

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Braltus 10 mikrogram/ dos inhalationspulver, hård kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 16 mikrogram tiotropiumbromid motsvarande 13 mikrogram tiotropium. Den levererade dosen (dosen som lämnar munstycket på Zonda-inhalatorn) är 10 mikrogram tiotropium per kapsel.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 18 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, hård kapsel

Färglös och transparent kapsel, storlek 3, innehållande vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Braltus är indicerat som en bronkdilaterande underhållsbehandling för lindring av symtom hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Braltus är avsett för behandling av vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Administreringsätt: för inhalation.

Rekommenderad dos

Vuxna från 18 års ålder:

Inhalation av innehållet i **en** kapsel en gång per dygn med Zonda-inhalatorn.

Inhalationen bör ske vid samma tidpunkt varje dag.

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas.

Den levererade dosen i en kapsel (10 mikrogram) är tillräcklig och är standarddosen för behandling med Braltus.

Braltus-kapslar är bara avsedda för inhalation, de får inte sväljas.

Braltus-kapslar får bara inhaleras med hjälp av med Zonda-inhalatorn.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos.

Patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 50 ml/min) kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos. För patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≤ 50 ml/min), se avsnitt 4.4 samt avsnitt 5.2.

Patienter med nedsatt leverfunktion kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Braltus ska inte användas av barn eller ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av tiotropiumbromid i den pediatriiska populationen för indikationen KOL.

Säkerhet och effekt för tiotropiumbromid hos barn och ungdomar yngre än 18 år med cystisk fibros har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

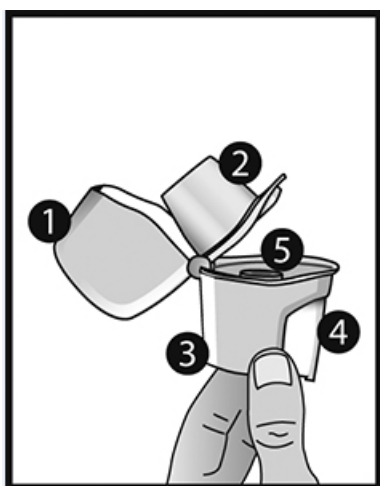
Instruktioner för användning och hantering

För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet bör patienten tränas, av läkaren eller annan sjukvårdspersonal, i hur inhalatorn används.

Zonda-inhalatorn är formgiven speciellt för Braltus-kapslar och ska inte användas för att ta andra läkemedel. Braltus-kapslar ska bara inhaleras med hjälp av Zonda-inhalatorn. Patienter ska inte använda andra inhalatorer för att ta Braltus-kapslar.

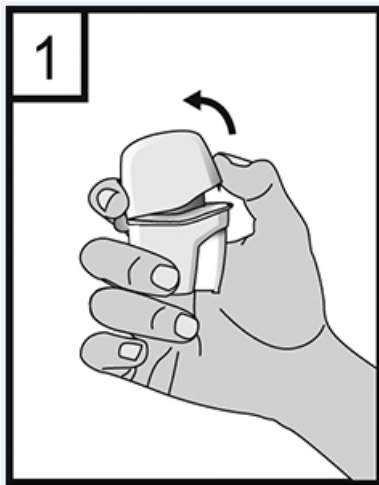
Instruera patienten att noga följa användaranvisningarna i bipacksedeln. Uppmärksamma patienten på de extra bilderna på insidan av kartongens lock som visar hur man placerar kapseln på rätt sätt i inhalatorn. **För att undvika risk för kvävning, instruera patienten att ALDRIG lägga en kapsel direkt i munstycket.**

Zonda-inhalatorn **ska bara användas** med den medföljande burken med kapslar som antingen tillhandahålls **i samma förpackning** som inhalatorn eller i en förpackning som är sammanbunden med inhalatorförpackningen. När kapslarna är slut eller patienten inte ska ta fler kapslar från förpackningen ska Zonda-inhalatorn kasseras.

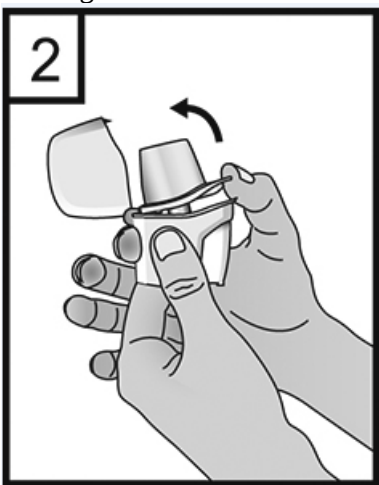


1. Skyddslock
2. Munstycke
3. Underdel
4. Knapp för att göra hål i kapseln
5. Kammare

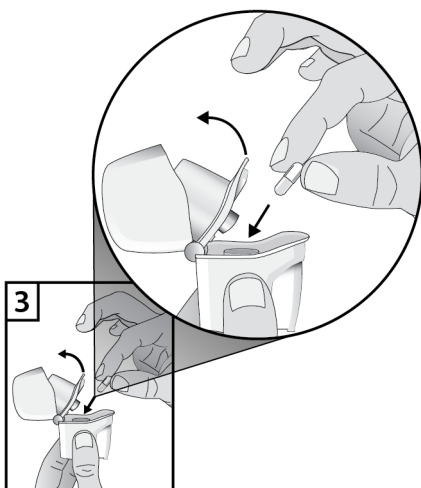
1. Lyft skyddslocket uppåt.



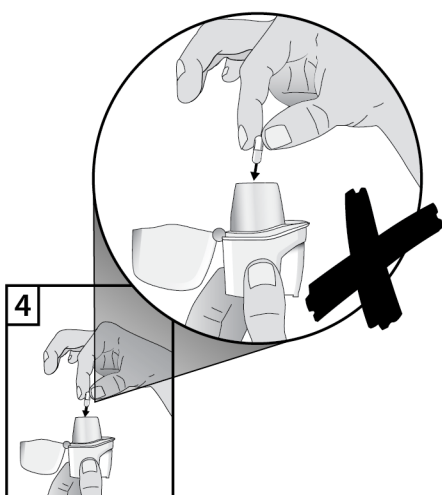
2. Håll ett fast grepp om inhalatorns underdel och öppna munstycket genom att dra det uppåt i pilens riktning.



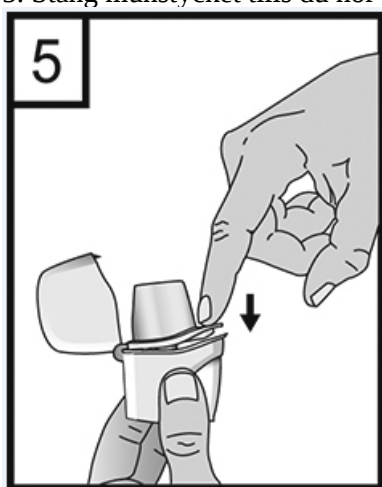
3. Ta ut en Braltus-kapsel från burken omedelbart före användning och stäng burken ordentligt. Placera en kapsel i kammaren i inhalatorns underdel. Förvara **inte** kapseln i Zonda-inhalatorn.



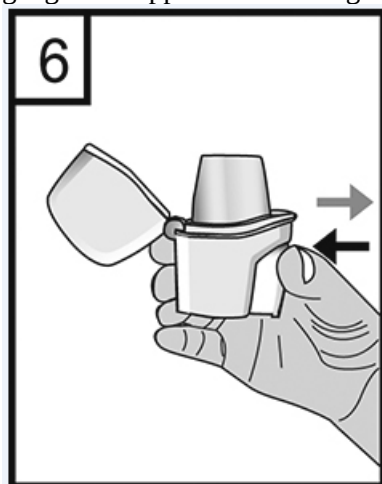
4. För att undvika risk för kvävning, lägg **ALDRIG** en kapsel direkt i munstycket.



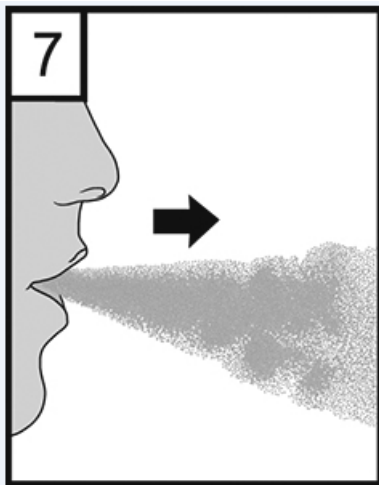
5. Stäng munstycket tills du hör ett klickljud. Lämna skyddslocket öppet.



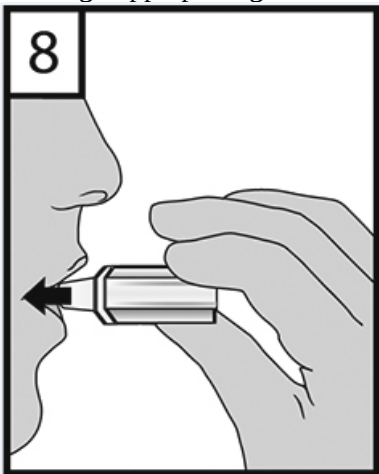
6. Håll inhalatorn med munstycket uppåt och tryck med ett bestämt tryck in knappen fullständigt en gång och släpp den åter. Därigenom gör du hål i kapseln så att läkemedlet frigörs vid inandning.



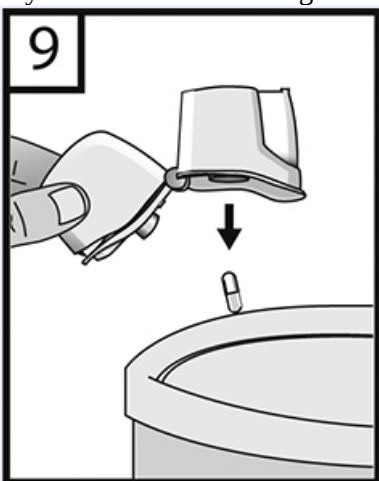
7. Andas ut fullständigt. Det är viktigt att utandningen inte sker genom munstycket. Undvik alltid att andas ut genom munstycket.



8. Placera munstycket i munnen och håll huvudet upprätt. Slut läpparna tätt runt munstycket och andas in tillräckligt långsamt och djupt så att du hör eller känner kapseln vibrera inne i kammaren. Håll andan så länge det går utan obehag och ta samtidigt bort inhalatorn från munnen. Återgå till normal andning. Upprepa steg 7-8 för att tömma kapseln fullständigt.



9. Öppna munstycket igen efter användning och stjälp ut den tomma kapseln. Stäng munstycket och skyddslocket vid förvaring av din Zonda-inhalator.



Braltus-kapslar innehåller bara en liten mängd pulver, så kapseln är bara delvis fylld.

Om det behövs kan patienten torka av munstycket på Zonda-inhalatorn med en torr trasa eller näsduk efter användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen tiotropiumbromid, atropin eller dess derivat, t ex ipratropium eller oxitropium eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, inklusive laktosmonohydrat, vilket innehåller mjölkprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Tiotropiumbromid är en bronkdilaterare för underhållsbehandling en gång per dygn. Det ska inte användas för initial behandling vid akuta episoder av bronkospasm, d.v.s. som en vidbehovsbehandling.

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan uppträda efter administrering av tiotropiumbromid-inhalationspulver.

Som med andra läkemedel med antikolinerg aktivitet ska tiotropiumbromid användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blåshalsförträngning (se avsnitt 4.8).

Som vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm förekomma med en omedelbar ökning av pipande eller rosslande andning och andfåddhet efter inhalering. Paradoxal bronkospasm svarar på en snabbverkande bronkodilator och bör behandlas omedelbart. Brattus ska sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ behandling ska initieras om så behövs.

Användning av tiotropium ska ske med försiktighet hos patienter som haft hjärtinfarkt under det senaste halvåret; någon form av instabil eller livshotande hjärtarytmi eller hjärtarytmi som krävt intervention eller förändring av läkemedelsbehandlingen det senaste året eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV) under det senaste året. Dessa patienter exkluderades från de kliniska prövningarna och dessa tillstånd kan påverkas av den antikolinerga verkningsmekanismen.

Eftersom plasmakoncentrationen ökar med minskad njurfunktion hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) ska tiotropiumbromid användas endast om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken. Det finns ingen erfarenhet av långtidsbehandling av patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Patienterna ska uppmärksammas på att de ska undvika att få pulvret i ögonen. De ska informeras om att detta kan utlösa eller förvärra trångvinkelglaukom, framkalla smärta eller obehag i ögonen; övergående dimsyn, halo- eller färgfenomen tillsammans med röda ögon beroende på svullnad i konjunktiva och ödem i kornea. Patienterna ska avbryta behandlingen med tiotropiumbromid och kontakta läkare omedelbart om en kombination av några av dessa ögonsymptom uppträder.

Muntorrhet till följd av antikolinergika kan vid långtidsbehandling öka risken för karies.

Tiotropiumbromid ska inte användas oftare än en gång per dygn (se avsnitt 4.9).

Varje kapsel innehåller 18 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Hjälpämnet laktos kan innehålla spårmängder av mjölkproteiner som kan orsaka reaktioner hos de med allvarlig överkänslighet eller allergi mot mjölkproteiner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Någon formell interaktionsstudie har inte genomförts. Tiotropiumbromid-inhalationspulver har dock använts tillsammans med andra läkemedel utan kliniska tecken på interaktioner. De läkemedel som använts är beta-agonister, metylxantiner, orala och inhalerade steroider; dvs. läkemedel som ofta används vid behandling av KOL.

Samtidig användning av långverkande beta-2-agonister (LABA) eller inhalerade kortikosteroider har inte setts påverka exponeringen av tiotropium.

Samtidig tillförsel av tiotropiumbromid och andra antikolinerga läkemedel har inte undersökts och rekommenderas därför inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Kliniska data avseende fertilitet saknas för tiotropium. En pre-klinisk studie med tiotropium visade inte några tecken på negativ påverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns mycket begränsade data från användning av tiotropium hos gravida. Djurstudier visar inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet vid kliniskt relevanta doser (se 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör Braltus helst inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om tiotropiumbromid utsöndras i bröstmjölks hos människa. Trots att studier på gnagare har visat att utsöndringen av tiotropiumbromid i bröstmjölks endast förekommer i små mängder, rekommenderas inte användning av tiotropiumbromid i samband med amning. Tiotropiumbromid är en långverkande substans. Ett beslut att antingen fortsätta/avbryta amningen eller att fortsätta/avbryta behandlingen med Braltus skall tas med hänsyn till barnets behov av bröstmjölks och kvinnans behov av behandling med Braltus.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts beträffande förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förekomst av yrsel, dimsyn eller huvudvärk kan inverka på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Många av biverkningarna kan hänföras till de antikolinerga egenskaperna hos tiotropiumbromid.

Frekvensen av biverkningar som anges nedan baseras på incidens av biverkningar (dvs. händelser som ansetts orsakade av tiotropium), som observerades i tiotropium-gruppen (9 647 patienter) i 28 poolade placebo-kontrollerade, kliniska studier med behandlingsperioder från 4 veckor upp till fyra år.

Frekvenserna definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystem	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition				Dehydrering
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk Smakförändring	Sömnlöshet	
Ögon		Dimsyn	Glaukom Ökat intraokulärt	

MedDRA organsystem	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			tryck	
Hjärtat		Förmaksflimmer	Supraventrikulär takykardi Takykardi Palpitationer	
Andningsvägar, bröstorg, mediastinum		Faryngit Dysfoni Hosta	Bronkospasm Näsblödning Laryngit Sinuit	
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Gastroesofageal refluxsjukdom Förstoppning Oral candida-infektion	Tarmobstruktion inkl. paralytisk ileus Gingivit Glossit Svårigheter att svälja Stomatit Illamående	Karies
Hud och subkutan vävnad/Immunsystemet		Hudutslag	Urtikaria Klåda Överkänslighet (inkl. omedelbara reaktioner) Angioödem	Anafylaktisk reaktion Hudinfektion, hudulcerationer Torr hy
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Ledsvullnad
Njurar och urinvägar		Svårighet att tömma urinblåsan Urinretention	Urinvägsinfektion	

Allergiska reaktioner

Hjälpämnet laktos kan innehålla spårmängder av mjölkproteiner som kan orsaka reaktioner hos de med allvarlig överkänslighet eller allergi mot mjölkproteiner.

Tiotropiumbromid ska sättas ut omedelbart om en överkänslighetsreaktion eller allergisk reaktion uppträder och patienten bör sedan hanteras på det vanliga sättet.

Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm förekomma med en omedelbar ökning av pipande eller rosslande andning och andfåddhet efter inhalering. Paradoxal bronkospasm svarar på en snabbverkande bronkodilator och bör behandlas omedelbart. Braltus ska sättas ut omedelbart, patienten bedömas och alternativ behandling ska initieras om så behövs.

Beskrivning av vissa biverkningar

I kontrollerade kliniska studier var de vanligaste observerade biverkningarna antikolinerga biverkningar såsom muntorrhet, som förekom hos ca 4 % av patienterna.

I 28 kliniska studier medförde muntorrhet att behandlingen avbröts hos 18 av de 9 647 patienter som behandlades med tiotropium (0,2 %).

Allvarliga biverkningar förenliga med antikolinerga effekter inkluderar glaukom, förstoppning och tarmobstruktion inklusive paralytisk ileus liksom urinretention.

Övriga speciella patientgrupper

En ökad antikolinergisk effekt kan förekomma med ökande ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Höga doser tiotropiumbromid kan leda till antikolinerga tecken och symtom.

Det förekom dock inga systemiska antikolinerga biverkningar efter en engångsdos av upp till 340 mikrogram tiotropiumbromid via inhalation till friska försökspersoner. Dessutom fann man inga relevanta biverkningar, fränsett muntorrhet, vid 7 dagars tillförsel av upp till 170 mikrogram tiotropiumbromid till friska försökspersoner. I en studie med upprepade dosering till KOL-patienter med maximalt 43 mikrogram tiotropiumbromid per dygn under 4 veckor, observerade inga signifikanta biverkningar.

Akut intoxikation genom oavsiktligt oralt intag av tiotropiumbromid kapslar kan inte förväntas, p.g.a låg oral biotillgänglighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer, antikolinergika
ATC-kod: R03B B04

Verkningsmekanism

Tiotropiumbromid är en långverkande, specifik muskarin-receptor-antagonist, som i klinisk praxis oftast kallas antikolinergikum. Genom bindning till de muskarina receptorerna i bronkernas glatta muskulatur, hämmar tiotropiumbromid den kolinerga (bronkkonstriktiva) effekten av acetylkolin, som frisätts från de parasympatiska nervändarna. Den har liknande affinitet till subtyperna av muskarina receptorer M_1 till M_5 . I luftvägarna hämmar tiotropiumbromid kompetitivt och reversibelt M_3 -receptorn, vilket leder till relaxering. Effekten var dosberoende och varade mer än 24 timmar. Den långa effektdurationen beror troligen på den mycket långsamma frisättningen från M_3 -receptorn, som leder till en signifikant längre dissociationshalveringstid än den man sett med ipratropium. Som ett N-kvartärt anti-kolinergikum är tiotropiumbromid lokalt (bronk)-selektivt vid tillförsel via inhalation, med en acceptabel terapeutisk bredd innan det ger upphov till systemiska antikolinerga effekter.

Farmakodynamisk effekt

Den bronkdilaterande effekten är primärt en lokal effekt i luftvägarna, inte en systemisk effekt. Dissociationen från M_2 -receptorn är snabbare än från M_3 , vilket i in vitro studier åstadkommer (kinetiskt kontrollerad) receptor subtyp-selektivitet för M_3 över M_2 . Den kraftiga effekten och långsamma receptordissociationen motsvarar kliniskt den signifikanta och långverkande bronkdilatationen hos patienter med KOL.

Kardiell elektrofysiologi

Elektrofysiologi: I en särskild QT-studie på 53 friska frivilliga personer gav 18 mikrogram och 54 mikrogram tiotropium (dvs. tre gånger den terapeutiska dosen) under 12 dagar ingen förlängning av QT-intervallet på EKG.

Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska prövningsprogrammet innehöll fyra ett-årsstudier och två sex-månadersstudier, alla randomiserade och dubbel-blinda, som totalt inkluderade 2663 patienter (1308 fick tiotropiumbromid). De studier som pågick ett år utgjordes av två placebokontrollerade studier och två studier med en aktiv kontroll (ipratropium). I de två sex-månadersstudierna användes både salmeterol och placebo som jämförelse. Man studerade lungfunktion och hälsorelaterade parametrar som dyspné, exacerbationer och hälsorelaterad livskvalitet.

Lungfunktion

Tiotropiumbromid tillfört en gång per dygn förbättrade lungfunktionen signifikant (forcerad expiratorisk volym under första sekunden, FEV₁ och forcerad vitalkapacitet, FVC) inom 30 minuter efter första dosen och effekten bibehölls under 24 timmar. Farmakodynamiskt steady state uppnåddes inom en vecka med maximal bronkdilatation från dag 3. Tiotropiumbromid förbättrade signifikant PEFr (Peak Expiratory Flow Rate) morgon och kväll vid patientens dagliga mätningar. Den bronkdilaterande effekten av tiotropiumbromid bibehölls under en ettårig behandlingsperiod utan några tecken på toleransutveckling.

En randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie av 105 KOL-patienter visade att bronkdilatationen bibehölls under dosintervallet 24 timmar, jämfört med placebo, oberoende av om läkemedlet administrerades på morgonen eller kvällen.

Kliniska studier (upp till 1 år)

Dyspné, ansträngningstolerans

Tiotropiumbromid förbättrade signifikant dyspnén hos patienter, utvärderat enligt Transition Dyspnoea Index. Förbättringen bibehölls under behandlingstiden.

Betydelsen av minskad dyspné vid ansträngning undersöktes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med 433 patienter med medelsvår till svår KOL. I dessa studier gav 6 veckors behandling med tiotropiumbromid signifikant förbättring av symtombegränsande belastningstid vid cykelergometri vid 75 % av maximal arbetskapacitet med 19,7 % (Studie A) respektive 28,3 % (Studie B) jämfört med placebo.

Hälsorelaterad livskvalitet

I en 9-månaders randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 492 patienter förbättrade tiotropiumbromid den hälsorelaterade livskvaliteten, bestämd som totalpoäng av St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Andelen patienter som behandlades med tiotropium som erhöll en betydelsefull förbättring i SGRQ totalpoäng (dvs. > 4 enheter) var 10,9 % högre jämfört med placebo (59,1 % i tiotropiumbromid-gruppen jämfört med 48,2 % i placebogruppen (p=0,029)). Medelvärde för skillnaden mellan grupperna var 4,19 enheter (p=0,001; konfidensintervall:1,69-6,68). Förbättringen av SGRQ-undergrupper var 8,19 enheter för "symtom", 3,91 enheter för "aktivitet" och 3,61 enheter för "påverkan på dagligt liv". Förbättringen av dessa separata undergrupper var statistiskt signifikant.

KOL-exacerbationer

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 1 829 patienter med måttlig till mycket svår KOL ledde tiotropiumbromid till statistiskt signifikant minskning av andelen patienter som fick exacerbationer av KOL (från 32,2 % till 27,8 %) samt statistiskt signifikant färre exacerbationer, en minskning med 19 % (från 1,05 till 0,85 fall per exponerat patientår). Dessutom var andelen patienter inlagda på sjukhus p.g.a exacerbationer av KOL, 7,0 % i tiotropiumgruppen och 9,5

% i placebogruppern (p=0,056). Antalet sjukhusinläggningar p.g.a KOL minskade med 30 % (från 0,25 till 0,18 fall per exponerat patientår).

En randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy-studie på ett år med parallella grupper jämförde effekten av behandlingen med tiotropium 18 mikrogram en gång dagligen med salmeterol inhalationsspray 50 mikrogram två gånger dagligen på incidensen av medelsvåra till svåra exacerbationer hos 7 376 patienter med KOL med exacerbationer i anamnesen föregående år.

Tabell 1: Sammanfattning av effektmått vid exacerbationer

Effektmått	Tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver ⁴ N = 3 707	salmeterol 50 mikrogram HFA pMDI N = 3 669	Kvot (95 % KI)	p-värde
Tid [dagar] till första exacerbation ¹	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	<0,001
Tid till första svåra (kräver sjukhusvård) exacerbation ²	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	<0,001
Patienter med ≥1 exacerbation, n (%) ³	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	<0,001
Patienter med ≥1 svår (kräver sjukhusvård) exacerbation, n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	<0,001

- 1 Tid [dagar] avser första kvartilen patienter. Tid till händelseanalys gjordes med hjälp av Cox proportionella riskmodell med centra (poolade) och behandling som kovariater. Kvoten avser riskkvot.
- 2 Tid till händelseanalys gjordes med hjälp av Cox proportionella riskmodell med centra (poolade) och behandling som kovariabler. Kvoten avser riskkvot. Tid [dagar] för första kvartilen patienter kunde inte beräknas då andelen patienter med svåra exacerbationer var för låg.
- 3 Antal patienter med händelser analyserades med hjälp av Cochran-Mantel-Haenszels test stratifierat per centra (poolad). Kvoten avser riskkvot.
- 4 Tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver ger 10 mikrogram tiotropium.

Jämfört med salmeterol ökade tiotropiumbromid tid till första exacerbation (187 dagar jämfört med 145 dagar) med en 17 %-ig reduktion av risken (riskkvot 0,83, 95 % konfidensintervall (KI) 0,77 - 0,90, p<0,001). Tiotropiumbromid ökade också tiden till första svåra (kräver sjukhusvård) exacerbation (riskkvot 0,72, 95 % KI 0,61 - 0,85, p<0,001).

Långtidsstudier (över 1 år, upp till 4 år)

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie med 5 993 patienter (3 006 i placebogruppern och 2 987 i tiotropiumbromid-gruppen) som behandlades under 4 år bibehölls förbättringen i FEV₁ vid behandling med tiotropiumbromid jämfört med placebo, konstant under 4 års behandling. En större andel av patienterna i tiotropiumbromid-gruppen fullföljde ≥ 45 månaders behandling än i placebogruppern (63,8 % respektive 55,4 %, p<0,001). Den årliga försämringen av FEV₁ jämfört med placebo var likartad mellan tiotropiumbromid och placebo. Under pågående behandling reducerades risken för dödsfall med 16 %. Incidensen av dödsfall var 4,79 per 100 patientår i placebogruppern jämfört med 4,10 per 100 patientår i tiotropium-gruppen (riskkvot tiotropium/placebo = 0,84, 95 % konfidensintervall = 0,73; 0,97). Behandling med tiotropium reducerade risken för respiratorisk svikt (noterat via biverkningsrapporter) med 19 % (2,09 respektive 1,68 fall per 100 patientår, relativ risk tiotropium/placebo = 0,81, 95 % konfidensintervall = 0,65; 0,999).

Tiotropium-aktiv kontrollstudie

En storskalig randomiserad, dubbelblind, aktivkontrollerad långtidsstudie med en observationstid på upp till 3 år har genomförts för att jämföra effekt och säkerhet hos tiotropiumbromid inhalationspulver och tiotropiumbromid inhalationsvätska (5 694 patienter fick tiotropiumbromid inhalationspulver; 5 711 patienter fick tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator). De primära effektvariablerna var tid till första KOL-exacerbation, mortalitet oavsett orsak och i en undergrupp (906 patienter) dal-FEV_1 (före dos). Tid till första KOL-exacerbation var numeriskt likvärdig under studien med tiotropiumbromid inhalationspulver och tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator (riskkvot (tiotropiumbromid inhalationspulver/ tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator) 1,02 med 95 % KI på 0,97 till 1,08). Medianen för antal dagar till första KOL-exacerbation var 719 dagar för tiotropiumbromid inhalationspulver och 756 dagar för tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator. Den bronkdilaterande effekten för tiotropiumbromid inhalationspulver bibehölls under 120 veckor, och var liknande den för tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator. Den genomsnittliga skillnaden av dal-FEV_1 för tiotropiumbromid inhalationspulver jämfört med tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator var 0,010 liter (95 % KI -0,018 till 0,038 liter). I en studie efter marknadsintroduktion där tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator jämfördes mot tiotropiumbromid inhalationspulver, var riskkvoten för mortalitet av alla orsaker (inklusive uppföljning av vital status) lika (riskkvot tiotropiumbromid inhalationspulver/ tiotropiumbromid, inhalationsvätska, inhalator) 1,04 med 95 % KI på 0,91-1,19).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för tiotropiumbromid, för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL och cystisk fibros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tiotropiumbromid är en icke-kiral kvartär ammoniumförening som har begränsad löslighet i vatten. Tiotropiumbromid administreras som inhalationspulver. Vid inhalation deponeras huvuddelen av den tillförda dosen i mag-tarmkanalen och en mindre del i målorganet, lungan. Många av de farmakokinetiska uppgifter som beskrivs nedan har framkommit vid högre dosering än den som rekommenderas för behandling.

Absorption

Efter inhalation av inhalationspulver hos unga friska försökspersoner uppvisade tiotropiumbromid en biotillgänglighet av 19,5 %, vilket tyder på att den fraktion som når lungorna är högggradigt biotillgänglig. Orala lösningar av tiotropium har en absolut biotillgänglighet på 2-3%. Maximal plasmakoncentration av tiotropium uppmättes 5-7 minuter efter inhalation.

Vid steady state var maximala plasmakoncentrationen av tiotropium hos KOL-patienter 12,9 pg/ml och minskade snabbt enligt flerkompartimentkinetik. Dalvärdeskoncentrationen vid steady state var 1,71 pg/ml. Systemisk exponering för tiotropium efter inhalation av tiotropiumbromid inhalationspulver liknade den som erhöles vid inhalation av tiotropium inhalationsvätska.

Distribution

Tiotropium har en plasmaproteinbindning på 72 % och uppvisar en distributionsvolym på 32 liter/kg. Koncentrationen i lungan är inte känd, men administreringsvägen gör att man förväntar avsevärt högre koncentrationer i lungan. Studier på råttor har visat att tiotropiumbromid inte passerar blod-hjärnbarriären i någon större utsträckning.

Metabolism

Tiotropiumbromid metaboliseras i liten utsträckning. 74 % av en intravenös dos utsöndras oförändrat i urin hos friska försökspersoner. Estern tiotropiumbromid klyvs på icke enzymatisk väg till alkohol (N-metylskopin) och syra (ditienylglykol-syra) som båda är inaktiva på muskarinreceptorer. *In vitro*-studier i humana levermikrosomer och hepatocyter antyder att en mindre andel av läkemedlet (< 20 % av dosen efter intravenös tillförsel) metaboliseras genom cytokrom P450(CYP)-beroende oxidation med åtföljande glutation-konjugering till ett antal fas II-metaboliter.

In vitro-studier i levermikrosomer visar att dessa mindre viktiga enzymatiska metabolismvägar, kan hämmas av CYP2D6 (och 3A4)-hämmare, kinidin, ketokonazol och gestoden. Alltså spelar CYP2D6 och 3A4 en roll i den metabolismväg som leder till eliminering av en mindre del av dosen. Tiotropiumbromid hämmar inte CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i humana levermikrosomer, ens i koncentrationer högt över de terapeutiska.

Eliminering

Efter inhalation var den effektiva halveringstiden för tiotropium mellan 27-45 timmar hos KOL-patienter. Totalclearance var 880 ml/min efter intravenös dosering till unga friska försökspersoner. Urinutsöndringen av oförändrad substans hos unga friska försökspersoner var 74 % av en intravenös dos. Efter inhalation av inhalationspulver hos KOL-patienter vid steady-state var urinutsöndringen 7 % (1,3 mikrogram) av oförändrad substans under 24 timmar. Återstoden var framför allt substans som ej absorberats utan eliminerades via faeces. Renalt clearance av tiotropium överskrider kreatininclearance, vilket tyder på aktiv sekretion i njurarna. Efter upprepad inhalation en gång dagligen till KOL-patienter uppnås farmakokinetiskt steady state dag 7 utan ytterligare ackumulering.

Linjäritet/icke-linjäritet

Tiotropium uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska området oberoende av beredningsform.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter: Liksom för alla läkemedel som främst utsöndras renalt, kan stigande ålder relateras till minskat renalt clearance för tiotropium (365 ml/min hos KOL-patienter yngre än 65 år till 271 ml/min hos KOL-patienter äldre ≥ 65 år). Detta medförde ingen motsvarande ökning av $AUC_{0-6,ss}$ eller $C_{max,ss}$.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Efter daglig inhalation av tiotropium till steady-state hos KOL-patienter, gav lätt nedsättning av njurfunktionen (CL_{CR} 50-80 ml/min) en något högre $AUC_{0-6,ss}$ (mellan 1,8-30 % högre) och $C_{max,ss}$ -värden som var jämförbara med patienter med normal njurfunktion ($CL_{CR} > 80$ ml/min).

Hos KOL-patienter med måttlig till svår njurinsufficiens ($CL_{CR} < 50$ ml/min) ledde intravenös administrering av tiotropium till dubblerad total exponering (82 % högre AUC_{0-4h} och 52 % högre C_{max}) jämfört med KOL-patienter med normal njurfunktion, vilket bekräftades av plasmakoncentrationer efter tillförsel av inhalationspulver.

Patienter med nedsatt leverfunktion: Leverinsufficiens förväntas inte ha någon relevant inverkan på farmakokinetiken för tiotropium. Tiotropium utsöndras främst genom renal elimination (74 % hos unga friska försökspersoner) och genom icke-enzymatisk esterklyvning till farmakologiskt inaktiva produkter.

Japanska KOL-patienter: I en jämförelse mellan studier var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av tiotropium 10 minuter efter administrering vid steady state 20 till 70 % högre hos japanska patienter jämfört med kaukasiska KOL-patienter efter inhalation av tiotropium, men ingen ökad mortalitet eller kardiell risk syntes för japanska patienter jämfört med kaukasier. Farmakokinetiska data för andra etniska grupper är otillräckliga.

Pediatrisk population: Se avsnitt 4.2.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk relation

Det finns inget direkt samband mellan farmakokinetik och farmakodynamik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Många effekter som observerades i konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitetsstudier med upprepad dosering och reproduktionsstudier kunde förklaras med de antikolinerga egenskaperna

hos tiotropiumbromid. Typiska effekter hos djuren var minskat födointag, minskad ökning av kroppsvikten, torr mun och näsa, minskat tårflöde och salivutsöndring, mydriasis och takykardi. Andra relevanta effekter som observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering var en lindrig irritation i luftvägarna hos råtta och mus (rinit och förändringar i epitelet i näshålan och struphuvudet) samt prostatit med avseende på proteindeposition och stenbildning i urinblåsan hos råtta.

Skadliga effekter med hänsyn till graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling kunde endast visas vid doser som var toxiska för moderdjuren. Tiotropiumbromid hade inga teratogena effekter hos råtta eller kanin. I en allmän reproduktions- och fertilitetsstudie i råtta sågs inga negativa effekter på fertilitet eller parningsförmåga hos behandlade råttor eller deras avkomma, oavsett dos.

Förändringarna i luftvägarna (irritation) och urogenitala organ (prostatit) samt reproduktionstoxikologiska effekter observerades vid lokal eller systemisk tillförsel av mer än 5 gånger den terapeutiska dosen. Studier av genotoxicitet och karcinogen potential visade inga speciella risker för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (innehåller mjölkproteiner).

Kapsel sammansatt av hydroxipropylmetylcellulosa (HMPC), också känt som hypromellos.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter den första öppningen: 30 dagar (burk med 15 kapslar) eller 60 dagar (burk med 30 kapslar)

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar som stängs med polypropenskruvlock med en säkerhetsring av polyeten samt LDPE-torkmedelsbehållare innehållande kiselgel. Varje burk innehåller 15 eller 30 kapslar och tillhandahålls i en kartong tillsammans med en Zonda-inhalator.

Zonda-inhalatorn är ett hjälpmedel för inhalation av en dos Braltus. Zonda-inhalatorn har grön underdel och grönt skyddslock samt en vit knapp och är tillverkad av plastmaterial (ABS) och rostfritt stål.

Enstycksförpackning innehållande antingen 15 eller 30 kapslar och 1 Zonda-inhalator.

Multiförpackningar innehållande antingen 60 kapslar (2 förpackningar med 30 kapslar) och 2 Zonda-inhalatorer eller 90 kapslar (3 förpackningar med 30 kapslar) och 3 Zonda-inhalatorer.

Multiförpackning innehållande 30 kapslar (burk) i en kartong som är sammanbunden med en separat förpackning med 1 Zonda-inhalator.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52015

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-07-20

Datum för den senaste förnyelsen: 2021-05-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-15