

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tiogiva 18 mikrogram inhalasjonspulver, hard kapsel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 21,7 mikrogram tiotropiumbromid, tilsvarende 18 mikrogram tiotropium.

Levert dose (dosen som kommer ut av munnstykket) er 10 mikrogram tiotropium.

Hjelpestoff(er) 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

Transparente, fargeløse, harde kapsler som inneholder hvitt inhalasjonspulver, merket med "T10".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Tiotropium 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 per døgn ved hjelp av Tiogiva pulverinhalatoren, til samme tid hver dag.

Anbefalt dosering bør ikke overskrides.

Tiotropiumbromid kapsler er kun til inhalasjon.

Tiotropiumbromid kapsler skal ikke svelges.

Tiogiva bør inhaleres med Tiogiva pulverinhalatoren.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter

Eldre pasienter kan bruke tiotropiumbromid i anbefalt dose.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Kols

Det er ikke relevant å bruke Tiogiva i den pediatriske populasjonen (under 18 år) ved indikasjonen angitt i pkt. 4.1.

Cystisk fibrose

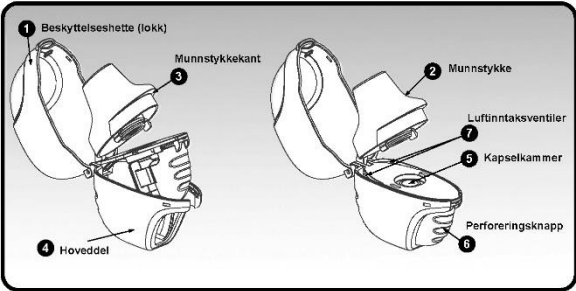
Sikkerhet og effekt av Tiogiva 18 mikrogram hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte/Bruksanvisning

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

Tiogiva pulverinhalatoren er utviklet til Tiogiva-kapsler. Tiogiva-kapsler bør inhaleres ved bruk av Tiogiva pulverinhalatoren.

Tiogiva pulverinhalatoren skal byttes ut etter 6 måneder, som tilsvarer administrering av maksimalt 180 kapsler.

	Tiogiva pulverinhalatoren består av: 1 Beskyttelseshette (lokk) 2 Munnstykke 3 Munnstykkekanal 4 Hoveddel 5 Kapselkammer 6 Perforeringsknapp 7 Luftinntaksventiler
Inntak av en hel døgndose av legemidlet krever 4 hovedtrinn Trinn 1. Åpning av Tiogiva pulverinhalatoren:	
	• Åpne beskyttelseshetten (lokket).
	• Åpne munnstykket ved å trekke det opp.
Trinn 2. Innsetting av kapselen i Tiogiva pulverinhalatoren:	
	Ta en kapsel ut av blisteret (umiddelbart før bruk, se <i>Blisterhåndtering</i>) og plasser den i Tiogiva pulverinhalatorens kapselkammer. Det spiller ingen rolle hvilken ende av kapselen som vender opp eller ned.



Lukk munnstykket godt igjen til du hører et klikk (lukkes mot den grå hoveddelen). La beskyttelseshetten (lokket) være åpen.

Trinn 3. Perforering av kapselen:

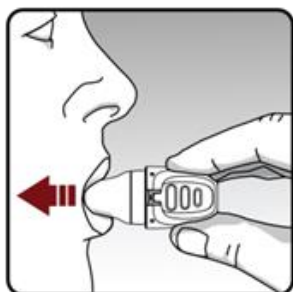


- Hold Tiogiva pulverinhalatoren slik at munnstykket vender opp.
- Trykk perforeringsknappen helt inn til den stopper, og slipp den. Dette stikker hull i kapselen slik at legemidlet kan frigjøres når du puster inn.
- **Ikke** press hoveddelen oppover mens perforeringsknappen trykkes inn. Dette kan medføre at enheten åpnes, slik som for rengjøring (se Rengjøring av Tiogiva pulverinhalatoren).
- Hold inhalatoren loddrett.
- **Ikke** rist Tiogiva pulverinhalatoren.

Trinn 4. Inntak av hele døgndosen (2 inhalasjoner fra samme kapsel):



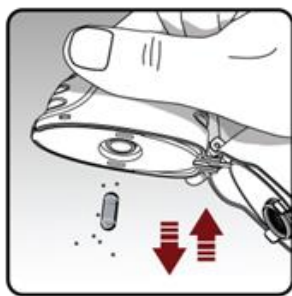
- **Pust helt ut i 1 pust**, slik at lungene tømmes for luft.
- **Viktig: Ikke** pust ut gjennom Tiogiva pulverinhalatoren.



På neste innpust inntas legemidlet:

- **Hold hodet oppreist og se rett framover.**
- Før Tiogiva pulverinhalatoren til munnen i vannrett stilling. Ikke blokker luftinntaksventilene.
- Lukk leppene fast om munnstykket.
- Pust inn langsomt og dypt, til lungene er fulle. Man skal høre og/eller føle at kapselen vibrerer (klapper).
- Hold pusten i noen sekunder, og ta samtidig Tiogiva pulverinhalatoren ut av munnen.
- Pust normalt igjen.
- Gjenta trinn 4 for å tømme kapselen helt.

Rengjøring av Tiogiva pulverinhalatoren:



Tøm Tiogiva pulverinhalatoren hver dag

- Etter inntak av døgndosen åpnes munnstykket og den brukte kapselen tømmes ut i en søppelbøtte.
- Fjern eventuelle kapseldeler eller pulverrester ved å snu Tiogiva pulverinhalatoren opp ned og banke lett men bestemt på den. Lukk munnstykket og beskyttelseshetten før oppbevaring.

Rengjør Tiogiva pulverinhalatoren hver måned.

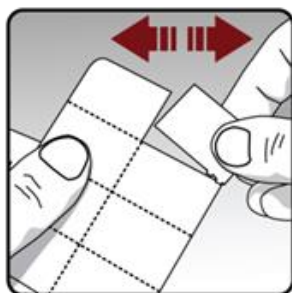
Det tar 24 timer å lufttørke Tiogiva pulverinhalatoren etter rengjøring, så rengjør den rett etter bruk, slik at den er klar til bruk ved neste dose.



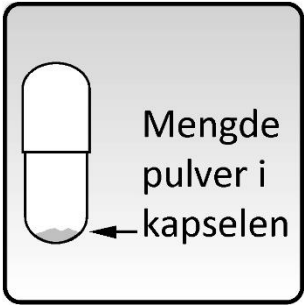
Rengjøringstrinn:

- Åpne beskyttelseshetten og munnstykket.
- Åpne hoveddelen ved å presse perforeringsknappen oppover.
- Se etter kapseldeler eller pulverrester i kapselkammeret, og bank dem eventuelt ut.
- Skyll Tiogiva pulverinhalatoren med varmt vann, og trykk noen få ganger på knappen slik at kapselkammeret og perforeringsnålen kommer under rennende vann. Sjekk at eventuelle pulverrester eller kapseldeler er fjernet.
- Tørk Tiogiva pulverinhalatoren godt ved å tømme ut resten av vannet på et papirhåndkle. La den deretter lufttørke med beskyttelseshetten, munnstykket og hoveddelen åpen, helt utspredd slik at den tørker helt. Utsiden av munnstykket kan ved behov rengjøres med en ren, fuktig klut.

Blisterhåndtering:



Hver dag løsnes kun 1 blister fra blisterbrettet ved å rive langs perforeringen.

	Ta Tiogiva-kapselen ut av blisteret: • Ikke klipp i folien eller bruk skarpe gjenstander til å ta kapselen ut av blisteret. • Bøy 1 av blisterhjørnene med en pil, og skill lagene med aluminiumsfolie. • Trekk av den påtrykte folien til hele kapselen er synlig (umiddelbart før bruk). • Hvis mer enn 1 blister har blitt åpnet, skal den ekstra kapselen ikke brukes, men kastes.
	• Én Tiogiva-kapsel inneholder kun en liten mengde pulver. Dette er 1 hel dose.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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 månedene, ustabil eller livstruende hjertearytmi eller hjertearytmi som har krevd intervensjon eller endring i legemiddelbehandling det siste året, eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt (NYHA-klasse III eller IV) 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/minutt) øker plasmakonsentrasjonen når nyrefunksjonen reduseres. Tiotropiumbromid skal derfor kun brukes hvis den forventede nytten oppveier den potensielle risikoen. Det er ingen langtidserfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pasientene bør advares mot å få inhalasjonspulveret i øynene. De bør informeres om at dette kan utløse eller forverre trangvinkelglaukom, øyesmerter eller ubehag, forbigående tåkesyn, halo eller fargefenomener i forbindelse 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 en spesialist umiddelbart.

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

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

Tiogiva kapsler inneholder 5 mg laktose (tilsvarende 5,5 mg laktosemonohydrat). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. Hjelpstoffet laktosemonohydrat kan inneholde små mengder melkeproteiner som kan gi allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført, har tiotropiumbromid inhalasjonspulver vært brukt samtidig med andre legemidler uten kliniske tegn på legemiddelinteraksjoner. Disse omfatter adrenerge bronkodilatorer, metylxantiner, perorale og inhalasjonssteroider, som er vanlige 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 svært begrenset mengde data på bruk av tiotropium hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved klinisk relevante doser (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Tiogiva under graviditet.

Amming

Det er ukjent om tiotropiumbromid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Til tross for at studier på gnagere har vist at tiotropiumbromid kun skilles ut i små mengder i morsmelk, er bruk av Tiogiva ved amming ikke anbefalt. Tiotropiumbromid er en langtidsvirkende substans. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Tiogiva skal avsluttes/avstås fra.

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

Ingen studier av påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner har blitt utført. Forekomst av svimmelhet, tåkesyn eller hodepine kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Mange av de angitte bivirkningene kan tilskrives Tiogivas antikolinerge egenskaper.

Bivirkningstabell

Frekvensene angitt for bivirkningene nedenfor er basert på insidensen av bivirkninger (dvs. hendelser tilskrevet tiotropiumbromid) observert i tiotropium-gruppen (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 ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser/MedDRA foretrukket betegnelse	Frekvens
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u> Dehydrering	Ikke kjent
<u>Nevrologiske sykdommer</u> Svimmelhet Hodepine Smaksforstyrrelser Insomni	Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne
<u>Øyesykdommer</u> Tåkesyn Glaukom Økt intraokulært trykk	Mindre vanlige Sjeldne Sjeldne
<u>Hjertesykdommer</u> Atrieflimmer Supraventrikulær takykardi Takykardi Palpitasjoner	Mindre vanlige Sjeldne Sjeldne Sjeldne
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u> Faryngitt Dysfoni Hoste Bronkospasme Epistakse Laryngitt Sinusitt	Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne
<u>Gastrointestinale sykdommer</u> Munntørhet Gastroøsofagal reflukssykdom Forstoppelse Orofaryngeal candidiasis Intestinal obstruksjon, inkl. paralytisk ileus Gingivitt Glossitt Dysfagi Stomatitt Kvalme Tannråte	Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne Ikke kjent
<u>Hud- og underhudssykdommer, forstyrrelser i immunsystemet</u> Hudutslett Urtikaria Pruritus Overfølsomhet (inkludert akutte reaksjoner) Angioødem Anafylaktisk reaksjon Hudinfeksjon, sår	Mindre vanlige Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne Ikke kjent Ikke kjent

Tørr hud	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Hovne ledd	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier Dysuri Urinretensjon Urinveisinfeksjon	Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

I 28 kliniske studier førte munntørrhet til seponering av behandlingen hos 18 av 9647 pasienter behandlet med doser tiotropium (0,2 %).

Alvorlige bivirkninger som skyldes antikolinerge effekter omfatter glaukom, forstoppelse og intestinal obstruksjon, inkludert paralytisk ileus, samt 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 via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Høye doser av tiotropiumbromid kan føre til antikolinerge symptomer.

Det forekom imidlertid ingen systemiske antikolinerge bivirkninger etter en inhalert enkelt dose på opptil 340 mikrogram tiotropiumbromid hos friske forsøkspersoner. Dessuten ble ingen relevante bivirkninger, bortsett fra munntørrhet, observert etter 7 dagers dosering med inntil 170 mikrogram tiotropiumbromid hos friske forsøkspersoner. I en studie med gjentatt dosering hos 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 muskarinreseptorantagonist, i klinisk medisin oftest kalt et antikolinergikum. Ved binding til muskarinreseptorene i bronkiens glatte muskulatur, hemmer tiotropiumbromid de kolinerge effektene (bronkokonstriksjon) til acetylcholin frisatt fra parasympatiske nerveender. Det har lik affinitet til muskarinreseptorsubtypene M₁ til M₅. I luftveiene viser tiotropiumbromid kompetitiv og reversibel antagonisme til M₃-reseptorene, som fører til relaksering. Effekten er doseavhengig og varer i mer enn 24 timer. Den langvarige effekten skyldes sannsynligvis den svært langsomme dissosieringen fra M₃-reseptorene, med signifikant lengre dissosieringshalveringstid enn ipratropium. Som et N-kvartært antikolinergikum er tiotropiumbromid

lokalt (bronko-)selektivt når det administreres ved inhalasjon, og har et akseptabelt terapeutisk område før systemiske antikolinerge effekter forekommer.

Farmakodynamiske effekter

Bronkodilatasjonen er primært en lokal effekt (i luftveiene), ikke systemisk. Dissosieringen fra M₂-reseptorene er raskere enn fra M₃, som i funksjonelle in vitro-studier fremkalte (kinetisk kontrollert) reseptorsubtypeselektivitet for M₃ over M₂. Den kraftige effekten og langsomme reseptordissosieringen korrelerer klinisk med signifikant og langvarig bronkodilatasjon hos pasienter med kols.

Hjertets elektrofysiologi

Elektrofysiologi: I en spesifikk QT-studie med 53 friske forsøkspersoner, 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

De kliniske studiene omfattet fire studier over ett år og to studier over 6 måneder, alle randomiserte og dobbelblindede, med 2663 pasienter (1308 fikk tiotropiumbromid). Studiene som gikk over ett år besto av to placebokontrollerte studier og to studier med en aktiv kontroll (ipratropium). De to 6-måneders studiene var både salmeterol- og placebokontrollerte. Disse studiene omfattet lungefunksjon og helserelaterte parametre som dyspné, eksaserbasjoner og livskvalitet.

Lungefunksjon

Tiotropiumbromid, gitt én 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, som vedvarte i 24 timer. Farmakodynamisk steady state ble nådd i løpet av en uke, og bronkodilatasjon ble vanligvis observert fra tredje dag. Tiotropiumbromid ga en signifikant bedring i PEFR (peak expiratory flow rate) morgen og kveld, målt ved pasientenes daglige registreringer. Den bronkodilerende effekten av tiotropiumbromid vedvarte over en ettårs behandlingsperiode uten tegn til toleranseutvikling.

En randomisert, placebokontrollert 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

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, dobbelblindede, placebokontrollerte kliniske studier hos 433 pasienter med moderat til alvorlig kols. I disse studiene ga seks ukers behandling med tiotropiumbromid en signifikant bedring i symptombegrenset utholdenhet på ergometersykkel 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, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie hos 492 pasienter bedret tiotropiumbromid helserelatert livskvalitet bestemt ved SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) totalskår. Andel pasienter som oppnådde en relevant bedring i SGRQ totalskåre (dvs. > 4 enheter) ved behandling med tiotropiumbromid var 10,9 % høyere enn med placebo (59,1 % i tiotropiumbromidgruppene 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 underpunktene av SGRQ-skår 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, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos 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 med eksponering). I tillegg ble 7,0 % av pasientene i tiotropiumbromidgruppen og 9,5 % av pasientene i i placebogruppen lagt inn på sykehus på grunn av kols-eksaserbasjon ($p = 0,056$). Antallet sykehusinnleggelser på grunn av kols ble redusert med 30 % (0,25 til 0,18 tilfeller per pasientår med eksponering).

En 1 års randomisert, dobbeltblindet, dobbel-dummy, parallellgruppestudie sammenlignet insidensen av moderate og alvorlige eksaserbasjoner ved behandling med 18 mikrogram tiotropiumbromid én gang daglig og 50 mikrogram salmeterol HFA inhalasjonsaerosol to ganger daglig hos 7376 pasienter med kols og en episode med eksaserbasjon det siste året.

Tabell 1: Sammendrag av eksaserbasjonsendepunkter

Endepunkt	Tiotropium 18 mikrogram inhalasjonspulver N = 3707	Salmeterol 50 mikrogram H(FA inhalasjonsaerosol) N = 3669	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 (sykehusinnleggelse) eksaserbasjon ²	-	-	0,72 (0,61-0,85)	<0,001
Pasienter med ≥ 1 eksaserbasjon, n (%) ³	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	<0,001
Pasienter med ≥ 1 alvorlig (sykehusinnleggelse) 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's proporsjonale regresjonsmodell for risiko med (samlede) sentre og behandling som kovarianer; ratio refererer til risikoforhold.

² Analyse av tid til hendelse ble utført med Cox's proporsjonale regresjonsmodell for risiko med (samlede) sentre og behandling som kovarianer; ratio refererer til risikoforhold. 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-Haenszel test stratifisert etter samlede sentre; ratio refererer til risikoforhold.

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

Langtidsstudie (mer enn 1 år, opptil 4 år)

I en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert kliniske studie over 4 år hos 5993 randomiserte pasienter (3006 fikk placebo og 2987 fikk tiotropiumbromid), forble forbedringen i FEV1 som følge av tiotropiumbromid konstant gjennom 4 år sammenlignet med placebo. En høyere andel av pasientene fullførte ≥ 45 måneder med behandling i tiotropiumbromidgruppen sammenlignet med placebogruppen (63,8 % vs. 55,4 %, $p < 0,001$). Den årlige reduksjonsraten for FEV1 sammenlignet med placebo var tilsvarende for tiotropiumbromid og placebo. Under behandlingen var det 16 % reduksjon i risikoen for død. Insidensraten for død var 4,79 per 100 pasientår i placebogruppen mot 4,10 per 100 pasientår i tiotropiumgruppen (risikoforhold (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).

Tiotropiumstudie med aktiv kontroll

En stor, randomisert, dobbeltblindet, langtidsstudie med aktiv kontroll med en observasjonsperiode på opptil 3 år har vært gjennomført for å sammenligne effekt og sikkerhet av tiotropiumbromid inhalasjonspulver og tiotropiumbromid inhalasjonsvæske (5694 pasienter fikk tiotropiumbromid inhalasjonspulver og 5711 pasienter fikk tiotropiumbromid inhalasjonsvæske). De primære endepunktene var tid til første kols-eksaserbasjon, tid til mortalitet uavhengig av årsak, og i en substudie (906 pasienter), laveste FEV1 (før dose).

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

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

I en studien etter markedsføring som sammenlignet tiotropiumbromid inhalasjonsvæske og tiotropiumbromid inhalasjonspulver, var total mortalitet, inkludert oppfølging av vital status, tilsvarende for tiotropiumbromid inhalasjonspulver og tiotropiumbromid inhalasjonsvæske (risikoforhold (tiotropiumbromid inhalasjonspulver/tiotropiumbromid 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 tiotropiumbromid 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

Tiotropiumbromid er en ikke-kiral kvartær ammoniumforbindelse med lav vannløselighet. Tiotropiumbromid administreres som inhalasjonspulver. Ved inhalasjon deponeres vanligvis mesteparten av administrert dose i mage-tarmkanalen, og i mindre grad i målorganet lungene. Mange av de farmakokinetiske data som beskrives nedenfor ble vist ved høyere dosering enn den som anbefales til behandling.

Generell beskrivelse av virkestoffet 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 har høy biotilgjengelighet. 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 av tiotropium hos kols-pasienter 12,9 pg/ml, som falt raskt i et flerkompartmentsmønster. Laveste plasmakonsentrasjon ved steady state var 1,71 pg/ml. Systemisk eksponering etter inhalasjon av tiotropium via pulverinhalatoren var tilsvarende som for tiotropium inhalert via væskeinhalator.

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-hjernebarrieren i relevant grad.

Biotransformasjon

Tiotropiumbromid metaboliseres i liten grad. Dette vises tydelig med 74 % utskillelse av uforandret substans i urin etter intravenøs tilførsel hos unge friske forsøkspersoner. Esteren tiotropiumbromid gjennomgår ikke-enzymatisk spalting til alkohol (N-metylskopin) og syre (ditietylglukolsyre) som begge er inaktive ved muskarinreseptorer. In vitro-studier med humane levermikrosomer og hepatocytter viser noe legemiddel (< 20 % av dosen etter intravenøs tilførsel) metaboliseres videre ved cytokrom P450 (CYP)-avhengig oksidasjon og påfølgende glutathionkonjugering til en rekke fase II-metabolitter.

In vitro-studier med levermikrosomer viser at den enzymatiske metabolismen kan hemmes av CYP2D6 (og 3A4)-hemmere, kinidin, ketokonazol og gestoden. CYP2D6 og 3A4 er altså involvert i metabolismen som bidrar til eliminering 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 til tiotropium varierer fra 27 til 45 timer hos kols-pasienter. Total clearance var 880 ml/minutt etter en intravenøs dose hos unge friske forsøkspersoner. Intravenøst administrert tiotropium utskilles hovedsakelig uforandret i urinen (74 %). Etter inhalasjon av pulver ved steady state hos kols-pasienter var urinutskillelsen 7 % (1,3 mikrogram) av uforandret legemiddel i løpet av 24 timer. Resten var først og fremst legemiddel som ikke absorberes i mage-tarmkanalen, men elimineres via feces. Renal clearance av tiotropium er større enn kreatininclearance og tyder på sekresjon i urinen. Etter gjentatt inhalasjon én gang daglig hos kols-pasienter, oppnås farmakokinetisk steady state på dag 7, uten påfølgende akkumulering.

Linearitet/ikke-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 forbundet med redusert renal clearance av tiotropium (365 ml/minutt hos kols-pasienter < 65 år til 271 ml/minutt 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 inhalasjon av tiotropium én gang daglig til steady-state hos kols-pasienter, resulterte lett nedsatt nyrefunksjon (CLCR 50-80 ml/minutt) i noe høyere AUC_{0-6,ss} (1,8 - 30 % høyere) og tilsvarende verdier for C_{max,ss}, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (CLCR > 80 ml/minutt).

Hos kols-pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLCR < 50 ml/minutt) førte intravenøs administrering av tiotropium til en dobling av total eksponering (82 % høyere AUC₀₋₄ 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 påvirkning 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 av tiotropium 10 minutter etter dosering ved steady state 20 % til 70 % høyere hos japanske sammenlignet med kaukasiske kols-pasienter etter inhalasjon av tiotropium, men det var ingen tegn til høyere mortalitet eller hjerterisiko hos japanske pasienter sammenlignet med kaukasiske pasienter. Utilstrekkelig farmakokinetisk data er tilgjengelig for andre etnisiteter og raser.

Pediatrike pasienter: 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 reproduksjonstoksisitet kunne forklares ut fra de antikolinerge egenskapene til tiotropiumbromid. I dyrestudier ble redusert fôrinntak, hemmet vektøkning, tørr munn og nese, redusert utskillelse av tårevæske og spytt, mydriasis og økt hjerterefrekvens observert. Andre relevante effekter observert i toksisitetsstudier ved 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 drektighet, embryonal/føtal utvikling, forløsning eller postnatal utvikling kunne bare vises ved doser som var toksiske for morydyret. Tiotropiumbromid var ikke teratogent hos rotte eller kanin. I en generell reproduksjons- og fertilitetstudie hos rotter, var det uavhengig av dosering ingen indikasjon på bivirkninger på fertilitet eller paringsevne verken hos behandlede foreldre eller deres avkom.

De respiratoriske (irritasjon) og urogenitale (prostatitt) forandringene og reproduksjonstoksisitet ble observert ved lokal eller systemisk eksponering som var mer enn fem ganger terapeutisk eksponering. Studier av gentoksisitet og karsinogenitet indikerte ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold:

Laktosemonohydrat (som kan inneholde små mengder melkeproteiner)

Kapselskall:

Hypromellose (E 464)

Kapseltrykkfarge:

Skjellakk (E 904)

Svart jernoksid (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

Ammoniakk (E 527)

Kaliumhydroksid (E 464)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet for Tiogiva pulverinhalator i bruk er 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC/aluminium enkeltblister inneholdende 10 kapsler. Blisterne leveres i en eske med en Tiogiva pulverinhalator.

Tiogiva pulverinhalatoren (MRX003-R) er en enhet til enkeltdoseinhalasjon laget av akrylnitrilbutadienstyren (ABS) plastmaterieell og rustfritt stål.

Pakningsstørrelser:

- Eske inneholdende 30 kapsler (3 blistre) med en Tiogiva pulverinhalator
- Eske inneholdende 60 kapsler (6 blistre) med en Tiogiva pulverinhalator
- Eske inneholdende 90 kapsler (9 blistre) med en Tiogiva pulverinhalator
- Eske inneholdende 30 kapsler (3 blistre)
- Eske inneholdende 60 kapsler (6 blistre)
- Eske inneholdende 90 kapsler (9 blistre)

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

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Propellergatan 2
211 15 Malmö
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13083

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. desember 2020
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

02.06.2023