

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spiriva 18 mikrogram inhalasjonspulver, hard kapsel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 22,5 mikrogram tiotropiumbromidmonohydrat ekvivalent med 18 mikrogram tiotropium.

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, hard kapsel.

Lys grønn hard kapsel som inneholder inhalasjonspulver, merket med produktkoden TI 01 og firmalogo.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Legemidlet er kun til bruk for inhalasjon.

Anbefalt dosering av tiotropiumbromid er inhalasjon av innholdet i én kapsel én gang pr. døgn ved hjelp av HandiHaler, til samme tid hver dag.

Anbefalt dosering bør ikke overskrides.

Spiriva kapsler er kun til inhalasjon og ikke til oral bruk.

Spiriva kapsler må ikke svelges.

Spiriva kapsler skal inhaleres kun ved hjelp av inhalatoren HandiHaler.

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 (creatininclearance ≤ 50 ml/min) se pkt.4.4 og pkt. 5.2.

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

Pediatriisk populasjon

Kols

Indikasjonen under pkt. 4.1 er ikke relevant til bruk av barn under 18 år.

Cystisk fibrose

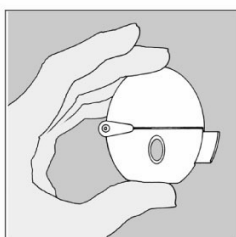
Sikkerhet og effekt av Spiriva 18 mikrogram hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte:

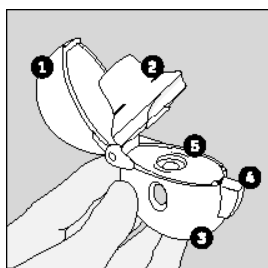
HandiHaler er en inhalator som er spesielt utviklet for å gjøre det mulig for pasienter å inhalere legemidlet i Spiriva kapsler. HandiHaler må ikke brukes til andre legemidler. Inhalatoren er ment å brukes flere ganger av én pasient. For å sikre riktig bruk av legemidlet, må lege eller annet helsepersonell instruere pasienten hvordan inhalatoren skal brukes.

Bruksanvisning

Pasientene bør følge trinnene under for bruk av HandiHaler.

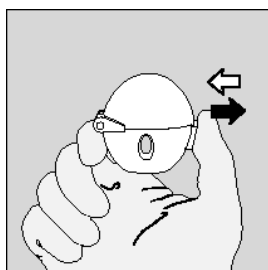


Følg nøye legens anvisninger for bruk av Spiriva. Etter første gangs bruk kan du bruke HandiHaler i inntil ett år for å ta legemidlet ditt.

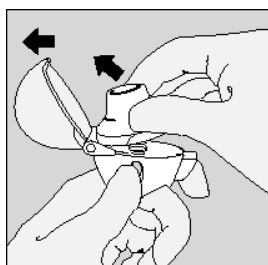


HandiHaler

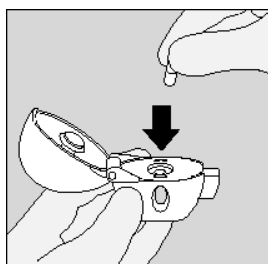
1. Beskyttelseshette
2. Munnstykke
3. Underdel
4. Knapp til å stikke hull i kapselen med
5. Kapselkammer



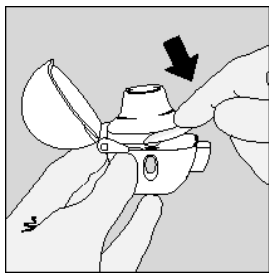
1. For å åpne beskyttelseshetten, trykk den grønne knappen (4) helt inn og gi slipp.



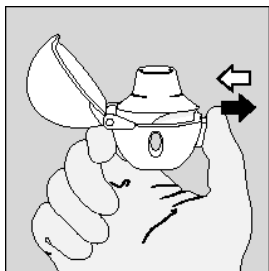
2. Åpne beskyttelseshetten helt ved å trekke den oppover. Åpne deretter munnstykket ved å trekke det oppover.



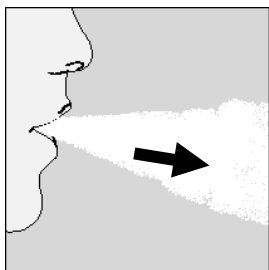
3. Ta en Spiriva kapsel ut av pakningen (kun umiddelbart før bruk) og plasser den i kammeret (5) som vist på figuren. Det spiller ingen rolle hvilken ende av kapselen som vender ned i kammeret.



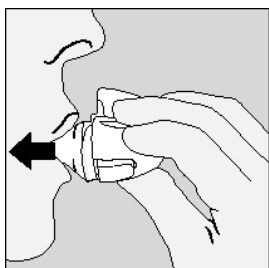
4. Lukk munnstykket godt igjen til du hører et klikk. Beskyttelseshetten skal fortsatt være åpen.



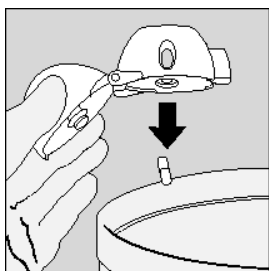
5. Hold HandiHaler-inhalatoren slik at munnstykket vender opp. Trykk den grønne knappen (4) helt inn kun én gang og slipp den så helt. Det er nå stukket hull i kapselen slik at legemidlet kan frigjøres når du puster inn.



6. Pust godt ut. OBS! Det er viktig at du aldri puster ut gjennom munnstykket.

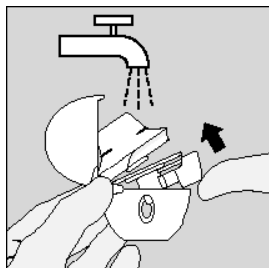


7. Før HandiHaler til munnen og lukk leppene fast om munnstykket. Hold hodet opprett og trekk pusten langsomt og dypt inn, men likevel så raskt at du hører eller føler kapselen vibrere. Trekk pusten inn til lungene føles helt fulle, hold pusten så lenge det føles behagelig og ta samtidig HandiHaler bort fra munnen. Pust rolig ut etter inhalasjonen og pust dette normalt igjen. Gjenta pkt. 6 og 7 for å tømme kapselen helt.



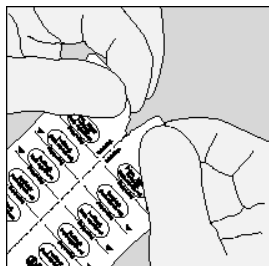
8. Åpne munnstykket igjen. Tøm ut den tomme kapselen og kast den. Lukk munnstykket og beskyttelseshetten før du legger fra deg din HandiHaler-inhalator.

Rengjøring av HandiHaler:

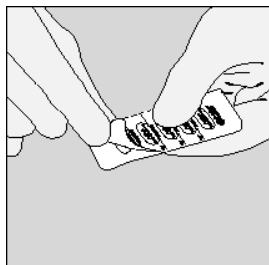


Rengjør HandiHaler 1 gang i måneden. Åpne beskyttelseshetten og munnstykket. Åpne deretter underdelen ved å løfte opp knappen (4). Skyll hele inhalatoren med varmt vann for å fjerne pulverrester. Tørk inhalatoren ved å tømme ut vann på et mykt papir og la HandiHaler deretter lufttørke med beskyttelseshetten, munnstykket og underdelen åpen. Det tar 24 timer å lufttørke inhalatoren, så rengjør den umiddelbart etter bruk slik at den er klar til neste dose. Utsiden av munnstykket kan ved behov rengjøres med et fuktig (ikke vått) mykt papir.

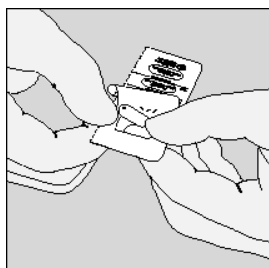
Hvordan kapslene tas ut av pakningen:



A. Del Spiriva blisterarket i to ved å rive langs perforeringen



B. Hold i fliken og trekk folien tilbake inntil en kapsel er fullt synlig (gjøres umiddelbart før bruk). Trekk av folien kun for én kapsel av gangen. Hvis neste kapsel utilsiktet utsettes for luft, må denne kapselen kastes.



C. Ta ut kapselen.

Spiriva kapsler inneholder kun en liten mengde pulver, derfor er kapselen 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 oxitropium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Akutte hypersensitivitetsreaksjoner 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 hjertearytmi eller hjertearytmi 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 (creatininclearance ≤ 50 ml/min) øker plasmakonsentrasjonen når nyrefunksjonen reduseres. Tiotropiumbromid 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, 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.

Munntørighet, 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).

Spiriva kapsler inneholder 5,5 mg laktosemonohydrat. Denne mengden gir normalt ikke problemer hos pasienter med laktoseintoleranse. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. Hjelpstoffet laktosemonohydrat kan inneholde små mengder melkeprotein som kan gi 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 tegn 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 Spiriva 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 ved amming. Tiotropiumbromid er en langtidsvirkende substans. Ved avgjørelse om hvorvidt man skal fortsette/ avbryte amming eller fortsette/avbryte behandling med Spiriva bør fordelen ved å amme barnet og fordelen ved å behandle kvinnen med Spiriva 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 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 Spirivas antikolinerge egenskaper.

Tabellarisk oversikt over bivirkninger

Frekvensen angitt for bivirkningene nedenfor er basert på insidensen av bivirkninger (dvs. hendelser tilskrevet tiotropiumbromid) observert i tiotropiumgruppen (9647 pasienter) i 28 samlede placebokontrollerte kliniske studier med behandlingsvarighet fra fire uker til fire år.

Frekvensene er definert etter følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent* (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA system organklasse	Frekvens
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>	
Dehydrering	Ikke kjent
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	
Svimmelhet	Mindre vanlig
Hodepine	Mindre vanlig
Smaksforstyrrelser	Mindre vanlig
Insomnia	Sjelden
<u>Øyesykdommer</u>	
Tåkesyn	Mindre vanlig
Glaukom	Sjelden
Økt intraokulært trykk	Sjelden
<u>Hjertesykdommer</u>	
Atrieflimmer	Mindre vanlig
Supraventrikulær takykardi	Sjelden
Takykardi	Sjelden
Palpitasjoner	Sjelden
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>	
Faryngitt	Mindre vanlig
Dysfoni	Mindre vanlig
Hoste	Mindre vanlig
Bronkospasme	Sjelden
Epistakse	Sjelden
Laryngitt	Sjelden
Sinusitt	Sjelden
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	
Munntørrhet	Vanlig
Gastroøsofagal reflukssykdom	Mindre vanlig
Forstoppelse	Mindre vanlig
Orofarynks candidiasis	Mindre vanlig
Intestinal obstruksjon, inkl. paralytisk ileus	Sjelden
Gingivitt	Sjelden

Glossitt	Sjelden
Dysfagi	Sjelden
Stomatitt	Sjelden
Kvalme	Sjelden
Tannkaries	Ikke kjent
<u>Hud- og underhudssykdommer, forstyrrelser i immunsystemet</u>	
Hudutslett	Mindre vanlig
MedDRA system organklasse	Frekvens
Urtikaria	Sjelden
Kløe	Sjelden
Annen hypersensitivitet (inkl. umiddelbare reaksjoner)	Sjelden
Angioødem	Sjelden
Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
Hudinfeksjon, sår	Ikke kjent
Tørr hud	Ikke kjent
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>	
Hovne ledd	Ikke kjent
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>	
Dysuri	Mindre vanlig
Urinretensjon	Mindre vanlig
Urinveisinfeksjon	Sjelden

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kontrollerte kliniske studier var antikolinerge bivirkninger rapportert å være de vanlige bivirkningene, slik som munntørrethet som forekom hos ca. 4 % av pasientene. I 28 kliniske utprøvinger førte munntørrethet til seponering av behandlingen hos 18 av 9647 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Høye doser tiotropiumbromid kan føre til antikolinerge 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 munntørrethet, 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: Andre midler ved obstruktiv lungesykdom, til inhalasjon, antikolinergikum, ATC-kode: R03B B04

Virkningsmekanisme

Tiotropiumbromid er en langtidsvirkende spesifikk muskarin reseptorantagonist, i klinisk medisin oftest kalt antikolinergikum. Ved binding til de muskarine reseptorene i bronkiens glatte muskulatur, hemmer tiotropiumbromid de kolinerge effektene (bronkokonstriksjon) av acetylcholin som frigjøres fra parasympatiske nerveender. Tiotropiumbromid har lik affinitet til subtype av muskarine reseptorer, M_1 til M_5 . I luftveiene viser tiotropiumbromid kompetitiv og reversibel antagonisme til M_3 -reseptorene, som fører til relaxering. Effekten var doseavhengig og varte i mer enn 24 timer. Den langvarige effekten skyldes sannsynligvis den svært langsomme frisettingen fra M_3 -reseptorene, med fremvisning av en signifikant lengre dissosiasjonshalveringstid enn ipratropium. 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

Bronkodilasjonen er primært en lokal effekt (i luftveiene), ikke en systemisk.

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 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 Spiriva 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 inkluderer fire studier over ett år og to studier over 6 måneder, alle randomiserte og dobbelt blinde, som totalt omfattet 2663 pasienter (1308 fikk tiotropiumbromid). 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 livskvalitet ble studert.

Lungefunksjon

Tiotropiumbromid, 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 fra tredje dag. Tiotropiumbromid ga en signifikant bedring i PEFr (peak expiratory flow rate) morgen og kveld, målt ved pasientenes daglige registreringer. Den bronkodilaterende effekten av tiotropiumbromid vedvarte over en ettårs behandlingsperiode uten tegn til toleranseutvikling.

En randomisert, placebo-kontrollert klinisk studie av 105 kols-pasienter viste at bronkodilasjonen 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 og anstrengelsestoleranse

Tiotropiumbromid 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 kols. I disse studiene ga 6 ukers behandling med Spiriva en signifikant bedring i symptombegrenset utholdenhet på ergometersykel 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 Spiriva 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 Spiriva var 10,9 % høyere enn med placebo (59,1 % i Spiriva-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 tiotropiumbromid 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 tiotropiumbromidgruppen og 9,5 % av pasientene i 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 Spiriva en gang daglig og 50 mikrogram salmeterol HFA inhalasjonsaerosol to ganger daglig hos 7376 pasienter med kols og episoder med eksaserbasjoner siste året.

Tabell 1: Sammendrag av eksaserbasjonsendepunkter

Endepunkt	Spiriva 18 mikrogram (HandiHaler) N = 3707	Salmeterol 50 mikrogram (HFA inhalasjonsaerosol N = 3669	Ratio (95% KI)	p-verdi
Tid [dager] til første eksaserbasjon [†]	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	<0,001
Tid til første alvorlige (hospitalisert) eksaserbasjon [§]	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	<0,001
Pasienter med ≥1 eksaserbasjon, n (%) [*]	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	<0,001
Pasienter med ≥1 alvorlig (hospitalisert) eksaserbasjon, n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	<0,001

- † Tid [dager] refererer til første kvartil pasienter. Analyse av tid til hendelse ble utført med Cox's proporsjonale hazard regresjonsmodel med (samlede) senter og behandling som kovarianter; ratio refererer til hazard ratio.
- § Analyse av tid til hendelse ble utført med Cox's proporsjonale hazard regresjonsmodel med (samlede) senter og behandling som kovarianter; ratio refererer til hazard ratio.
Tid [dager] for første kvartil pasienter kan ikke beregnes, fordi antall pasienter med alvorlige eksaserbasjoner er for lavt.
- * Antall pasienter med hendelser ble analysert med Cochran-Mantel-Haenszel test stratifisert ved sammenslutning av sentra; ratio refererer til risiko ratio.

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

Langtidsstudie (mer enn 1 år, opptil 4 år)

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert kliniske studie over 4 år på 5993 randomiserte pasienter (3006 fikk placebo og 2987 fikk Spiriva), forble forbedringen i FEV₁ som følge av Spiriva konstant gjennom 4 år sammenlignet med placebo. En høyere andel av pasientene fullførte ≥ 45 måneder med behandling i Spirivagruppen sammenlignet med placebogruppen (63,8 % vs. 55,4 %, $p < 0,001$). Den årlige reduksjonsraten for FEV₁ sammenlignet med placebo var tilsvarende mellom Spiriva 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 (hazardratio (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).

Tiotropium aktivkontrollert studie

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 inhalasjonsvæske og Spiriva inhalasjonspulver (5694 pasienter fikk Spiriva inhalasjonspulver og 5711 pasienter fikk Spiriva inhalasjonsvæske). De primære endepunktene var tid til første kols eksaserbasjon, tid til total mortalitet og trough FEV₁ (pre-dose) i en substudie (906 pasienter).

Tid til første kols eksaserbasjon var tallmessig lik for Spiriva inhalasjonspulver og Spiriva inhalasjonsvæske i studien (hazard ratio (Spiriva inhalasjonspulver/Spiriva inhalasjonsvæske) 1,02 med 95 % KI på 0,97 til 1,08). Median antall dager til første kols eksaserbasjon var 719 dager for Spiriva inhalasjonspulver og 756 dager for Spiriva inhalasjonsvæske.

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

I Tiospir-studien som ble gjennomført etter markedsføring og som sammenlignet Spiriva inhalasjonsvæske og Spiriva inhalasjonspulver, var total dødelighet i studien inkludert oppfølging av vital status tilsvarende for Spiriva inhalasjonspulver og Spiriva inhalasjonsvæske (hazard ratio (Spiriva inhalasjonspulver/Spiriva inhalasjonsvæske) 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 Spiriva i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved kols og cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

a) Generell innledning

Tiotropiumbromid er en ikke-kiral kvartær ammoniumforbindelse og lite løselig i vann. Tiotropiumbromid administreres som inhalasjonspulver. Ved inhalasjon deponeres mesteparten av administrert dose i mavearmkanalen 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.

b) 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 via HandiHaler var tilsvarende som for tiotropium inhalert via Respimat inhalator.

Distribusjon: Tiotropium 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 tiotropiumbromid ikke passerer blod-hjerne barrieren i vesentlig grad.

Biotransformasjon: 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 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 mavearmkanalen, 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.

c) Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter: Som for alle legemidler som hovedsakelig utskilles renalt, kan høy alder relateres 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_{maks,ss}.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Etter daglige inhalasjoner av tiotropium 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 $C_{maks,ss}$ 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 tiotropium til en dobling av total eksponering (82 % høyere $AUC_{0-4\text{ timer}}$ og 52 % høyere C_{maks}) 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 dødelighet eller hjerterisiko hos japanske pasienter sammenlignet med kaukasiske pasienter. Utilstrekkelig farmakokinetiske data er tilgjengelig for andre etnisiteter og raser.

Barn: Se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte.

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 reproduksjonstoksitet kunne forklares ut fra de antikolinerge egenskapene til tiotropiumbromid. I dyrestudier ble redusert fôrintak, 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.

Skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryonal/føtal utvikling, forløsning eller postnatal utvikling kunne bare vises ved doser som var toksiske for morydret. Tiotropiumbromid var ikke teratogent 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 behandlede 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 gentoksitet og karsinogent potensiale viste ingen spesiell risiko for menneske.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat (som kan inneholde små mengder melkeproteiner)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter anbrudd av blisteren skal innholdet brukes i løpet av de neste 9 dagene
HandiHaler skal kastes etter 12 måneder bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC/Aluminium avrivbar blister som inneholder 10 kapsler.
HandiHaler er en enkeltdose-inhalator laget av akrylnitril-butadien-styren (ABS) plastmaterialer og rustfritt stål. Kapselkammeret er laget av metyl-metakrylat-akrylnitril-butadien-styren (MABS) eller polykarbonat (PC) plastmateriale.

Pakningsstørrelser:

- Kartong med 30 kapsler (3 blistere)
- Kartong med 60 kapsler (6 blistere)
- Kartong med 90 kapsler (9 blistere)
- Kartong med HandiHaler inhalator og 10 kapsler (1 blister)
- Kartong med HandiHaler inhalator og 30 kapsler (3 blistere)
- Sykehuspakning: 5 kartonger á 30 kapsler og HandiHaler inhalator.
- Sykehuspakning: 5 kartonger á 60 kapsler

HandiHaler inhalator finnes som enkeltpakning pakket i kartong.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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)

01-12293

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. 05. 2002
Dato for siste fornyelse: 09.10.2006

10. OPPDATERINGSDATO

20.04.2023

