

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tiotropium STADA 18 mikrogram inhalasjonspulver, hard kapsel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 22,5 mikrogram tiotropiumbromidmonohydrat tilsvarende 18 mikrogram tiotropium.

En levert dose (dosen som forlater munnstykket på inhalatoren Vertical-Haler) er 10 mikrogram tiotropium.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 5,204 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, hard kapsel.

Ugjennomsiktig, grønn kapsel med en størrelse på 16 mm x 5,8 mm som inneholder inhalasjonspulveret.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Tiotropium STADA er indisert som bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering av tiotropiumbromid er inhalasjon av innholdet i én kapsel én gang pr. døgn ved hjelp av Vertical-Haler, til samme tid hver dag. **Pasienten må puste inn to ganger fra samme kapsel.**

Anbefalt dosering bør ikke overskrides.

Tiotropium STADA skal kun inhaleres ved hjelp av inhalatoren Vertical-Haler.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Eldre pasienter kan bruke tiotropium i anbefalt dose.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan bruke tiotropium i anbefalt dose. For pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) se pkt. 4.4 og pkt. 5.2.

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Kols

Det er ikke relevant å bruke Tiotropium STADA i den pediatrike populasjonen (under 18 år) ved indikasjonen som er oppgitt under pkt. 4.1.

Cystisk fibrose

Sikkerhet og effekt av Tiotropium STADA hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun for bruk til inhalasjon.

Kapselen må ikke svelges.

Kapselen må kun fjernes fra blisterpakningen umiddelbart før bruk av inhalatoren.

For å sikre riktig bruk av legemidlet, må lege eller annet helsepersonell gi pasienten opplæring i hvordan inhalatoren skal brukes.

Instruksjoner for håndtering og bruk

Pasienten må rådes til å følge legens anvisninger for bruk av Tiotropium STADA nøye. Vertical-Haler er spesialdesignet for Tiotropium STADA. Den må ikke brukes til å ta andre legemidler. Vertical-Haler kan brukes til å ta legemidlet i opptil 90 dager.

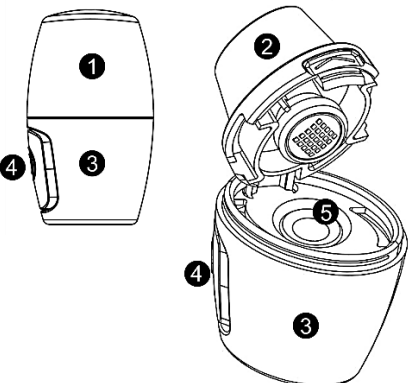
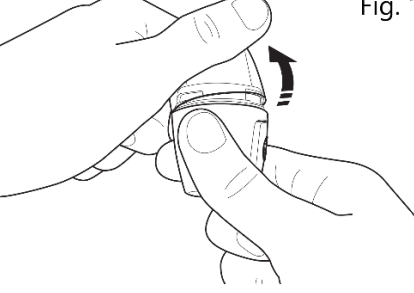
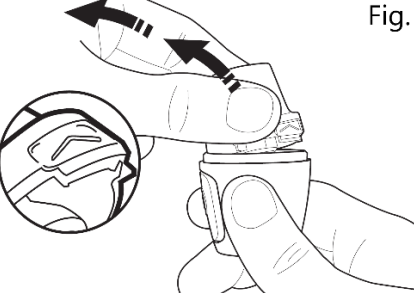
	Vertical-Haler – forklaring av ulike deler 1 Beskyttelseshette 2 Munnstykke 3 Underdel 4 Trykknapp 5 Kapselkammer
 Fig. 1	1. Fjern beskyttelseshetten Hold Vertical-Haler-inhalatoren og dra beskyttelseshetten oppover for å fjerne den fra underdelen og eksponere munnstykket som vist (Fig. 1).
 Fig. 2	2. Åpne For å åpne Vertical-Haler, hold i sidene av underdelen. Trykk på området markert med «^» (som vist på det forstørrede bildet) med fingertuppen. Åpne inhalatoren ved å dra munnstykket opp og vekk fra underdelen som vist (Fig. 2).

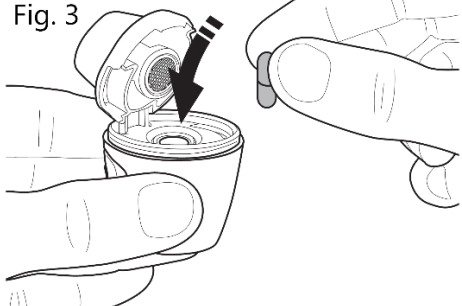
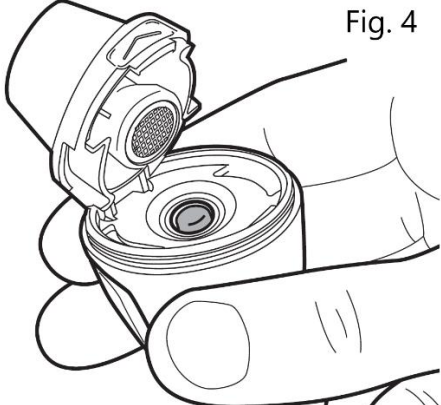
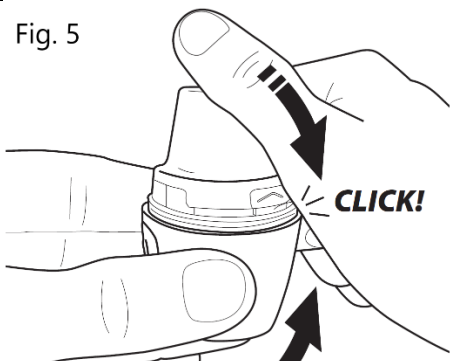
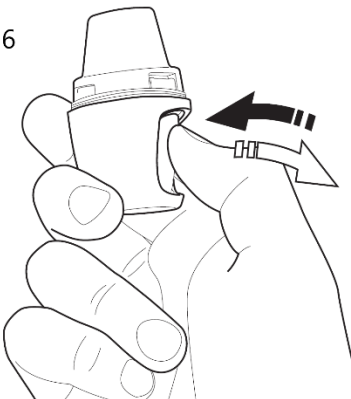
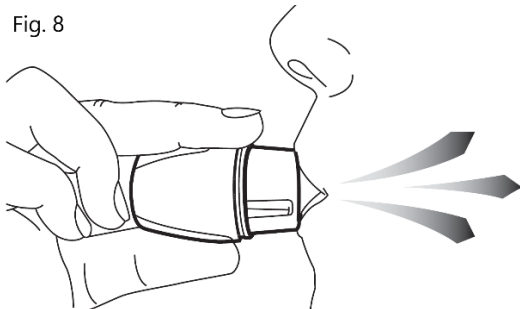
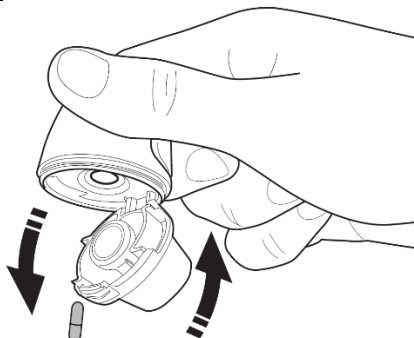
Fig. 3 	3. Sett inn kapselen Hold den åpne Vertical-Haler loddrett. Sett inn kapselen i kapselkammeret (Fig. 3). Merk: Kapselen skal kun fjernes fra blisterpakningen <u>umiddelbart før</u> bruk av inhalatoren.
 Fig. 4	Sørg for at kapselen er satt inn riktig (Fig. 4).
Fig. 5 	4. Lukk rommet Lukk munnstykket bestemt mot underdelen til du hører et «klikk» (Fig. 5).
Fig. 6 	5. Ta hull på kapselen Hold Vertical-Haler med munnstykket pekende oppover. Trykk bestemt knappen helt ned én gang til den er helt gjemt (Fig. 6). Slipp knappen opp igjen. Dette vil ta hull på kapselen, slik at du kan inhalere legemidlet når du puster inn. OBS: Dersom du behøver å gjenta trinn 5, åpne kapselkammeret (Fig. 2) for å forsikre deg om at kapselen er satt inn riktig (Fig. 4).

Fig. 7 	6. Gjør deg klar Hold Vertical-Haler vekk fra munnen din og pust ut for å tømme lungene dine for luft (Fig. 7). Ikke pust inn i Vertical-Haler.
Fig. 8 	7. Inhalasjon Hold pusten neste gang du puster inn og ha hodet i en oppreist posisjon, og lukk leppene dine tett rundt munnstykket. Inhaler så sakte og dypt som mulig (Fig. 8). Du vil høre den vibrerende lyden av kapselen som roterer inni kapselkammeret for å spre legemidlet. Pust inn helt til lungene er fulle; hold deretter pusten så lenge det er behagelig og ta samtidig Vertical-Haler ut av munnen. Pust som normalt igjen. Gjenta trinn 6 og 7 én gang til. Du må puste inn to ganger fra samme kapsel.
	OBS! Når du holder inhalatoren under inhalasjon, sørg for at du ikke blokkerer luftventilene som befinner seg på hver side av munnstykket. Dette kan hindre luftflyten på innsiden av inhalatoren, og dermed redusere kapselens bevegelse og spredningen av legemidlet. Ikke trykk munnstykket ned under inhalasjon. Dette kan blokkere kapselens bevegelse.
	Rengjør Vertical-Haler Åpne munnstykket etter bruk. Hold inhalatoren opp-ned for å fjerne kapselen fra kapselkammeret. Rengjør munnstykket og kapselkammeret med en ren, tørr klut. Alternativt kan en myk, ren børste brukes til å fjerne pulvere rester i kapselkammeret. Lukk munnstykket og sett på beskyttelseshetten. Dette vil holde pulverinhalatoren ren og tørr. Ved behov skal utsiden av munnstykket rengjøres med en fuktig klut.

Kapslene inneholder kun en liten mengde pulver, og er derfor bare delvis fylt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor hjelpestoffene angitt under pkt. 6.1 eller overfor atropin eller dets derivater, f.eks. ipratropium eller oksitropium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tiotropium er en bronkodilatator til vedlikeholdsbehandling en gang pr. døgn. Legemidlet skal ikke brukes til innledende behandling av akutte episoder av bronkospasme, f.eks. anfallsbehandling.

Umiddelbare hypersensitivetsreaksjoner kan forekomme etter administrering av tiotropiumbromid inhalasjonspulver.

På grunn av den antikolinerge effekten, skal tiotropiumbromid brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsobstruksjon (se pkt. 4.8).

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 hjerterytmie eller hjerterytmie med behov for intervensjon eller en endring i legemiddelbehandling i løpet av det siste året, 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. Tiotropium skal derfor kun brukes til 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 pulveret i øynene. De bør informeres om at dette kan utløse eller forverre trangvinkelglaukom eller 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 kombinasjoner av disse øyesymptomene skulle oppstå, skal pasienten slutte å bruke tiotropiumbromid og kontakte øyelege umiddelbart.

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

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

Hjelpestoffer

Tiotropium STADA inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Hjelpestoffet laktose kan inneholde små mengder melkeprotein som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om ingen formelle interaksjonsstudier er utført, har tiotropiumbromid inhalasjonspulver vært brukt samtidig med andre legemidler uten kliniske bevis på legemiddelinteraksjoner. Disse omfatter adrenerge bronkodilatatorer, metylxantiner, perorale- og inhalasjons-steroider, vanligvis brukt ved behandling av kols.

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 er begrenset mengde data fra bruken av tiotropium hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter når det gjelder reproduksjonstoksisitet ved klinisk relevante doser (se pkt. 5.3). Som en forholdsregel bør man unngå bruk av Tiotropium STADA 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 tiotropium ved amming. Tiotropiumbromid er en langtidsvirkende substans. Ved avgjørelse om hvorvidt man skal fortsette/avbryte amming eller fortsette/avbryte behandling med tiotropium bør fordelene ved å amme barnet og fordelene ved å behandle kvinnen med tiotropium tas i betraktning.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske fertilitetsdata for tiotropium. En preklinisk studie med tiotropium indikerte ingen bivirkninger på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet, tåkesyn eller hodepine kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Mange av de angitte bivirkningene kan tilskrives Tiotropium STADAs antikolinerge egenskaper.

Bivirkningstabell

Frekvensen angitt for bivirkningene nedenfor er basert på den ustratifiserte insidensen av bivirkninger (dvs. hendelser tilskrevet tiotropium) observert i tiotropiumgruppen (9 647 pasienter) i 28 samlede placebokontrollerte kliniske studier med behandlingsvarighet fra fire uker til fire år.

Bivirkninger er listet opp etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse / MedDRA «Foretrukket term»	Frekvens
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Overfølsomhet (inkl. umiddelbare reaksjoner)	Sjeldne
Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Dehydrering	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Svimmelhet	Mindre vanlige
Hodepine	Mindre vanlige
Smaksforstyrrelser	Mindre vanlige
Insomnia	Sjeldne
<i>Øyesykdommer</i>	
Tåkesyn	Mindre vanlige
Glaukom	Sjeldne
Økt intraokulært trykk	Sjeldne
<i>Hjertesykdommer</i>	
Atrieflimmer	Mindre vanlige
Supraventrikulær takykardi	Sjeldne
Takykardi	Sjeldne
Palpitasjoner	Sjeldne

Organklasse / MedDRA «Foretrukket term»	Frekvens
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Faryngitt	Mindre vanlige
Dysfoni	Mindre vanlige
Hoste	Mindre vanlige
Bronkospasme	Sjeldne
Epistakse	Sjeldne
Laryngitt	Sjeldne
Sinusitt	Sjeldne
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Munntørrhet	Vanlige
Gastroøsofagal reflukssykdom	Mindre vanlige
Forstoppelse	Mindre vanlige
Orofarynks candidiasis	Mindre vanlige
Intestinal obstruksjon, inkl. paralytisk ileus	Sjeldne
Gingivitt	Sjeldne
Glossitt	Sjeldne
Dysfagi	Sjeldne
Stomatitt	Sjeldne
Kvalme	Sjeldne
Tannkaries	Ikke kjent
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Hudutslett	Mindre vanlige
Urtikaria	Sjeldne
Kløe	Sjeldne
Angioødem	Sjeldne
Hudinfeksjon, hudsår	Ikke kjent
Tørr hud	Ikke kjent
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Hovne ledd	Ikke kjent
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
Dysuri	Mindre vanlige
Urinretensjon	Mindre vanlige
Urinveisinfeksjon	Sjeldne

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kontrollerte kliniske studier var antikolinerge bivirkninger rapportert å være de vanlige bivirkningene, slik som munntørrhet som forekom hos ca. 4 % av pasientene.

I 28 kliniske utprøvinger førte munntørrhet til seponering av behandlingen hos 18 av 9 647 behandlede pasienter (0,2 %).

Alvorlige uønskede hendelser som skyldes antikolinerge effekter omfatter glaukom, forstoppelse og intestinal obstruksjon inkl. paralytisk ileus så vel som urinretensjon.

Andre spesielle populasjoner

Økt insidens av antikolinerge effekter 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Høye doser tiotropium 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. Dessuten fant man ingen relevante bivirkninger, bortsett fra munntørrehet, ved 7 dagers dosering med inntil 170 mikrogram tiotropiumbromid til friske forsøkspersoner. I en studie med gjentatt dosering til kols-pasienter med en maksimal daglig dose på 43 mikrogram tiotropiumbromid i fire uker ble ingen signifikante bivirkninger observert.

Akutt forgiftning ved utilsiktet oralt inntak av tiotropiumbromid kapsler er usannsynlig på grunn av lav oral biotilgjengelighet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, antikolinergika, ATC-kode: R03B B04

Virkningsmekanisme

Tiotropium er en langtidsvirkende spesifikk muskarinreseptorantagonist, i klinisk medisin ofte kalt antikolinergikum. Ved binding til de muskarine reseptorene i bronkiens glatte muskulatur, hemmer tiotropium de kolinerge effektene (bronkokonstriksjon) av acetylkolin som frigjøres fra parasympatiske nerveender. Tiotropium har lik affinitet til subtypeene av muskarine reseptorer, M₁ til M₅. I luftveiene viser tiotropium kompetitiv og reversibel antagonisme til M₃-reseptorene, som fører til relaksering. Effekten var doseavhengig og varte i mer enn 24 timer. Den langvarige effekten skyldes sannsynligvis den svært langsomme dissosiasjonen fra M₃-reseptorene, med fremvisning av en signifikant lengre dissosiasjonshalveringstid enn ipratropium. Som et N-kvartært antikolinergikum er tiotropium lokalt (bronko-)selektivt når det administreres ved inhalasjon og viser en akseptabel terapeutisk bredde før systemiske antikolinerge effekter forekommer.

Farmakodynamiske effekter

Bronkodilasjonen er primært en lokal effekt (i luftveiene), ikke en systemisk. Dissosiasjonen fra M₂-reseptorene er raskere enn fra M₃, som i funksjonelle *in vitro* studier fremkalte (kinetisk kontrollert) reseptorsubtypeselektivitet for M₃ over M₂. Den høye potensen og langsomme reseptordissosiasjonen kan korreleres klinisk til signifikant og langvarig bronkodilasjon hos pasienter med kols.

Kardial elektrofysiologi

Elektrofysiologi: I en spesifikk QT-studie med 53 friske frivillige, viste tiotropium 18 mikrogram og 54 mikrogram (dvs. tre ganger terapeutisk dose) i 12 dager ingen signifikant forlengelse av QT-intervallene i EKG.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det kliniske studieprogrammet inkluderte fire studier over ett år og to studier over 6 måneder, alle randomiserte og dobbelblinde, som totalt omfattet 2 663 pasienter (1 308 fikk tiotropium). Studiene som gikk over ett år besto av to placebo-kontrollerte studier og to studier med en aktiv kontroll (ipratropium). De to 6-måneders studiene var både salmeterol- og placebo-kontrollerte. Lungefunksjon og helserelaterte parametre som dyspné, eksaserbasjoner og helserelatert livskvalitet ble studert.

Lungefunksjon

Tiotropium, gitt en gang daglig, ga en signifikant bedring i lungefunksjonen (forsert ekspiratorisk volum over ett sekund, FEV₁ og forsert vitalkapasitet, FVC) innen 30 minutter etter første dose. Virkningen vedvarte i 24 timer. Farmakodynamisk steady state ble nådd i løpet av en uke. Vanligvis ble maksimal bronkodilasjon observert innen tredje dag. Tiotropium ga en signifikant bedring i PEFr (peak expiratory flow rate) morgen og kveld, målt ved pasientenes daglige registreringer. Den

bronkodilerende effekten av tiotropium vedvarte over en ettårs behandlingsperiode uten tegn til toleranseutvikling.

En randomisert, placebo-kontrollert klinisk studie av 105 kols-pasienter viste at bronkodilatasjonen vedvarte over hele doseringsintervallet på 24 timer sammenlignet med placebo, uavhengig av om legemidlet ble administrert morgen eller kveld.

Kliniske studier (opptil 12 måneder)

Dyspné, anstrengelsestoleranse

Tiotropium bedret dyspné signifikant, vurdert på bakgrunn av Transition Dyspnoea Index. Bedringen vedvarte gjennom hele behandlingsperioden.

Den betydning bedringen av dyspné hadde på anstrengelsestoleranse ble undersøkt i to randomiserte, dobbel-blind, placebo-kontrollerte kliniske studier av 433 pasienter med moderat til alvorlig kols. I disse studiene ga 6 ukers behandling med tiotropium en signifikant bedring i symptombegrenset utholdenhet på ergometersyssel ved 75 % av maksimal arbeidskapasitet på 19,7 % (studie A) og 28,3 % (studie B) sammenlignet med placebo.

Helserelatert livskvalitet

I en 9 måneders randomisert, dobbelblind, placebokontrollert klinisk studie av 492 pasienter bedret tiotropium helserelatert livskvalitet bestemt ved St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score. Andel pasienter som oppnådde en relevant bedring i SGRQ total score (dvs. >4 enheter) ved behandling med tiotropium var 10,9 % høyere enn med placebo (59,1 % i tiotropium-gruppene mot 48,2 % i placebogruppen (p = 0,029). Gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene var 4,19 enheter (p = 0,001; konfidensintervall: 1,69–6,68). Bedringen i score for SGRQ underpunktene var 8,19 enheter for «symptomer», 3,91 enheter for «aktivitet» og 3,61 enheter for «påvirkning på dagligliv». Bedringene for alle underpunktene var statistisk signifikant.

Kols-eksaserbasjoner

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie på 1829 pasienter med moderat til svært alvorlig kols, førte tiotropium til en statistisk signifikant reduksjon i andelen pasienter som opplevde eksaserbasjoner av kols (32,2 % til 27,8 %) og en statistisk signifikant reduksjon i antallet eksaserbasjoner med 19 % (1,05 til 0,85 tilfeller per pasientår eksponering). I tillegg ble 7,0 % av pasientene i tiotropiumgruppen og 9,5 % av pasientene i placebogruppen hospitalisert på grunn av kols eksaserbasjoner (p = 0,056). Antallet hospitaliseringer på grunn av kols ble redusert med 30 % (0,25 til 0,18 tilfeller per pasientår eksponering).

En 1 års randomisert, dobbelblind, dobbel «dummy», parallell-gruppe studie sammenlignet insidensen av moderate og alvorlige eksaserbasjoner ved behandling med 18 mikrogram tiotropium en gang daglig og 50 mikrogram salmeterol HFA sprayinhalator (pMDI) to ganger daglig hos 7376 pasienter med kols og episoder med eksaserbasjoner siste året.

Tabell 1: Sammendrag av eksaserbasjonsendepunkter

Endepunkt	Tiotropium 18 mikrogram (inhalasjonspulver) N = 3 707	Salmeterol 50 mikrogram (HFA sprayinhalator) N = 3 669	Ratio (95 % KI)	p-verdi
Tid [dager] til første eksaserbasjon ¹	187	145	0,83 (0,77– 0,90)	<0,001
Tid til første alvorlige (hospitalisert) eksaserbasjon ²	-	-	0,72 (0,61– 0,85)	<0,001
Pasienter med ≥ 1	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85–	<0,001

Endepunkt	Tiotropium 18 mikrogram (inhalasjonspulver) N = 3 707	Salmeterol 50 mikrogram (HFA sprayinhalator) N = 3 669	Ratio (95 % KI)	p-verdi
eksaserbasjon, n (%) ³			0,95)	
Pasienter med ≥ 1 alvorlig (hospitalisert) eksaserbasjon, n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66– 0,89)	<0,001

¹ Tid [dager] refererer til første kvartil pasienter. Analyse av tid til hendelse ble utført med Cox' proporsjonal hasard-regresjonsmodell med (samlede) senter og behandling som kovariat; ratio refererer til hasardratio.

² Analyse av tid til hendelse ble utført med Cox' proporsjonal hasard-regresjonsmodell med (samlede) senter og behandling som kovariat; ratio refererer til hasardratio. Tid [dager] for første kvartil pasienter kan ikke beregnes, fordi antall pasienter med alvorlige eksaserbasjoner er for lavt.

³ Antall pasienter med hendelser ble analysert med Cochran-Mantel-Haenszels test stratifisert ved sammenslutning av sentra; ratio refererer til risikoratio.

Tiotropium økte tiden til første eksaserbasjon (187 dager vs. 145 dager) med 17 % risikoreduksjon (hasardratio, 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,77 til 0,90; p <0,001), sammenlignet med salmeterol. Tiotropium økte også tiden til første alvorlige (hospitaliserte) eksaserbasjon (hasardratio, 0,72; 95 % KI, 0,61 til 0,85; p <0,001).

Kliniske langtidsstudier (mer enn 1 år, opptil 4 år)

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert kliniske studie over 4 år på 5 993 randomiserte pasienter (3 006 fikk placebo og 2 987 fikk tiotropium), forble forbedringen i FEV₁ som følge av tiotropium konstant gjennom 4 år sammenlignet med placebo. En høyere andel av pasientene fullførte ≥45 måneder med behandling i tiotropium-gruppen sammenlignet med placebogruppen (63,8 % vs. 55,4 %, p <0,001). Den årlige reduksjonsraten for FEV₁ sammenlignet med placebo var tilsvarende mellom tiotropium og placebo. Under behandlingen var det 16 % reduksjon i risikoen for død. Insidensraten for død var 4,79 per 100 pasientår i placebogruppen vs. 4,10 per 100 pasientår i tiotropiumgruppen (hasardratio (tiotropium/placebo) = 0,84, 95 % KI = 0,73, 0,97). Behandling med tiotropium reduserte risikoen for respirasjonssvikt med 19 % (registrert gjennom bivirkningsrapportering) (2,09 vs. 1,68 tilfeller per 100 pasientår, relativ risiko (tiotropium/placebo) = 0,81, 95 % KI = 0,65, 0,999).

Aktivkontrollert tiotropiumstudie

En stor randomisert, dobbeltblind, aktivkontrollert langtidsstudie med en observasjonsperiode på opptil 3 år har vært gjennomført for å sammenligne effekt og sikkerhet for tiotropium inhalasjonspulver og tiotropium inhalasjonsvæske, oppløsning (5 694 pasienter fikk tiotropium inhalasjonspulver og 5 711 pasienter fikk tiotropium inhalasjonsvæske, oppløsning). De primære endepunktene var tid til første kols-eksaserbasjon, tid til total mortalitet og i en substudie (906 pasienter) bunnivå av FEV₁ (pre-dose).

Tid til første kols-eksaserbasjon var tallmessig lik for tiotropium inhalasjonspulver og tiotropium soft mist-inhalator i studien (hasardratio (tiotropium inhalasjonspulver / tiotropium soft mist-inhalator) 1,02 med 95 % KI på 0,97 til 1,08). Median antall dager til første kols-eksaserbasjon var 719 dager for tiotropium inhalasjonspulver og 756 dager for tiotropium soft mist-inhalator.

Den bronkodilaterende effekten for tiotropium inhalasjonspulver ble opprettholdt i 120 uker, og var tilsvarende som for tiotropium soft mist-inhalator. Den gjennomsnittlige forskjellen i bunnivå av FEV₁ for tiotropium inhalasjonspulver vs. tiotropium soft mist-inhalator var 0,010 liter (95 % KI -0,018 til 0,038 liter).

I TIOSPIR-studien som ble gjennomført etter markedsføring og som sammenlignet tiotropium soft mist-inhalator og tiotropium inhalasjonspulver, var total mortalitet i studien inkludert oppfølging av vital status tilsvarende for tiotropium inhalasjonspulver og tiotropium soft mist-inhalator (hasardratio (tiotropium inhalasjonspulver / tiotropium soft mist-inhalator) 1,04 med 95 % KI på 0,91 til 1,19).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder tiotropium i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved kols og cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generell innledning

Tiotropium er en ikke-kiral kvartær ammoniumforbindelse og lite løselig i vann. Tiotropium administreres som inhalasjonspulver. Ved inhalasjon deponeres generelt mesteparten av administrert dose i mage-tarmkanalen og i mindre grad i målorganet, lungene. Flere av de farmakokinetiske data som beskrives i det følgende ble vist ved høyere dosering enn den som anbefales til behandling.

Generell beskrivelse av den aktive substansen etter administrering av legemidlet

Absorpsjon

Etter inhalasjon av inhalasjonspulver hadde unge friske forsøkspersoner, en absolutt biotilgjengelighet på 19,5 %, noe som tyder på at den fraksjonen som når lungene i høy grad er biotilgjengelig. Orale oppløsninger av tiotropium har en absolutt biologisk tilgjengelighet på 2–3 %. Maksimal plasmakonsentrasjon av tiotropium ble observert 5–7 minutter etter inhalasjon.

Ved steady state var maksimale plasmanivåer hos kols-pasienter 12,9 pg/ml, som falt raskt i et «multi-compartment» mønster. Minimum plasmakonsentrasjon ved steady state var 1,71 pg/ml. Systemisk eksponering etter inhalasjon av tiotropium inhalasjonspulver var tilsvarende som for tiotropium inhalert via soft mist-inhalator.

Distribusjon

Tiotropium har en plasmaproteinbinding på 72 % og et distribusjonsvolum på 32 l/kg. Lokale konsentrasjoner 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-hjernebarrieren i vesentlig grad.

Biotransformasjon

Tiotropium metaboliseres i liten grad. Dette vises tydelig hos unge friske frivillige forsøkspersoner ved 74 % utskillelse i urin av uforandret substans etter intravenøs tilførsel. Esteren av tiotropium gjennomgår ikke-enzymatisk spalting til alkohol (N-metyliskopin) og syreforbindelse (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 glutathion-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 tiotropium cytokrom CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i humane levermikrosomer.

Eliminasjon

Den effektive halveringstiden for tiotropium varierer mellom 27 og 45 timer hos kols-pasienter. Total clearance var 880 ml/min etter intravenøs dosering til unge friske forsøkspersoner. Intravenøst administrert tiotropium utskilles hovedsakelig uforandret i urinen (74 %). Etter inhalasjon av pulver til steady state hos kols-pasienter var urinutskillelsen 7 % (1,3 µg) av uforandret legemiddel i løpet av

24 timer. Resten var først og fremst substans som ikke absorberes i mave-tarmkanalen, men elimineres via fæces. Renal clearance av tiotropium er større enn kreatininclearance og tyder på utskillelse i urinen. Etter gjentatt inhalasjon en gang daglig til kols-pasienter, oppnås farmakokinetisk steady state på dag 7. Det var ingen akkumulering etter at steady state var nådd.

Linearitet/non-linearitet

Tiotropium viser lineær farmakokinetikk i terapeutisk område uavhengig av formulering.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter: Som for alle legemidler som hovedsakelig utskilles renalt, var høy alder relatert til redusert renal clearance for tiotropium (365 ml/min hos kols-pasienter <65 år til 271 ml/min hos kols-pasienter ≥65 år). Dette resulterte ikke i en tilsvarende økning i verdiene for $AUC_{0-6,ss}$ eller $C_{max,ss}$.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Etter inhalasjoner av tiotropium én gang daglig til steady state hos kols-pasienter, resulterte lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} 50–80 ml/min) i noe høyere $AUC_{0-6,ss}$ (1,8–30 % høyere) og tilsvarende verdier for $C_{max,ss}$ 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 tiotropium til en dobling av total eksponering (82 % høyere AUC_{0-4} timer og 52 % høyere C_{max}) sammenlignet med kols-pasienter med normal nyrefunksjon, noe som ble bekreftet av plasmakonsentrasjoner etter inhalasjon av pulver.

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 esterspaltning 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 sammenlignet med kaukasiske kols-pasienter etter inhalasjon av tiotropium, men det var ingen tegn til høyere mortalitet eller hjertefrisiko hos japanske pasienter sammenlignet med kaukasiske pasienter. Utilstrekkelig farmakokinetiske data er tilgjengelig for andre etnisiteter og raser.

Pediatrisk populasjon: Se pkt. 4.2.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det finnes ingen direkte sammenheng mellom farmakokinetikk og farmakodynamikk

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mange effekter som ble observert i konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjonstoksitet kunne forklares ut fra de antikolinerge egenskapene til tiotropium. I dyrestudier ble redusert fôrinntak, hemmet vektøkning, tørr munn og nese, redusert utskillelse av tårevæske og spytt, mydriasis og økt hjertefrekvens vanligvis 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.

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

De respiratoriske (irritasjon) og urogenitale (prostatitt) forandringene samt de reproduksjonstoksiske effektene ble observert ved lokale og systemiske eksponeringer som var mer enn fem ganger

terapeutiske eksponeringer. Studier av potensiale for gentoksisitet og karsinogenitet viste ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Laktosemonohydrat (som kan inneholde små mengder melkeprotein)

Kapselskall:

Gelatin (E441)

Vann, rensset

Makrogol 4000 (E1521)

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (E172)

Briljantblå FCF (E133)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Inhalatoren skal kasseres 90 dager etter første gangs bruk.

Kapselen skal brukes rett etter åpning av blisterpakningen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomtrykksblisterpakning av varmemeforseglet aluminium / aluminium som inneholder 5 eller 10 kapsler.

Vertical-Haler-inhalatoren er en éndoseinhalator laget av plastmaterialer av akrylnitrilbutadienstyren (ABS) og rustfritt stål. Materialer som kommer i direkte kontakt med legemidlet under inhalasjon er: rustfritt stål 304 (nåler som lager hull i kapselen), akrylnitrilbutadienstyren (ABS) (danner munnstykket som legemidlet går igjennom og kapselkammeret).

Pakningsstørrelser:

- Eske som inneholder Vertical-Haler-inhalator og 10 kapsler
- Eske som inneholder Vertical-Haler-inhalator og 15 kapsler
- Eske som inneholder Vertical-Haler-inhalator og 30 kapsler
- Eske som inneholder Vertical-Haler-inhalator og 60 kapsler
- Eske som inneholder Vertical-Haler-inhalator og 90 kapsler
- Sykehuspakning: Eske som inneholder Vertical-Haler-inhalator og 5 x 30 kapsler (multipakke)
- Eske som inneholder to Vertical-Haler-inhalatorer og 60 kapsler

- Eske som inneholder tre Vertical-Haler-inhalatorer og 90 kapsler
- Sykehuspakning: Eske som inneholder 5 x 60 kapsler (multipakke)
- Eske som inneholder 30 kapsler
- Eske som inneholder 60 kapsler
- Eske som inneholder 90 kapsler

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14538

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. august 2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

19.08.2024