,03, 0,17)

^a Co-primære endepunkter

Alle bivirkninger som ble observert i CF studiene er kjente uønskede effekter av tiotropium (se pkt. 4.8). De mest vanligste bivirkningene som ble observert og vurdert til å være relatert i løpet av den 12 ukers dobbelblinde perioden var hoste (4,1 %) og munntørrehet (2,8 %).

Antall og prosent av pasienter som rapporterte bivirkninger av spesiell interesse ved cystisk fibrose uavhengig av hvorvidt de var relaterte, er vist i tabell 5. Tegn og symptomer som ble vurdert til å være manifestasjoner av cystisk fibrose økte numerisk med tiotropium, selv om det ikke var statistisk signifikant, spesielt hos barn ≤11 år.

Tabell 5: Prosent av pasienter med bivirkninger av spesiell interesse ved cystisk fibrose, fordelt etter aldersgrupper, i løpet av 12 ukers behandling uavhengig av om bivirkningene er relaterte (fase II og fase III samlet)

	≤11 år		≥12 år	
	N _{placebo} = 96	N _{Spiriva} = 158	N _{placebo} = 215	N _{Spiriva} = 307
Magesmerter	7,3	7,0	5,1	6,2
Forstoppelse	1,0	1,9	2,3	2,6
Distalt intestinalt obstruksjonssyndrom	0,0	0,0	1,4	1,3
Luftveisinfeksjoner	34,4	36,7	28,4	28,3
Økt sputum	1,0	5,1	5,6	6,2
Eksaserbasjoner	10,4	14,6	18,6	17,9

"Distalt intestinalt obstruksjonssyndrom" og "økt sputum" er MedDRA foretrukken terminologi. "Luftveisinfeksjoner" er MedDRAs høyere nivå gruppeterminologi. "Magesmerter", "forstoppelse" og "eksaserbasjoner" er samling av MedDRA foretrukken terminologi.

Trettifire (10,9 %) av pasientene randomisert til placebo og 56 (12,0 %) av pasientene randomisert til Spiriva Respimat fikk en alvorlig bivirkning.

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Spiriva Respimat i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen under 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

a) Generell innledning

Tiotropiumbromid er en ikke-kiral kvartær ammoniumforbindelse og lite løselig i vann.

Tiotropiumbromid finnes som inhalasjonsvæske oppløsning, som administreres ved hjelp av Respimat inhalator. Ca. 40 % av inhalert dose deponeres i lungene, som er målorganet, resten deponeres i

mavetarmkanalen. Noen av de farmakokinetiske data som beskrives i det følgende ble vist ved høyere dosering enn den som anbefales til behandling.

b) Generell beskrivelse av den aktive substansen etter administrering av legemidlet

Absorpsjon: Etter inhalasjon, antyder urinekskresjonsdata hos unge friske forsøkspersoner, at ca. 33 % av inhalert dose når den systemiske sirkulasjon. Orale oppløsninger av tiotropiumbromid har en absolutt biologisk tilgjengelighet på 2-3 %.

Mat forventes ikke å påvirke absorpsjonen av denne kvartære ammoniumforbindelsen.

Maksimal plasmakonsentrasjoner for tiotropium ble observert 5-7 minutter etter inhalasjon. Ved steady state ble maksimalt plasmanivå på 10,5 pg/ml oppnådd hos KOLS-pasienter, som falt raskt i et "multi-compartment" mønster. Minimum plasmakonsentrasjon ved steady state var 1,60 pg/ml.

Ved steady state ble en maksimal plasmakonsentrasjon på 5,15 pg/ml oppnådd 5 minutter etter administreringen av den samme dosen til pasienter med astma.

Systemisk eksponering av tiotropium etter inhalasjon av tiotropium via Respimat inhalator var tilsvarende som for tiotropium inhalert via HandiHaler inhalator.

Distribusjon: Legemidlet har en plasmaproteinbinding på 72 % og et distribusjonsvolum på 32 l/kg. Konsentrasjonen i lungene er ikke kjent, men administrasjonsmåten tyder på en betydelig høyere konsentrasjon i lungene. Studier i rotte har vist at tiotropium ikke passerer blod-hjerne-barrieren i vesentlig grad.

Metabolisme: Tiotropiumbromid metaboliseres i liten grad. Dette vises tydelig hos unge friske frivillige forsøkspersoner ved 74 % renal utskillelse av uforandret substans etter intravenøs tilførsel. Esteren av tiotropiumbromid gjennomgår ikke-enzymatisk spalting til alkohol (N-metylskopin) og syre (ditietylglukolsyre) som begge er inaktive ved muskarine reseptorer. In vitro studier med humane levermikrosomer og hepatocytter viser at ytterligere en del av legemidlet (<20 % av dosen etter intravenøs tilførsel) metaboliseres ved cytokrom P450 (CYP)-avhengig oksidasjon og påfølgende glutation-konjugering til en rekke fase II-metabolitter.

In vitro studier med levermikrosomer viser at den enzymatiske nedbrytningen kan inhiberes av CYP2D6 (og 3A4) -inhibitorer, kinidin, ketokonazol og gestoden. CYP2D6 og 3A4 er altså involvert i metabolismen av en mindre del av dosen. Selv ved supratherapeutiske konsentrasjoner hemmer ikke tiotropiumbromid cytokrom CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i humane levermikrosomer.

Eliminasjon: Den effektive halveringstiden for tiotropium etter inhalasjon varierer mellom 27 og 45 timer hos friske forsøkspersoner og KOLS-pasienter. Den effektive halveringstiden var 34 timer hos astmapasienter. Total clearance var 880 ml/min etter intravenøs dosering til unge friske forsøkspersoner. Intravenøst administrert tiotropiumd utskilles hovedsakelig uforandret i urinen (74 %).

Etter inhalasjon av oppløsningen til steady-state hos KOLS-pasienter var urinutskillelsen 18,6 % (0,93 µg) av dosen. Resten var først og fremst substans som ikke absorberes i mavetarmkanalen, men elimineres via feces.

Etter inhalasjon av oppløsningen hos friske forsøkspersoner var urinutskillelsen 20,1-29,4 % av dosen. Resten var først og fremst substans som ikke absorberes i mavetarmkanalen, men elimineres via feces. Hos astmapasienter utskilles 11,9 % (0,595 µg) av dosen uendret i urinen i løpet av 24 timer etter dosering ved steady-state. Renal clearance av tiotropium er større enn kreatininclearance og tyder på utskillelse i urinen.

Etter regelmessig inhalasjon én gang daglig av KOLS-pasienter ble farmakokinetisk steady-state oppnådd på dag 7, uten akkumulering etter dette.

Linearitet/ikke-linearitet: Tiotropium viser lineær farmakokinetikk i det terapeutiske området uavhengig av formulering.

c) Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter: Som for alle legemidler som hovedsakelig utskilles renalt, kan høy alder relateres til redusert renal clearance for tiotropium (347 ml/min hos KOLS-pasienter <65 år til 275 ml/min hos KOLS-pasienter ≥65 år). Dette resulterte ikke i en tilsvarende økning i verdiene for $AUC_{0-6,ss}$ eller $C_{maks,ss}$. Eksponering for tiotropium ble ikke funnet å variere med alderen hos astmapasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Etter daglige inhalasjoner av tiotropium til steady-state hos KOLS-pasienter, resulterte lett redusert nyrefunksjon (CL_{CR} 50-80 ml/min) i noe høyere $AUC_{0-6,ss}$ (1,8 - 30 % høyere) og tilsvarende verdier for $C_{maks,ss}$ sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (CL_{CR} >80 ml/min).

Hos KOLS-pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} <50 ml/min) førte intravenøs administrering av en enkeltdose tiotropium til en dobling av total eksponering (82 % høyere $AUC_{0-4timer}$) og 52 % høyere C_{maks} sammenlignet med KOLS-pasienter med normal nyrefunksjon, noe som ble bekreftet av plasmakonsentrasjoner etter inhalasjon av pulver.

Inhalert tiotropium førte ikke til relevante økninger i eksponering hos astmapasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} 50-80 ml/min) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Leverinsuffisiens forventes ikke å ha noen relevant innflytelse på tiotropiums farmakokinetikk. Tiotropium elimineres hovedsakelig ved renal utskillelse (74 % hos unge friske forsøkspersoner) og ved enkel ikke-enzymatisk esterspaltung til farmakologisk inaktive produkter.

Japanske KOLS-pasienter: Ved sammenligning på tvers av studier var gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ved steady state for tiotropium 10 minutter etter dosering 20 % til 70 % høyere hos japanske KOLS-pasienter sammenlignet med kaukasiske etter inhalasjon av tiotropium, men det var ingen tegn på høyere dødelighet eller hjerterisiko hos japanske pasienter sammenlignet med kaukasiske pasienter. Utilstrekkelig farmakokinetiske data er tilgjengelig for andre etnisiteter og raser.

Pediatriske pasienter:

Astma

Maksimal og total eksponering (AUC og urinutskillelse) for tiotropium er sammenlignbar mellom astmapasienter som var 6-11 år, 12-17 år og ≥ 18 år. Basert på urinutskillelse var total eksponering for tiotropium hos pasienter mellom 1 og 5 år 52 til 60 % lavere enn i andre eldre aldersgrupper.

Totaleksponeringsdataene justert for kroppsoverflate viste seg å være sammenlignbare i alle aldersgrupper. Spiriva Respimat ble administrert med en ventilert beholder med ansiktsmaske hos pasienter mellom 1 og 5 år.

KOLS

Det var ingen pediatriske pasienter i KOLS-programmet (se pkt. 4.2).

Cystisk fibrose

Etter inhalasjon av 5 mikrogram tiotropium var plasmanivået av tiotropium hos CF pasienter ≥5 år 10,1 pg/ml 5 minutter etter dosering ved steady state og avtok deretter raskt. Fraksjonen av tilgjengelig dose hos CF-pasienter <5 år som brukte kammer og maske var ca. 3-4 ganger lavere enn det som ble sett hos CF-pasienter som var 5 år eller eldre. Eksponering av tiotropium var relatert til kroppsvekt hos CF-pasienter <5 år.

d) Farmakokinetisk / farmakodynamisk relasjon

Det finnes ingen direkte sammenheng mellom farmakokinetikk og farmakodynamikk

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mange effekter som ble observert i konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, kronisk toksisitet og reproduksjonstoksisitet kunne forklares ut fra de antikolinerge egenskapene til tiotropiumbromid. I dyrestudier ble redusert fôrinntak, hemmet vektøkning, tørr munn og nese, redusert utskillelse av tårevæske og spytt, mydriasis og økt hjerterefrekvens observert. Andre relevante effekter observert i toksisitetsstudier med gjentatt dosering var mild irritasjon i luftveiene hos rotte og mus, som viste seg som rhinitt og epitelforandringer i nesehulen og strupehodet; prostatitt samt proteinavleiring og stendannelse i urinblæren hos rotte.

Hos juvenile rotter som ble eksponert postnalt fra dag 7 fram til seksuell modning, ble det observert de samme direkte og indirekte farmakologiske endringene som i de toksikologiske studiene med gjentatt dosering. I tillegg ble det observert rhinitt. Det ble ikke sett systemisk toksisitet og ingen toksikologisk relevante effekter på vesentlige utviklingsparametere, eller på utvikling av trakeale eller andre viktige organer.

Skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryonal/føtal utvikling, forløsning eller postnatal utvikling kunne bare vises ved doser som var toksiske for moryret. Tiotropiumbromid var ikke teratogen hos rotte eller kanin. I en generell reproduksjons- og fertilitetstudie hos rotter, uavhengig av dosering var det ingen indikasjon på bivirkninger på fertilitet eller brunsttid verken hos behandlete foreldre eller deres avkom.

De respiratoriske (irritasjon) og urogenitale (prostatitt) forandringene samt de reproduksjonstoksiske effektene ble observert ved lokale og systemiske doser som var mer enn fem ganger terapeutisk dose. Studier av gentoksisitet og karsinogen potensial viste ingen spesiell risiko for menneske.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Dinatriumedetat
Vann, renset
Saltsyre 3,6 % (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år
Patronens holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder

Inhalatorens holdbarhet etter at den er tatt i bruk: 1 år.

Anbefalt bruk: 6 patroner per inhalator.

Merk: Tester har vist at Respimat gjenbruksinhalator fungerer for 540 inhalasjoner (tilsvarende 9 patroner).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type og materiale i beholderen som er i kontakt med legemidlet:

Inhalasjonsvæsken er fylt i en patron av polyetylen/polypropylen med polypropylen hette med integrert forseglingsring av silikon. Patronen ligger i en aluminiumsylander. Hver patron inneholder 4 ml inhalasjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser:

Enkeltpakning: 1 Respimat gjenbruksinhalator og 1 patron som gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser).

Trippelpakning: 1 Respimat gjenbruksinhalator og 3 patroner som hver gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser).

Enkel refillpakning: 1 patron, som gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser)

Trippel refillpakning: 3 patroner, som hver gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4361

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

28.02.2008 / 24.07.2017

10. OPPDATERINGSDATO

03.01.2025