

PRODUKTRESUMÉ

for

Spiriva, inhalationspulver, hård kapsel

0. D.SP.NR.
21245

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Spiriva

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Tiotropiumbromid monohydrat 22,5 mikrogram svarende til 18 mikrogram tiotropium.
Den leverede dosis (den dosis, som går ud af mundstykket på HandiHaler[®]) er 10 mikrogram tiotropium.

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på: Lactosemonohydrat:
Hver kapsel indeholder 5,5 milligram lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Inhalationspulver, hård kapsel.
Lysegrønne hårde kapsler indeholdende inhalationspulver; produktkoden *TI 01* og firmalogo er trykt på kapslen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Tiotropium er en symptomlindrende bronkodilatator til vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering:

Kun til inhalation

Den anbefalede dosis af tiotropiumbromid er inhalation af indholdet af 1 kapsel én gang daglig med HandiHaler på samme tidspunkt hver dag.

Den anbefalede dosis bør ikke overskrides.

Tiotropiumbromid kapsler er kun til inhalation - må ikke sluges.

Tiotropiumbromid bør kun inhaleres ved hjælp af HandiHaler.

Specielle populationer:

Ældre patienter kan anvende tiotropiumbromid i den anbefalede dosis.

Patienter med nedsat nyrefunktion kan anvende tiotropiumbromid i den anbefalede dosis.

For patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min.) se pkt. 4.4 og 5.2.

Patienter med nedsat leverfunktion kan anvende tiotropiumbromid i den anbefalede dosis (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

KOL

Indikationen (se pkt. 4.1) er ikke relevant for den pædiatriske population (under 18 år).

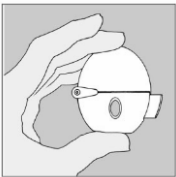
Cystisk fibrose

Sikkerhed og virkning af Spiriva hos børn og teenagere er endnu ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

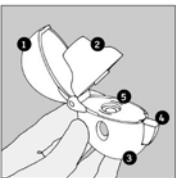
Administration

Patienten skal instrueres i korrekt brug af pulverinhalatoren for at sikre optimal behandling.

Instruktioner vedrørende håndtering og brug:



De skal nøje følge lægens anvisninger for anvendelse af Spiriva. HandiHaler er specielt designet til inhalation af Spiriva og må ikke anvendes til andre lægemidler. HandiHaler bør udskiftes ca. 1 år efter, at den er taget i brug.

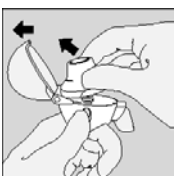


HandiHaler

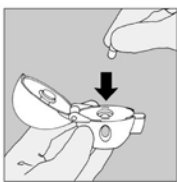
- 1 Beskyttelseslåg
- 2 Mundstykke
- 3 Basisdel
- 4 Trykknop til perforering af kapslen
- 5 Kapselkammer



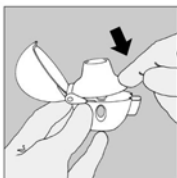
- 1 Tryk på knappen (4) og beskyttelseslåget åbner sig



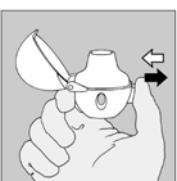
- 2 Beskyttelseslåget skubbes helt tilbage. Derefter løftes i mundstykket så det åbnes.



- 3 Tag én Spiriva kapsel ud af blisterarket (umiddelbart inden anvendelse), og anbring denne i kapselkammeret (5), som vist på tegningen. Det betyder ikke noget, hvordan kapslen vender.



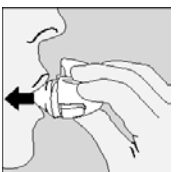
- 4 Mundstykket trykkes helt ned, dvs. til der høres et **“klik”**. Beskyttelseslåget skal forblive åbent.



- 5 Hold HandiHaler inhalatoren med mundstykket opad. Tryk den grønne knap helt ind (**kun én gang**) og slip den igen. Der er nu huller i kapslen, og indholdet kan nu inhaleres.



- 6 Pust helt ud. OBS! Det er vigtigt **ikke** at puste ud gennem mundstykket.



- 7 Løft HandiHaler inhalatoren op til munden og slut læberne tæt rundt om mundstykket. Hold hovedet opret og træk vejret langsomt og dybt, men dog så hurtigt, at De kan høre eller føle kapslen vibrerer. Træk vejret ind indtil lungerne føles helt fulde, hold vejret så længe som muligt og tag samtidig HandiHaler væk fra munden. Ånd roligt ud efter inhalationen. Herefter trækkes vejret normalt igen.
Gentag punkt 6 og 7 for at sikre fuldstændig tømning af kapslen.



- 8 Mundstykket åbnes igen. Ryst den tomme kapsel ud og kassér den. Luk mundstykket og beskyttelseslåget igen før du lægger HandiHaler inhalatoren fra dig.

Rengøring af HandiHaler



HandiHaler bør rengøres 1 gang om måneden. Beskyttelseslåget og mundstykket lukkes op. Basisdelen åbnes derefter ved at løfte op i knappen. Skyl hele inhalatoren med varmt vand for at få pulverrester væk. Tøm HandiHaler ved at hælde overskydende vand ud og ryst eventuelle dråber af og læg HandiHaler på en papirserviet. Lad beskyttelseslåget, mundstykket og basisdelen stå helt åben, mens

HandiHaler lufttørrer. Det tager 24 timer at lufttørre inhalatoren, så gør den ren umiddelbart efter anvendelse, så den er klar til brug til næste inhalation. Det kan være en god idé at anskaffe en ekstra HandiHaler på apoteket, hvis tørringsprocessen trækker ud.

Ydersiden af mundstykket kan ved behov gøres ren med en fugtig (ikke våd) serviet.

At tage kapslen ud af blisterarket

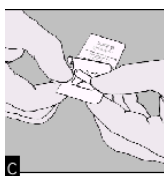


A. Del blisterarket i to dele ved at rive langs perforeringen i midten.



B. Træk forsigtigt folien af ved hjælp af flappen på blisterarket, indtil én kapsel er helt synlig (umiddelbart før anvendelse). Folien må kun fjernes fra 1 kapsel ad gangen.

Hvis folien fjernes fra den næste kapsel, og kapslen derved udsættes for luft, skal denne kapsel kasseres.



C. Tag kapslen ud – vip eller ryst evt. kapslen ud på et underlag.

Spiriva kapsler indeholder kun en lille mængde pulver. Kapslen er således kun delvist fyldt.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (anført i pkt. 6.1), atropin eller dets derivater, f.eks. ipratropium eller oxitropium

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tiotropiumbromid, én gang daglig som bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling, bør ikke anvendes som initial behandling ved akutte episoder med bronkospasmer, dvs. som akut behandling.

Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme straks efter administration af tiotropiumbromid inhalationspulver.

På grund af tiotropiumbromids antikolinerge virkning skal tiotropiumbromid anvendes med forsigtighed til patienter med snærvinklet glaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsobstruktion. (se pkt. 4.8)

Inhalerede lægemidler kan forårsage inhalationsinduceret bronkospasme.

Tiotropium skal anvendes med forsigtighed til patienter med

- nyligt myokardieinfarkt (for < 6 måneder siden);

- enhver ustabil eller livstruende hjerterytmie, eller hjerterytmie der krævede intervention eller en ændret medicinsk behandling, inden for det sidste år;
 - indlæggelse på grund af hjerresvigt (NYHA klasse III eller IV) inden for det sidste år.
- Disse tilstande kan blive påvirket af den antikolinerge virkningsmekanisme og sådanne patienter blev ekskluderet fra de kliniske forsøg.

Da plasmakoncentrationen stiger hos patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance ≤ 50 ml/min.), bør tiotropiumbromid kun anvendes, hvis fordelene opvejer den potentielle risiko. Der er ingen erfaring med langtidsbehandling af patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Patienter skal være opmærksomme på at undgå at få lægemiddelpulveret i øjnene. De skal informeres om, at pulver i øjnene kan udløse eller forværre snærvinklet glaukom, øjensmerter eller ubehag, midlertidig sløring af synet, lysende ringe eller farvede områder sammen med røde øjne på grund af opsvulmning af de konjunktivale kar og cornea ødem. Hvis der forekommer en kombination af disse øjensymptomer, skal patienten stoppe behandlingen med tiotropiumbromid og omgående konsultere en øjenlæge.

Mundtørhed, som kan forekomme ved behandling med antikolinergika, kan i det lange løb føre til karies.

Tiotropiumbromid må ikke anvendes hyppigere end én gang daglig (se pkt. 4.9).

Spiriva kapsler indeholder 5,5 mg lactosemonohydrat. Denne mængde giver normalt ikke problemer hos lactoseintolerante patienter. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption. Hjælpestoffet lactosemonohydrat kan indeholde små mængder mælkeprotein, der kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Selvom der ikke er udført formelle lægemiddelinteraktionsforsøg, har tiotropiumbromid inhalationspulver været anvendt samtidig med andre lægemidler, uden der er set klinisk evidens på interaktioner. Disse lægemidler omfatter sympatomimetiske bronkodilatorer, metylxantiner, orale og inhalerede steroider, som hyppigt anvendes i behandlingen af KOL.

Ved brug af LABA eller ICS blev der ikke set nogen ændring i eksponeringen for tiotropium.

Samtidig brug af tiotropiumbromid og andre antikolinerge lægemidler er ikke undersøgt og kan derfor ikke anbefales.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke udført kliniske forsøg med tiotropium mht effekt på human fertilitet. Et præklinisk forsøg viste ikke fertilitetsbivirkninger (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der foreligger en meget begrænset mængde data vedrørende brug af tiotropium til gravide kvinder. Dyreforsøg tyder ikke på nogen direkte eller indirekte skadelige virkninger med

hensyn til reproduktionstoksicitet ved brug af klinisk relevante doser (se pkt. 5.3). Som en forsigtighedsregel skal man helst undgå brug af Spiriva under graviditet.

Amning

Det vides ikke om tiotropiumbromid udskilles i human modermælk. Selvom studier hos gnavere har vist, at kun små mængder af tiotropium udskilles i modermælk, anbefales brug af Spiriva ikke under amning. Tiotropiumbromid er et langtidsvirkende stof. En beslutning om enten at fortsætte/stoppe amningen eller fortsætte/stoppe behandlingen med Spiriva bør foretages med overvejelse om barnets udbytte af amningen og kvindens udbytte af Spiriva behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Forekomst af svimmelhed, sløret syn eller hovedpine kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofil

Mange af de anførte bivirkninger kan henføres til tiotropiumbromids antikolinerge egenskaber.

Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Frekvenser for bivirkninger i nedenstående tabel er baseret på ukorrigeret incidensrate af bivirkninger (dvs. hændelser tilskrevet tiotropium) hos tiotropiumgruppen (9.647 patienter) i 28 placebokontrollerede kliniske undersøgelser med behandlingsvarighed fra fire uger til fire år.

Frekvensen er defineret ud fra følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse og preferred term iht. MedDRA	Frekvens
Metabolisme og ernæring	
Dehydrering	Ikke kendt
Nervesystemet	
Svimmelhed	Ikke almindelig
Hovedpine	Ikke almindelig
Smagsforstyrrelser	Ikke almindelig
Søvnløshed	Sjælden
Øjne	
Sløret syn	Ikke almindelig
Glaukom	Sjælden
Øget intraokulært tryk	Sjælden

Systemorganklasse og preferred term iht. MedDRA	Frekvens
Hjerte	
Atrieflimren	Ikke almindelig
Supraventrikulær takykardi	Sjælden
Takykardi	Sjælden
Palpitationer	Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	
Faryngitis	Ikke almindelig
Dysfoni	Ikke almindelig
Hoste	Ikke almindelig
Bronkospasme	Sjælden
Epistaksis	Sjælden
Laryngitis	Sjælden
Sinuitis	Sjælden
Mave-tarmkanalen	
Mundtørhed	Almindelig
Gastroesophageal reflux	Ikke almindelig
Obstipation	Ikke almindelig
Oropharyngeal candidiasis	Ikke almindelig
Tarmobstruktion inkl. paralytisk ileus	Sjælden
Gingivitis	Sjælden
Glossitis	Sjælden
Dysfagi	Sjælden
Stomatitis	Sjælden
Kvalme	Sjælden
Caries	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	
Immunsystemet	
Udslæt	Ikke almindelig
Urticaria	Sjælden
Pruritus	Sjælden
Overfølsomhedsreaktioner (inkl. akutte reaktioner)	Sjælden
Angioødem	Sjælden
Hud infektion, hudsår	Ikke kendt
Tør hud	Ikke kendt
Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Hævede led	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	
Dysuri	Ikke almindelig
Urinretention	Ikke almindelig
Urinvejsinfektion	Sjælden

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I de kontrollerede kliniske forsøg var de hyppigst observerede bivirkninger antikolinerge bivirkninger, f.eks. mundtørhed, som forekom hos ca 4% af patienterne. I de 26 kliniske forsøg medførte mundtørhed at 18 ud af 9.149 tiotropiumbehandlede patienter (0,2%) afbrød behandlingen.

Alvorlige bivirkninger, som egentlig er antikolinerge virkninger, omfatter glaucom, obstipation og obstruktion af tarmene, herunder paralytisk ileus samt urinretention.

Andre specielle populationer

Med stigende alder kan forekomsten af antikolinerge bivirkninger øges.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Høje doser tiotropiumbromid kan føre til antikolinerge virkninger og symptomer.

Hos raske, frivillige forsøgspersoner sås dog ingen systemiske antikolinerge bivirkninger efter en enkelt inhaleret dosis på op til 340 mikrogram tiotropiumbromid. Der sås heller ingen relevante bivirkninger ud over mundtørhed efter 7 dage med en dosering på op til 170 mikrogram tiotropiumbromid hos frivillige raske forsøgspersoner. I et multidosisforsøg med KOL-patienter med en maksimal daglig dosis på 43 mikrogram tiotropiumbromid givet i 4 uger sås ingen signifikante bivirkninger.

På grund af lav oral biotilgængelighed er akut forgiftning ved utilsigtet oral indtagelse af tiotropiumbromid-kapsler usandsynlig.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre lægemiddelstoffer til obstruktive luftvejssygdomme, inhalationsmidler, antikolinergika, ATC kode: R03B B04

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Tiotropiumbromid er en langtidsvirkende, specifik muscarin-receptorantagonist, i klinikken ofte benævnt som et antikolinergikum. Ved at binde sig til de muskarine receptorer i brokiernes glatte muskulatur hæmmes den kolinerge (bronkokontriktive) effekt af acetylkolin frigivet fra de parasympatiske nerveender. Det har sammenlignelig affinitet over for undertyperne M_1 - M_5 . I luftvejene binder tiotropiumbromid sig kompetitivt og reversibelt til M_3 -receptorerne, hvilket resulterer i en relaksation af den glatte bronkiemuskulatur. Virkningen er dosisafhængig og varer mere end 24 timer. Tiotropiums lange virkningstid skyldes formodentlig, at dissociationen fra M_3 -receptorerne er meget langsom med en væsentlig længere dissociationshalveringstid end ipratropiums. Som et N-kvaternært antikolinergikum er tiotropiumbromid topikalt (bronko-) selektivt, når det gives ved inhalation og viser et acceptabelt, terapeutisk interval, før systemisk antikolinerg virkning kan forekomme.

Farmakodynamisk virkning

Bronkodilatationen er primært en lokal virkning (på luftvejene) snarere end en systemisk virkning. Dissociation fra M_2 - er hurtigere end fra M_3 -receptorer, som i funktionelle in vitro-forsøg (med kinetisk kontrol) udviste en receptor-undertype-selektivitet for M_3 , der var større end for M_2 . Den høje potens og meget langsomme receptor-dissociation korrelerer klinisk med en signifikant og langtidsvirkende bronkodilatation hos patienter med KOL.

Kardiologisk elektrofysiologi

Elektrofysiologi: SPIRIVA 18 mikrog og 54 mikrog (dvs. 3 gange terapeutisk dosis) i 12 dage forlængede ikke signifikant QT intervallet i EKG'et, i et studie til belysning af QT med 53 raske frivillige forsøgspersoner.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske udviklingsprogram omfattede fire et-årsforsøg og to 6-måneders randomiserede, dobbeltblinde forsøg med 2663 patienter (1308 fik tiotropiumbromid). Det et-årige program bestod af to placebokontrollerede forsøg og to forsøg med en aktiv kontrolgruppe (ipratropium). De to 6-måneders forsøg var både salmeterol- og placebokontrollerede. Alle forsøgene omfattede lungefunktionsmåling og helbredsevalueringer baseret på dyspnø, eksacerbationer og helbredsrelateret livskvalitet.

Lungefunktion

Tiotropiumbromid, givet én gang daglig, medførte signifikant forbedring af lungefunktion (forceret eksspiratorisk volumen i første sekund, FEV_1 , og forceret vitalkapacitet FVC) indenfor 30 minutter efter den første dosis som varede i 24 timer. Farmakodynamisk steady-state nås i løbet af 1 uge, hvor den højeste grad af bronkodilatation ses fra tredjedagen. Tiotropiumbromid forbedrede morgen- og aften-PEFR (peak expiratory flow rate) signifikant målt ved patientens daglige noteringer. Tiotropiumbromids bronkodilaterende virkning opretholdes i hele perioden på 1 år uden tegn på toleranceudvikling.

Et randomiseret, placebokontrolleret klinisk forsøg med 105 KOL-patienter viste, at bronkodilatation blev opretholdt i hele doseringsintervallet på 24 timer sammenlignet med placebo, uanset om lægemidlet blev givet om morgenen eller om aftenen.

Kliniske studier (op til 12 måneder)

Dyspnø, fysisk udholdenhed

Dyspnø blev signifikant forbedret med tiotropiumbromid (vurderet vha. Transition Dyspnoea Index). Denne forbedring blev opretholdt i hele behandlingsperioden. Effekten af forbedringen på dyspnø i relation til udholdenhed ved fysisk anstrengelse blev undersøgt i to randomiserede dobbelt-blinde placebokontrollerede forsøg hos 433 patienter med moderat til svær KOL. I disse forsøg, forbedrede 6 ugers behandling med Spiriva signifikant symptom-limiteret udholdenhedstid ved cykelergometri på 75% af maksimal arbejdskapacitet, med hhv. 19,7% (forsøg A) og 28,3 % (forsøg B) sammenlignet med placebo.

Helbredsrelateret livskvalitet

SPIRIVA forbedrede den helbredsrelaterede livskvalitet, bedømt ved total score i *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) i et randomiseret, dobbeltblindt placebokontrolleret studie over 9 måneder med 492 patienter. Andelen af patienter, der opnåede en betydelig forbedring i SGRQ total score (dvs. mere end 4 enheder), var 10,9% højere hos patienter behandlet med SPIRIVA sammenlignet med placebo (59,1% i SPIRIVA-gruppen mod 48,2% i placebogruppen ($p=0,029$)). Den gennemsnitlige forskel mellem grupperne var 4,19 enheder ($p=0,001$; konfidensinterval: 1,69-6,68). Forbedringen i SGRQ subdomæne scoren var 8,19 enheder for "symptomer", 3,91 enheder for "aktivitet" og 3,61 enheder for "indvirkning på daglige aktiviteter (impact)" - alle statistisk signifikante forbedringer.

KOL-eksacerbationer

I et randomiseret dobbelt-blindt, placebokontrolleret forsøg med 1829 patienter med moderat til meget svær KOL, reducerede tiotropiumbromid, statistisk signifikant den andel af patienter der fik KOL eksacerbationer (32,2 % til 27,8 %) og statistisk signifikant antallet af eksacerbationer med 19 % (1,05 til 0,85 hændelser pr. patient-år). Derudover blev 7,0 % af patienterne i tiotropiumbromid-gruppen og 9,5 % af patienterne i placebogruppen indlagt på grund af en KOL exacerbation ($p=0,056$). Antallet af indlæggelser på grund af KOL blev reduceret med 30 % (0,25 til 0,18 hændelser pr patient-år).

Et et-årigt randomiseret, dobbelt-blind, dobbelt-dummy, parallel-gruppe studie med 7.376 KOL- patienter og forekomst af eksacerbationer i det foregående år, sammenlignede virkningen på forekomst af moderate og svære eksacerbationer af behandling med 18 mikrogram af SPIRIVA én gang dagligt i forhold til behandling med 50 mikrogram salmeterol HFA inhalationsspray 2 gange dagligt.

Tabel 1: Sammendrag af exacerbationsendepunkter

Endepunkter	SPIRIVA 18 mikrogram (HandiHaler) N = 3.707	Salmeterol 50 mikrogram (HFA pMDI) N = 3.669	Ratio (95 % CI)	p-værdi
Tid [dage] til første exacerbation [†]	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Tid til første alvorlige exacerbation [§]	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Patienter med ≥1 exacerbation, n (%) [*]	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Patienter med ≥1 alvorlige (hospitaliseret) exacerbation, n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

† Tiden [dage] refererer til 1. kvartil af patienter. Tiden til eventanalyse blev foretaget ved hjælp af Cox's proportionelrisikoregressionsmodel med (pooled) behandlingscentre og behandling som kovariate; ratio refererer til hazard ratio.

§ Tiden til eventanalyse blev foretaget ved hjælp af Cox proportionel risiko regressions model med (pooled) behandlingscentre og behandling som kovariat; ratio refererer til hazard ratio. Tiden [dage] til 1. kvartil af patienter kan ikke beregnes, da andelen af patienter med alvorlige exacerbationer er for lille.

* Antallet af patienter som oplevede et event blev analyseret ved anvendelse Cochran-Mantel-Haenszel-test stratificeret ved hjælp af pooled behandlingscentre; ratio henviser til ratio mellem fordele og ulemper.

Sammenlignet med salmeterol øgede SPIRIVA tiden til den første exacerbation (187 dage vs 145 dage), med 17 % reduktion af risiko (hazard ratio, 0,83; 95 % konfidensinterval [CI], fra 0,77 til 0,90; P<0,001). SPIRIVA øgede også tiden til den første alvorlige exacerbation (hazard ratio, 0,72; 95 % CI, 0,61 til 0,85, P<0,001).

Kliniske langtidsforsøg (over 1 år, op til 4 år)

I et 4-årigt randomiseret, dobbelt-blindt, placebokontrolleret klinisk forsøg med 5.993 randomiserede patienter (3.006 i placebogruppen og 2.987 i Spirivagrupperen) forblev forbedringen af FEV₁ i Spirivagrupperen konstant i alle 4 år. Flere patienter i Spirivagrupperen i forhold til placebogruppen (63,8 % vs. 55,4 %, p<0,001) gennemførte ≥ 45 måneders behandling. Det årlige fald i FEV₁ var sammenligneligt i de to behandlingsgrupper. I behandlingsperioden sås en reduktion på 16 % i risikoen for død. Incidensen for død var 4,79 pr 100 patientår i placebogruppen mod 4,10 pr 100 patientår i tiotropiumgruppen (hazard ratio ((tiotropium/placebo) = 0,84; 95 % CI = 0,73 til 0,97). Behandling med tiotropium reducerede risikoen for respirationssvigt (registreret som rapporterede bivirkninger) med 19 % (2,09 vs. 1,68 tilfælde per 100 patientår, relativ risiko (tiotropium/placebo) = 0,81 95 % CI = 0,65 til 0,999).

Aktivt-kontrolleret forsøg med tiotropium

Der er udført et stort, randomiseret, dobbeltblindet og aktivt-kontrolleret langtidsforsøg med en observationsperiode på op til 3 år for at sammenligne virkningen og sikkerheden af Spiriva HandiHaler og Spiriva Respimat (5.694 patienter fik Spiriva HandiHaler og 5.711 patienter fik Spiriva Respimat). De primære endepunkter var tid til første KOL-

eksacerbation og tid til mortalitet af alle årsager, og i et delforsøg (906 patienter) dal FEV₁ (før dosis).

Tid til første KOL-eksacerbation var numerisk af samme størrelsesorden i forsøget med Spiriva HandiHaler og Spiriva Respimat (hazard ratio (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,02 med et 95 % CI = 0,97 til 1,08). Det mediane antal dage til den første KOL-eksacerbation var 719 dage for Spiriva HandiHaler og 756 dage for Spiriva Respimat.

Den bronkodilaterende virkning af Spiriva HandiHaler blev opretholdt over 120 uger og var af samme størrelsesorden som for Spiriva Respimat. Den gennemsnitlige forskel i dal FEV₁ for Spiriva HandiHaler versus Spiriva Respimat var 0,010 liter (95 % CI = -0,018 til 0,038 liter).

I postmarketingforsøget Tiospir, der sammenlignede Spiriva Respimat og Spiriva HandiHaler, var mortalitet af alle årsager (herunder opfølgning på vitalstatus) af samme størrelsesorden i forsøget med Spiriva HandiHaler og Spiriva Respimat (hazard ratio (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,04 med et 95 % CI = 0,91 til 1,19).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Spiriva givet til børn og teenagere ved KOL og cystisk fibrose (se pkt 4,2 for Pædiatrisk population).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

a) Generel introduktion

Tiotropiumbromid er en ikke-chiral kvaternær ammoniumforbindelse, som har en lav opløselighed i vand. Tiotropiumbromid administreres ved pulverinhalation. Ved inhalation ses generelt, at det meste af den afgivne dosis kommer ned i mave-tarm-kanalen og at en mindre mængde når lungerne, som er målorganet. Mange af de nedenfor anførte farmakokinetiske data blev opnået ved indgift af højere doser end anbefalet til behandling.

b) Generelle karakteristika ved den aktive substans efter administration af lægemidlet

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed på 19,5% efter pulverinhalation hos unge, raske frivillige forsøgspersoner antyder, at den del, der når lungerne har en høj biotilgængelighed. Orale opløsninger af tiotropium har en absolut biotilgængelighed på 2-3 %.

Maksimalt tiotropium plasmakoncentrationer blev set 5-7 minutter efter inhalationen.

Ved steady-state var peak plasmaniveau for tiotropium hos KOL-patienter 12,9 pg/ml, og det faldt hurtigt i et multi-compartment forløb. Steady state dal-plasmakoncentrationer var 1,71 pg/ml. Den systemiske eksponering efter inhalation af tiotropium via HandiHaler inhalatoren var af samme størrelsesorden som for tiotropium inhaleret via Respimat inhalatoren.

Fordeling

Tiotropium har en plasmaproteinbinding på 72 % og distributionsvolumen er 32 l/kg. Koncentrationen i lungerne kendes ikke, men administrationsmåden tyder på væsentligt

højere koncentrationer i lungerne. Rottforsøg har vist, at tiotropiumbromid ikke passerer blod/hjerne-barrieren i nogen relevant grad.

Biotransformation

Graden af biotransformation er lille. Dette er vist ved, at 74 % af en intravenøst administreret dosis til unge, raske, frivillige forsøgspersoner udskilles uomdannet med urinen. Esteren tiotropiumbromid spaltes ikke-enzymatisk til alkohol (N-metylskopin) og syre (dithienylglykolsyre), som ikke er aktive på muscarinerge receptorer. In vitro-eksperimenter med humane levermikrosomer og humane hepatocytter tyder på, at noget af lægemidlet (<20 % af dosis efter intravenøs indgift) metaboliseres via cytochrom P450- (CYP)-afhængig oxidering og efterfølgende glutation-konjugation til en række fase II-metabolitter.

In vitro-forsøg med levermikrosomer viser, at den enzymatiske nedbrydning kan hæmmes af CYP 2D6- (og 3A4)-inhibitorer, quinidin, ketoconazol og gestoden. CYP 2D6 og 3A4 er således involveret i den metaboliske nedbrydning, og derved ansvarlig for udskillelsen af en mindre del af dosis. Tiotropiumbromid, endda i doser over terapeutiske koncentrationer, hæmmer ikke CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i humane levermikrosomer.

Elimination

Hos KOL-patienter varierer den effektive halveringstid for tiotropium fra 27 til 45 timer. Total clearance er 880 ml/min efter en intravenøs dosis givet til unge, raske frivillige. Intravenøst administreret tiotropium udskilles hovedsageligt uændret i urinen (74 %). Hos KOL-patienter, efter inhalation af pulver indtil steady state, er urinudskillelsen 7 % (1,3 µg) af det uomdannede lægemiddel i løbet af 24 timer, og resten, hovedsageligt ikke-absorberet lægemiddel, udskilles med fæces. Den renale clearance af tiotropium overstiger kreatinin clearance, hvilket tyder på sekretion via nyrerne. Hos KOL-patienter, efter langvarig administration af 1 daglig inhalation, blev farmakokinetisk steady-state opnået på dag 7 uden senere akkumulation.

Linearitet / non-linearitet

Tiotropium har lineær farmakokinetik i det terapeutiske interval uafhængigt af formuleringen.

c) Patientkarakteristika

Ældre patienter

Som for alle lægemidler, der hovedsageligt udskilles renalt, sker der ved stigende alder et fald i den renale clearance af tiotropium (365 ml/min hos KOL-patienter < 65 år til 271 ml/min hos KOL-patienter ≥ 65 år). Dette medførte ikke en tilsvarende forøgelse af værdierne for $AUC_{0-6, \text{steady state (ss)}}$ eller $C_{\text{max,ss}}$.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos KOL-patienter, efter administration af tiotropium én gang daglig som inhalation indtil steady state, så man, at let nedsat nyrefunktion (CL_{CR} 50 - 80 ml/min) medførte lidt højere værdier for $AUC_{0-6,ss}$ (mellem 1,8 og 30 % højere), og tilsvarende for $C_{\text{max,ss}}$, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (CL_{CR} >80 ml/min).

Hos KOL-patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (CL_{CR} < 50 ml/min) medførte intravenøs administration af tiotropium en fordobling af den totale eksponering (82 % højere

AUC_{0-4t} og 52 % højere C_{max}) sammenlignet med KOL-patienter med normal nyrefunktion, hvilket blev bekræftet ved måling af plasmakoncentrationer efter inhalation af pulver.

Patienter med nedsat leverfunktion: Leverinsufficiens forventes ikke at have nogen relevant indflydelse på farmakokinetikken af tiotropium. Tiotropium udskilles hovedsageligt renalt (74 % for unge, raske forsøgspersoner) og via simpel, ikke-enzymatisk esterspaltning til farmakologisk inaktive produkter.

Japanske KOL-patienter: I en sammenligning på tværs af flere forsøg var de gennemsnitlige peak plasmakoncentrationer af tiotropium 10 minutter efter dosering ved steady state 20 % til 70 % højere hos japanske KOL-patienter end hos kaukasiske KOL-patienter efter inhalation af tiotropium, men der var ingen tegn på en højere mortalitet eller kardial risiko hos japanske patienter sammenlignet med kaukasiske patienter. Der foreligger utilstrækkelige farmakokinetiske data vedrørende andre etniciteter eller racer.

Pædiatriske patienter

Se pkt. 4.2.

d) Farmakokinetiske / Farmakodynamiske forhold

Der er ingen direkte sammenhæng mellem farmakokinetik og farmakodynamik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Tiotropiumbromids antikolinerge egenskaber kan forklare mange af de virkninger, som er set i konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og reproduktionstoksicitet. Hos dyr har man typisk set nedsat fødeindtagelse, hæmmet vægtøgning, tør mund og næse, reduceret tåreflåd og spytproduktion, mydriasis og forøget hjertefrekvens. Andre relevante virkninger set ved forsøg med gentagne doser var: Mild irritation i luftvejene hos rotter og mus, som viste sig som rhinitis og epitelændringer i nasalkaviteten og larynx, samt prostatitis tillige med proteinholdige aflejringer og sten i blæren hos rotter.

Skadelige virkninger på graviditet, fosterudvikling, fødsel og postnatal udvikling kunne kun påvises ved doser, der var toksiske for moderen. Tiotropiumbromid var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. I et alment reproduktions- og fertilitetsforsøg med rotter var der ingen tegn på fertilitetsbivirkninger eller nedsat parringsevne, hverken hos forældre eller afkom ved hvilken som helst dosis.

De respiratoriske (irritation) og urogenitale (prostatitis) ændringer og reproduktionstoksicitet sås ved lokale eller systemiske eksponeringer med mere end 5 gange den terapeutiske eksponering. Forsøg med genotoksicitet og karcinogenicitet viser ingen særlig risiko for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat (som kan indeholde små mængder mælkeprotein).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

2 år

Anvendes inden for 9 dage efter første kapsel er taget.

Udskift HandiHaler 12 måneder efter ibrugtagning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.

Må ikke fryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Aluminium / PVC / Aluminium blisterark med 10 kapsler.

HandiHaler er et enkelt dosis inhalationssystem fremstillet af plastmateriale (ABS) og rustfrit stål.

Pakningsstørrelser med og uden inhalator:

- Karton med 30 kapsler (3 blisterark)
- Karton med 60 kapsler (6 blisterark)
- Karton med 90 kapsler (9 blisterark)
- Karton med HandiHaler
- Karton med HandiHaler og 10 kapsler (1 blisterark)
- Karton med HandiHaler og 30 kapsler (3 blisterark)
- Hospitalspakning: Multipakning med 5 kartoner à 30 kapsler og HandiHaler
- Hospitalspakning: Multipakning med 5 kartoner à 60 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført.

HandiHaler er tilgængelig i selvstændig pakning.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Repræsentant

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Strødamvej 52

2100 København Ø

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

33279

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

12. april 2002

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

6. januar 2017

Tilskudsstatus: Generelt tilskud

Udleveringsgruppe: B

Pris: Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk