

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Spiriva Respimat 2,5 mikrogram per puff, inhalationsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den levererade dosen är 2,5 mikrogram tiotropium per puff (2 puffar motsvarar en dos av läkemedlet), vilket motsvarar 3,124 mikrogram tiotropiumbromidmonohydrat.

Den levererade dosen är den dos som är tillgänglig för patienten efter passage genom munstycket.

Hjälpämne med känd effekt: Detta läkemedel innehåller 0,0011 mg bensalkoniumklorid per puff.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsvätska, lösning

Klar, färglös inhalationsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

KOL

Spiriva Respimat är en bronkdilaterare för underhållsbehandling för symtomlindring hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Astma

Spiriva Respimat används som tillägg vid bronkdilaterande underhållsbehandling hos patienter 6 år och äldre med svår astma som har haft en eller flera allvarliga exacerbationer under de senaste 12 månaderna (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Läkemedlet är endast avsett för inhalation. Läkemedelsbehållaren kan endast sättas in och användas i Respimat-inhalatorn (se 4.2).

Två puffar från Respimat-inhalatorn motsvarar en dos av läkemedlet.

Den rekommenderade dosen för vuxna är 5 mikrogram tiotropium givet som två puffar från Respimat-inhalatorn en gång per dygn, vid samma tidpunkt varje dag.

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas.

Vid behandling av astma ses den fulla effekten efter ett flertal doser med läkemedlet. Hos vuxna patienter med svår astma ska tiotropium användas som tillägg till inhalationssteroid ($\geq 800 \mu\text{g}$ budesonid dagligen eller motsvarande) samt minst en annan underhållsbehandling.

Speciella patientgrupper:

Äldre patienter kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos.

Patienter med nedsatt njurfunktion kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos. För patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance $\leq$ 50 ml/min, se 4.4 och 5.2).

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

Pediatrisk population

Astma

Den rekommenderade dosen för patienter 6-17 år är 5 mikrogram tiotropium givet som två puffar från Respimat-inhalatorn en gång dagligen vid samma tidpunkt.

Hos ungdomar (12-17 år) med svår astma ska tiotropium användas som tillägg till inhalationssteroid (> 800-1600 µg budesonid dagligen eller motsvarande) samt ytterligare en underhållsbehandling alternativt som tillägg till inhalationssteroid (400-800 µg budesonid dagligen eller motsvarande) samt ytterligare två underhållsbehandlingar.

Hos barn (6-11 år) med svår astma ska tiotropium användas i tillägg till inhalationssteroid (> 400 µg budesonid dagligen eller motsvarande) och ytterligare en underhållsbehandling alternativt som tillägg till inhalationssteroid (200-400 µg budesonid dagligen eller motsvarande) med ytterligare två underhållsbehandlingar.

Säkerheten och effekten av behandling med Spiriva Respimat till barn 6-17 år med måttlig astma har inte fastställts. Säkerheten och effekten av behandling till barn under 6 års ålder har inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen rekommendation om dosering kan ges.

KOL

Det är inte relevant att använda Spiriva Respimat till barn och ungdomar under 18 års ålder.

Cystisk fibros

Effekt och säkerhet hos Spiriva Respimat har inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Administreringssätt

Detta läkemedel är enbart avsett för inhalation. Läkemedelsbehållaren kan endast sättas in i och användas med Respimat inhalator för flergångsbruk. Respimat är en inhalator som genererar ett dimmoln för inhalation. Den är avsedd att användas av enbart en patient och avsedd för flera doser, som levereras från en läkemedelsbehållare.

Läkemedelsbehållaren till Respimat inhalator för flergångsbruk kan bytas ut och inhalatorn kan användas med upp till 6 läkemedelsbehållare.

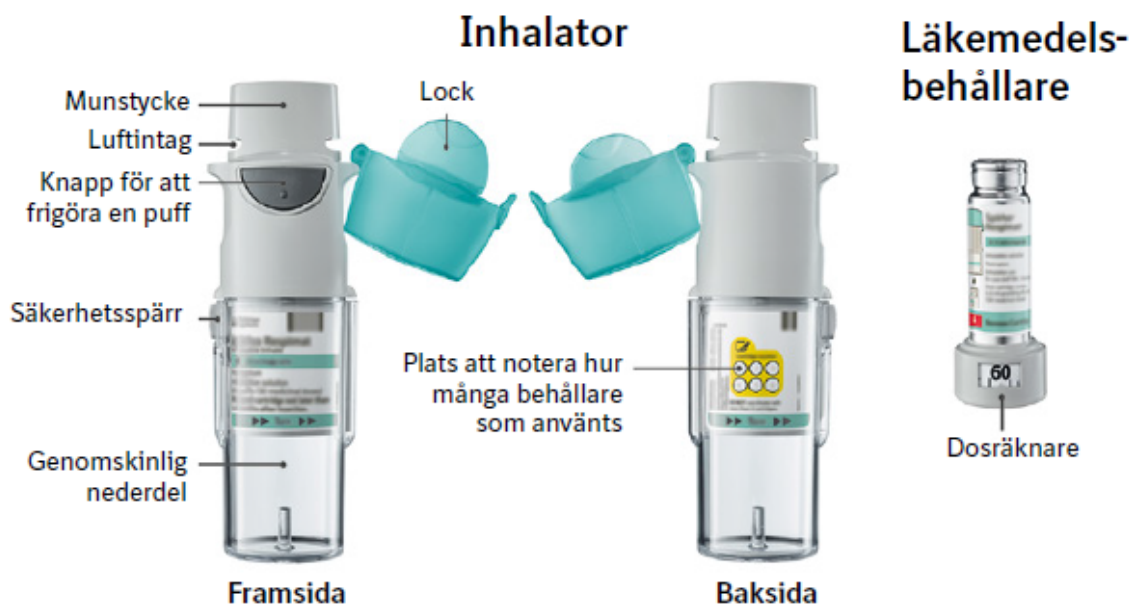
Patienter bör läsa igenom instruktionerna för hur Respimat inhalator för flergångsbruk ska användas innan de börjar använda Spiriva Respimat.

För att säkerställa korrekt tillförsel av läkemedlet, ska läkare eller annan sjukvårdspersonal visa patienten hur inhalatorn ska användas.

Instruktioner för hantering och användning av Respimat inhalator för flergångsbruk

Barn bör använda Spiriva Respimat under överinsyn av en vuxen.

Patienten kommer att behöva använda den här inhalatorn EN GÅNG VARJE DAG. Varje gång ska TVÅ PUFFAR tas.



- Om Spiriva Respimat inte har använts på mer än sju dagar ska inhalatorn riktas nedåt och bortåt och en puff frigöras.
- Om Spiriva Respimat inte har använts på mer än 21 dagar upprepas steg 4-6 under “Förbered för användning” tills en dimma syns. Upprepa sedan steg 4-6 ytterligare tre gånger.

Skötsel av Respimat inhalator för flergångsbruk

Munstycket och metalldelen inuti munstycket ska rengöras med en fuktig trasa eller pappersnäsduk minst en gång varje vecka.

Eventuell missfärgning av munstycket påverkar inte funktionen av Respimat inhalator för flergångsbruk.

Vid behov kan utsidan av Respimat inhalator för flergångsbruk torkas av med en fuktig trasa.

När inhalatorn behöver bytas ut

När inhalatorn har använts med 6 läkemedelsbehållare behövs en ny förpackning Spiriva Respimat som innehåller en inhalator. Använd inte Respimat inhalator för flergångsbruk under mer än ett år efter att den första behållaren sattes in.



Förbered för användning

1. Ta bort den genomskinliga nederdelen • Behåll locket på. • Tryck in säkerhetsspärren samtidigt som den genomskinliga nederdelen dras bort med andra handen.	
2. Sätt in läkemedelsbehållaren • Tryck in läkemedelsbehållaren i inhalatorn. • Placera inhalatorn på ett stadigt underlag och pressa bestämt nedåt tills den klickar på plats.	
3. Markera att en ny behållare satts in och sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen • För att hålla reda på hur många behållare som inhalatorn använts till görs en markering på inhalatorns etikett att en ny läkemedelsbehållare påbörjas. • Sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen tills det klickar.	
4. Vrid • Behåll locket på. • Vrid den genomskinliga nederdelen i samma riktning som pilarna på etiketten visar tills det hörs ett klick (ett halvt varv).	

5. Öppna • Öppna locket helt.	
6. Tryck • Håll inhalatorn riktad nedåt. • Tryck på knappen som frigör en puff. • Stäng locket. • Upprepa steg 4-6 tills en dimma blir synlig. • När en dimma blir synlig, upprepas steg 4-6 ytterligare tre gånger. Inhalatorn är nu klar för användning och kommer att leverera 60 puffar (30 doser).	

Daglig användning

VRID • Behåll locket på. • VRID den genomskinliga nederdelen som pilarna på etiketten visar, tills ett klick hörs (ett halvt varv).	
---	--

ÖPPNA • ÖPPNA locket helt.	
TRYCK • Andas ut lugnt och fullständigt. • Läpparna ska slutas runt munstycket utan att täcka luftintagen. Rikta inhalatorn mot bakre delen av svalget. • Under ett långsamt och djupt andetag genom munnen, TRYCK på knappen för att frigöra en puff och fortsatt att andas in långsamt så länge det känns bekvämt. • Håll andan i 10 sekunder eller så länge det känns bekvämt. • Upprepa VRID, ÖPPNA, TRYCK för att få totalt 2 puffar. • Stäng locket tills inhalatorn ska användas igen.	

När läkemedelsbehållaren till Spiriva Respimat ska bytas ut

Dosräknaren visar hur många puffar som återstår i läkemedelsbehållaren.



60 puffar återstår.



Färre än 10 puffar återstår. Skaffa en ny läkemedelsbehållare.



Läkemedelsbehållaren är slut. Vrid den genomskinliga nederdelen så att den lossnar. Inhalatorn är nu i ett obrukbart läge. Ta loss läkemedelsbehållaren från inhalatorn. Sätt in en ny läkemedelsbehållare tills det klickar, (se steg 2). Den nya behållaren kommer att sticka ut mer än den första behållaren gjorde (fortsätt med steg 3). Kom ihåg att sätta tillbaka den genomskinliga nederdelen för att låsa upp inhalatorn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot tiotropiumbromid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot atropin eller dess derivat, t ex ipratropium eller oxitropium.

4.4 Varningar och försiktighet

Hjälpämnena

Bensalkoniumklorid kan orsaka väsande andning och andningssvårigheter. Patienter med astma har större risk att få dessa biverkningar.

Tiotropiumbromid är en bronkdilaterare för underhållsbehandling en gång per dygn. Det ska inte användas för inledande behandling vid akuta attacker av bronkospasm eller för att häva akuta symtom. I händelse av akut attack bör en snabbverkande beta-2-agonist användas.

Spiriva Respimat ska inte användas som monoterapi vid astma. Astmapatienter ska rådas att fortsätta använda antiinflammatorisk behandling, det vill säga inhalationssteroid, i oförändrad dos efter behandlingsstart med Spiriva Respimat, även om symtomen förbättras.

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan uppträda efter tillförsel av tiotropiumbromid inhalationsvätska.

På grund av sin antikolinerga effekt ska tiotropiumbromid användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blåshalsförträngning.

Inhalationsläkemedel kan orsaka inhalationsutlöst bronkospasm.

Insättning av tiotropium ska ske med försiktighet till 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; sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV) under det senaste året. Dessa patienter exkluderas 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 5.2).

Patienterna ska uppmärksammas på att de ska undvika att få Spiriva i ögonen. De ska informeras om att detta kan utlösa eller förvärra trångvinkelglaukom, framkalla ögonsmärta eller obehag; övergående dimsyn, halo- eller färgfenomen tillsammans med röda ögon på grund av svullnad i konjunktiva och ödem i kornea. Skulle något av dessa ögonsymtom utvecklas ska patienten avbryta behandlingen med tiotropiumbromid och omedelbart kontakta en specialist.

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

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

Spiriva Respimat rekommenderas inte vid cystisk fibros. Om Spiriva Respimat används vid cystisk fibros kan symtom på cystisk fibros öka (t.ex. allvarliga biverkningar, pulmonella exacerbationer, luftvägsinfektioner).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Även om inga formella interaktionsstudier genomförts, har tiotropiumbromid använts tillsammans med andra läkemedel vid KOL och astma utan att några interaktioner framkommit. De läkemedel som

använts är betaagonister, metylxantiner, orala och inhaleda steroider, antihistaminer, mukolytika, leukotrienmodifierare, natriumkromoglikat och anti-IgE-behandling.

Samtidig användning av långverkande betaagonister (LABA) eller inhalationssteroider 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

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 Spiriva Respimat helst inte användas under graviditet.

Amning:

Det är inte känt om tiotropiumbromid utsöndras i human bröstmjolk. Trots studier på gnagare som har visat att utsöndringen av tiotropiumbromid i bröstmjolk endast förekommer i små mängder, rekommenderas inte Spiriva Respimat under amning. Tiotropiumbromid är en långverkande substans. Ett beslut om fortsatt/avbruten amning eller fortsatt/avbruten behandling med Spiriva Respimat ska fattas med hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan av behandling med Spiriva Respimat för kvinnan.

Fertilitet:

Kliniska data avseende fertilitet saknas för tiotropium. En preklinisk studie genomförd på tiotropium visade ingen indikation på någon negativ effekt på fertilitet (se 5.3).

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 och dimsyn kan inverka på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

De frekvenser som hänförs till de listade biverkningarna är baserade på incidens av biverkningar (dvs händelser som hänförs till tiotropium) som observerats i tiotropiumgruppen poolade från sju placebokontrollerade kliniska KOL-studier (3 282 patienter) och tolv placebokontrollerade kliniska studier av vuxna och pediatrika patienter med astma (1 930 patienter) med behandlingsperioder från fyra veckor till ett 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).

System Organ Class/MedDRA "Preferred Term"	Frekvens KOL	Frekvens astma
<u>Metabolism och nutrition</u>		
Dehydrering	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens

System Organ Class/MedDRA “Preferred Term”	Frekvens KOL	Frekvens astma
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>		
Yrsel	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sömnlöshet	Sällsynta	Mindre vanliga
<u>Ögon</u>		
Glaukom	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Intraokulär tryckökning	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Dimsyn	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Hjärtat</u>		
Förmaksflimmer	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Palpitationer	Sällsynta	Mindre vanliga
Supraventrikulär takykardi	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Takykardi	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</u>		
Hosta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Faryngit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Dysfoni	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Näsblod	Sällsynta	Sällsynta
Bronkospasm	Sällsynta	Mindre vanliga
Laryngit	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Sinuit	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<u>Magtarmkanalen</u>		
Muntorrhet	Vanliga	Mindre vanliga
Förstoppning	Mindre vanliga	Sällsynta
Orofaryngeal candidainfektion	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Dysfagi	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Gastroesofagal refluxsjukdom	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Dental karies	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Gingivit	Sällsynta	Sällsynta
Glossit	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Stomatit	Ingen känd frekvens	Sällsynta
Tarmobstruktion inkl paralytisk ileus	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Illamående	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<u>Hud och subkutan vävnad, Immunsystemet</u>		
Hudutslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Pruritus	Mindre vanliga	Sällsynta
Angioneurotiskt ödem	Sällsynta	Sällsynta
Urtikaria	Sällsynta	Sällsynta
Hudinfektion/hudulcerationer	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Torr hud	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Andra överkänslighetsreaktioner (inkl omedelbara reaktioner)	Ingen känd frekvens	Sällsynta
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>		

System Organ Class/MedDRA "Preferred Term"	Frekvens KOL	Frekvens astma
Svullnad leder	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar		
Urinretention	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Dysuri	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Urinvägsinfektion	Sällsynta	Sällsynta

Beskrivning av vissa biverkningar

I kontrollerade kliniska KOL-studier, var den vanligaste biverkan antikolinerga bieffekter som muntorrhet, vilket förekom hos ca 2,9 % av patienterna. Hos astmapatienterna var incidensen muntorrhet 0,83%.

I sju kliniska KOL-studier ledde muntorrhet till att studien avbröts hos 3 av 3 282 patienter som behandlades med tiotropium (0,1 %). Vid de tolv kliniska astmastudierna (1 930 patienter) avbröt ingen behandlingen på grund av muntorrhet.

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

Pediatrik population

Säkerhetsdatabasen inkluderar 560 pediatrika patienter (296 patienter mellan 1 och 11 år och 264 patienter mellan 12 och 17 år) från fem placebokontrollerade kliniska studier med behandlingsperioder från 12 veckor till ett år. Frekvens, typ och allvarlighetsgrad för biverkningar hos den pediatrika populationen liknar den hos vuxna.

Andra speciella populationer

De antikolinerga effekterna kan öka med stigande 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Höga doser tiotropiumbromid kan leda till antikolinerga symtom.

Inga systemiska antikolinerga biverkningar noterades hos friska försökspersoner som fick inhalera engångsdoser upp till 340 mikrogram tiotropiumbromid. Det förekom inte heller några systemiska biverkningar, förutom torr mun/svalg och torr nässlemhinna, efter 14 dagars behandling med upp till 40 mikrogram tiotropium inhalationsvätska till friska försökspersoner. Från och med dag 7 såg man uttalad minskning av salivflödet.

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 muskarinreceptor-antagonist. Den har liknande affinitet till subtyperna M_1 till M_5 . I luftvägarna binder tiotropiumbromid kompetitivt och reversibelt till M_3 -receptorn i bronkernas glatta muskulatur, hämmar den kolinerga (bronkkonstriktiva) effekten av acetylkolin, vilket leder till relaxering av den glatta muskulaturen i bronkerna. Effekten var dosberoende och varade mer än 24 timmar. Som ett N-kvartärt antikolinergikum är tiotropiumbromid lokalt (bronk)selektivt vid tillförsel via inhalation, med en acceptabel terapeutisk bredd innan det ger upphov till systemiska antikolinerga effekter.

Farmakodynamisk effekt:

Dissociationen av tiotropium särskilt från M_3 -receptorn är mycket långsam, vilket visas som en signifikant längre dissociationshalveringstid än med ipratropium. Dissociationen från M_2 -receptorn är snabbare än från M_3 , vilket i *in vitro* studier åstadkommer (kinetiskt kontrollerad) receptor subtypselektivitet för M_3 över M_2 . Den högpotenta, mycket långsamma receptordissociationen och den topikala selektiviteten motsvarar kliniskt den signifikanta och långverkande bronkdilatationen hos patienter med KOL och astma.

Klinisk effekt och säkerhet vid KOL:

Det kliniska fas III-programmet innehöll två 1-årsstudier, två 12-veckorsstudier och två 4-veckorsstudier, alla randomiserade och dubbel-blinda, som totalt inkluderade 2 901 patienter (1 038 fick dosen 5 mikrogram tiotropiumbromid). De studier som pågick ett år utgjordes av två placebokontrollerade studier. De två 12-veckorsstudierna hade både aktiv kontroll (ipratropium) och placebokontroll. I alla sex studierna studerade man lungfunktionen. I de två ettårsstudierna studerade man också hälsorelaterade parametrar som dyspné, hälsorelaterad livskvalitet och effekt på exacerbationer.

Placebokontrollerade studier

Lungfunktion

Tiotropium inhalationsvätska tillfört en gång per dygn förbättrade lungfunktionen signifikant (forcerad expiratorisk volym under första sekunden, FEV_1 och forcerad vitalkapacitet, FVC) inom 30 minuter efter första dosen, jämfört med placebo (FEV_1 genomsnittlig förbättring efter 30 minuter: 0,113 l; 95% konfidensintervall (CI): 0,102 till 0,125 l, $p < 0,0001$). Förbättringen i lungfunktion bibehölls under 24 timmar vid steady state jämfört med placebo (FEV_1 genomsnittlig förbättring: 0,122 l; 95% CI: 0,106 till 0,138 l, $p < 0,0001$).

Farmakodynamiskt steady state uppnåddes inom en vecka.

Spiriva Respimat förbättrade signifikant PEFr (Peak Expiratory Flow Rate) morgon och kväll vid patientens dagliga mätningar jämfört med placebo (PEFr genomsnittlig förbättring: på morgonen 22 l/min; 95% CI: 18 till 55 l/min, $p < 0,0001$; och på kvällen 26 l/min; 95% CI: 23 till 30 l/min, $p < 0,0001$). Behandling med Spiriva Respimat ledde till minskad användning av vid behovsmedicinering jämfört med placebo (genomsnittlig reduktion av vid behovsmedicinering 0,66 tillfällen per dag, 95% CI: 0,51 till 0,81 tillfällen per dag, $p < 0,0001$).

Den bronkdilaterande effekten av Spiriva Respimat bibehölls under en behandlingsperiod på 1 år utan några tecken på toleransutveckling.

Dyspné, hälsorelaterad livskvalitet, KOL-exacerbationer i 1-åriga långtidsstudier

Dyspné

Spiriva Respimat förbättrade signifikant dyspné (utvärderat enligt Transition Dyspnea Index) jämfört med placebo (genomsnittlig förbättring 1.05 enheter; 95% CI: 0,73 till 1,38 enheter, $p < 0,0001$). Förbättringen bibehölls under behandlingstiden.

Hälsorelaterad livskvalitet

Förbättringen i livskvalitet enligt patienternas bedömning (mätt som totalpoäng enligt St. George's Respiratory Questionnaire) mellan Spiriva Respimat och placebo i slutet av de två 1-årsstudierna var 3,5 enheter (95% CI: 2,1 till 4,9, $p < 0,0001$). En sänkning med 4 enheter anses kliniskt relevant.

Exacerbationer av KOL

I tre 1-åriga, randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade kliniska prövningar gav behandling med Spiriva Respimat en signifikant lägre risk för KOL-exacerbation jämfört med placebo. KOL-exacerbation definierades som "en kombination av minst två respiratoriska händelser/symtom under tre dagar eller mer som fordrat ändrad behandling (tillägg av antibiotika och/eller systemiska kortikosteroider och/eller en betydande förändring av förskriften KOL-medicinering)". Behandling med Spiriva Respimat minskade risken för sjukhusinläggning på grund av KOL-exacerbation (signifikant i den stora exacerbationsstudien med lämplig statistisk kraft). Den poolade analysen av två fas-III-studier och separata analyser av en ytterligare exacerbationsstudie visas i tabell 1. All luftvägsmedicinering undantaget antikolinergika och långverkande beta-agonister tilläts som samtidig behandling, det vill säga snabbverkande beta-agonister, inhalationssteroider och xantiner. I exacerbationsstudien var dessutom långverkande beta-agonister tillåtna som tillägg.

Tabell 1: Statistisk analys av KOL-exacerbationer och sjukhusinläggningar på grund av KOL-exacerbationer hos patienter med måttlig till mycket svår KOL.

Studie (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Effektmått	Spiriva Respimat	Placebo	% riskreduktion (95% KI) ^a	p-värde
1-åriga fas III-studier, poolad analys ^d (670, 653)	Dagar till första KOL-exacerbation	160 ^a	86 ^a	29 (16 till 40) ^b	<0,0001 ^b
	Genomsnittlig incidens av KOL-exacerbation per patientår	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8 till 33) ^c	0,002 ^c
	Tid till första sjukhusinläggning på grund av KOL-exacerbation			25 (-16 till 51) ^b	0,20 ^b
	Genomsnittlig incidens av sjukhusinläggning för KOL-exacerbation per patientår	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4 till 38) ^c	0,096 ^c
1-årig fas IIIb exacerbationsstudie (1939, 1953)	Dagar till första KOL-exacerbation	169 ^a	119 ^a	31 (23 till 37) ^b	<0,0001 ^b
	Genomsnittlig incidens av KOL-exacerbation per patientår	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13 till 28) ^c	<0,0001 ^c
	Tid till första sjukhusinläggning på grund av KOL-exacerbation			27 (10 till 41) ^b	0,003 ^b
	Genomsnittlig incidens av sjukhusinläggning för KOL-exacerbation per patientår	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7 till 30) ^c	0,004 ^c

^a Tid till första händelse: antal behandlingsdagar då 25% av patienterna hade haft minst en exacerbation, med eller utan sjukhusinläggning. I studie A hade 25% av patienterna med placebo haft en exacerbation vid dag 112, medan 25% av patienterna med Spiriva Respimat hade haft en exacerbation vid dag 173 ($p=0,09$); i studie B hade 25% av patienterna med placebo haft en exacerbation vid dag 74, medan 25% av patienterna med Spiriva Respimat hade haft en exacerbation vid dag 149 ($p<0,0001$).

^b riskkvot beräknades utifrån Cox proportionella riskmodell. Den procentuella riskreduktionen är $100(1 - \text{riskkvot})$.

^c Poissonregression: riskreduktionen är $100(1 - \text{oddskvot})$.

^d poolningen specificerades i studiedesignen. Effektmått för exacerbation förbättrades signifikant i individuella analyser av de två ettåriga studierna.

Långtidsstudie av tiotropium med aktiv kontroll

En långtids storskalig randomiserad, dubbelblind, aktivkontrollerad studie med en observationstid på upp till 3 år har genomförts för att jämföra effekt och säkerhet hos Spiriva Respimat och Spiriva HandiHaler (5 711 patienter fick Spiriva Respimat; 5 694 patienter fick Spiriva HandiHaler). De primära effektvariablerna var tid till första KOL-exacerbation, mortalitet oavsett orsak och i en undergrupp (906 patienter) FEV₁ dalvärde (före dos).

Tid till första KOL-exacerbation var numeriskt likvärdig under studien med Spiriva Respimat och Spiriva HandiHaler (riskkvot (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) 0,98 med 95 % KI på 0,93 till 1,03). Medianen för antal dagar till första KOL-exacerbation var 756 dagar för Spiriva Respimat och 719 dagar för Spiriva HandiHaler.

Den bronkdilaterande effekten för Spiriva Respimat bibehölls under 120 veckor, och var liknande den för Spiriva HandiHaler. Den genomsnittliga skillnaden av FEV₁ dalvärde för Spiriva Respimat jämfört med Spiriva HandiHaler var -0,010 liter (95 % KI -0,038 till 0,018 liter).

I en studie efter marknadsintroduktion, TIOSPIR-studien, där Spiriva Respimat jämfördes mot Spiriva HandiHaler, var riskkvoten för mortalitet av alla orsaker (inklusive uppföljning av vital status) lika (riskkvot (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) 0,96 med 95% KI på 0,84-1,09). Behandlings-exponeringen var 13 135 respektive 13 050 patientår.

I de placebokontrollerade studierna med uppföljning av vitalstatus vid avsett behandlingsavslut sågs en numerisk ökning av mortalitet av alla orsaker för Spiriva Respimat jämfört med placebo (riskkvot (95% KI) på 1,33 (0,93, 1,92) med en behandlingsexponering för Spiriva Respimat på 2 574 patientår; den ökade mortaliteten observerades hos patienter med kända rytmrubbningar. Spiriva HandiHaler har tidigare uppvisat en 13% riskreduktion för död ((riskkvot inklusive vitalstatus vid uppföljning (tiotropium/placebo) = 0,87; 95% KI, 0,76 till 0,99)). Behandlingsexponeringen för Spiriva HandiHaler var 10 927 patientår. Ingen ökad mortalitetsrisk observerades i undergruppen av patienter med kända rytmrubbningar i den placebokontrollerade studien med Spiriva HandiHaler såväl som i TIOSPIRstudien där Spiriva Respimat jämfördes mot HandiHaler.

Klinisk effekt och säkerhet vid astmabehandling

Det kliniska fas-III-programmet för kronisk astma hos vuxna omfattade två 1-åriga randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med totalt 907 astmapatienter (varav 453 behandlades med Spiriva Respimat) med en kombination av inhalationssteroid (≥ 800 µg budesonid dagligen eller motsvarande) tillsammans med långverkande beta-2-agonist. Studierna inkluderade lungfunktionsmätningar och allvarliga exacerbationer som primära effektmått.

PrimoTinA-astmastudierna

I de två ettåriga studierna med patienter som hade symtom trots underhållsbehandling med minst inhalationssteroid (≥ 800 µg budesonid dagligen eller motsvarande) plus långverkande beta-2-agonist, sågs en kliniskt relevant förbättring av lungfunktionen när Spiriva Respimat användes som tillägg till underhållsbehandlingen, jämfört med tillägg av placebo.

Vid den 24:e veckan var de genomsnittliga förbättringarna av topp- FEV₁ och FEV₁ dalvärde 0,110 liter (95% KI: 0,063 till 0,158 liter, p<0,0001) respektive 0,093 liter (95% KI: 0,050 till 0,137 liter, p<0,0001). Förbättringen av lungfunktionen jämfört med placebo höll i sig i 24 timmar.

I astmastudien PrimoTinA gav behandling av symtomatiska patienter (n=453) med inhalationssteroid plus långverkande beta-2-agonist plus tiotropium en minskad risk för allvarliga astmaexacerbationer med 21% jämfört med behandling av symtomatiska patienter (n=454) med inhalationssteroid plus långverkande beta-2-agonister plus placebo. Riskreduktionen för genomsnittligt antal allvarliga astmaexacerbationer per patientår var 20%.

Detta stöds av en 31%-ig minskning av risken för försämring av astma och en 24%-ig riskreduktion av genomsnittligt antal försämringar av astma per patientår (se tabell 2).

Tabell 2: Exacerbationer hos patienter med astmasymtom trots behandling med inhalationssteroid (≥800 µg budesonid dagligen eller motsvarande) plus långverkande beta-2-agonist (PrimoTinA-studierna)

Studie	Effektmått	Spiriva Respimat, i tillägg till minst inhalationssteroid ^a /LABA ^e (n=453)	Placebo, i tillägg till inhalationssteroid ^a /LABA ^e (n=454)	% riskreduktion (95% KI) ^a	p-värde
Poolad analys av två 1-åriga fas-III-studier	Tid till första allvarliga astmaexacerbation (dagar)	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0,0343
	Genomsnittligt antal allvarliga astmaexacerbationer per patientår	0,530	0,663	20 ^d (0, 36)	0,0458
	Tid till första försämring av astma (dagar)	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	<0,0001
	Genomsnittligt antal försämringsperioder av astma per patientår	2 145	2 835	24 ^d (9, 37)	<0,0031

^a ≥800 µg budesonid per dygn eller motsvarande

^b Riskkvot, konfidensintervall och p-värde har beräknas från en Cox-proportionell riskmodell med enbart behandling som effekt. Procentuell riskreduktion är 100 (1-riskkvot).

^c Tid till första händelse: Antal dagar då 25 %/50% av patienterna hade upplevt minst en allvarlig astmaexacerbation/försämring av astma.

^d Kvoten erhöles från Poissonregression med log exponering (räknat i år) som motvikt. Procentuell riskreduktion är 100 (1-oddskvot).

^e Långverkande beta-2-agonist (Long-Acting Beta Agonist)

Pediatrik population:

KOL

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Spiriva Respimat, för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Astma

Alla studier som ingick i det kliniska fas III-programmet för kronisk astma hos pediatrika patienter (1-17 år) var randomiserade, dubbelblindade och placebokontrollerade. Alla patienter stod på en underhållsbehandling med inhalationssteroid.

Svår astma

Ungdomar (12-17 år)

I den 12 veckor långa PensieTinA-astmastudien inkluderades 392 patienter (varav 130 fick Spiriva Respimat) som hade astmasymtom vid högdos inhalationssteroid plus ytterligare underhållsbehandling alternativt medelhög dos inhalationssteroid med ytterligare två underhållsbehandlingar.

För patienter mellan 12-17 år definierades högdos inhalationssteroid som en dos mellan > 800 – 1600 µg budesonid dagligen eller motsvarande; medelhög dos som 400-800 µg budesonid dagligen eller motsvarande. Dessutom kunde patienter mellan 12 och 14 få en inhalationssteroid i dosen > 400 µg budesonid dagligen eller motsvarande plus ytterligare en underhållsbehandling eller ≥ 200 µg budesonid dagligen eller motsvarande plus ytterligare två underhållsbehandlingar.

I denna studie sågs Spiriva Respimat ge förbättrad lungfunktion jämfört med placebo vid användning som tillägg till underhållsbehandling, dock uppnåddes inte statistisk signifikans för skillnader i topp- och dalvärde för FEV₁.

- Vid vecka 12 förbättrades topp-värden för FEV₁ med 0,090 liter (95% KI: -0,019 till 0,198 liter, p=0,1039) och dalvärden för FEV₁ förbättrades med 0,054 liter (95% KI: -0,061 till 0,168 liter, p=0,3605).
- Vid vecka 12 sågs signifikanta förbättringar av morgon- och kvällsvärden för PEF vid behandling med Spiriva Respimat (morgon 17,4 l/min; 95% KI: 5,1 till 29,6 l/min; kväll 17,6 l/min; 95% KI: 5,9 till 29,6 l/min).

Barn (6-11 år)

I den tolv veckor långa VivaTinA-astmastudien med totalt 400 patienter (varav 130 fick Spiriva Respimat) inkluderades patienter som varit symtomatiska vid hög dos inhalationssteroid plus ytterligare en underhållsbehandling alternativt medelhög dos inhalationssteroid plus två ytterligare underhållsbehandlingar. Hög dos inhalationssteroid definierades som en dos > 400 µg budesonid dagligen eller motsvarande, en medelhög dos som 200 - 400 µg budesonid dagligen eller motsvarande. I denna studie sågs signifikanta förbättringar av lungfunktionen jämfört med placebo när Spiriva Respimat användes i tillägg till underhållsbehandling.

- Vid vecka 12 sågs förbättringar på topp- och dalvärde för FEV₁ med 0,139 liter (95% KI: 0,075 till 0,203 liter, p<0,0001) respektive 0,087 liter (95% KI: 0,019 till 0,154 liter, p=0,0117).

Måttlig astma

Ungdomar (12-17 år)

I den ettåriga RubaTinA-astmastudien inkluderades 397 patienter (varav 134 fick Spiriva Respimat) som haft astmasymtom vid medelhög dos inhalationssteroid (200 – 800 µg budesonid dagligen eller motsvarande för patienter mellan 12 och 14 år eller 400 – 800 µg budesonid dagligen eller motsvarande för patienter mellan 15 och 17 år). Behandling med Spiriva Respimat som tillägg till underhållsbehandling gav signifikanta förbättringar av lungfunktionen jämfört med placebo.

Barn (6-11 år)

I den ettåriga CanoTinA-astmastudien inkluderades 401 patienter (varav 135 fick Spiriva Respimat) som hade symtom vid medelhög dos inhalationssteroid (200 – 400 µg budesonid dagligen eller motsvarande). Signifikanta förbättringar av lungfunktionen sågs jämfört med placebo när Spiriva Respimat användes i tillägg till underhållsbehandling.

Barn (1-5 år)

En 12-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II/III-studie (NinoTinA-astma) genomfördes med totalt 101 barn (varav 31 fick Spiriva Respimat) med astma som stod på en bakgrundsbehandling med en inhalationssteroid. En AerochamberPlusFlow-VU® andningsbehållare med ansiktsmask användes för att administrera provningsläkemedel till 98 patienter.

Det primära syftet med studien var att studera säkerheten; bedömningar av effekten var explorativ.

Antal och andel patienter som rapporterade biverkningar oavsett orsakssamband visas i tabell 3. Antal biverkningar kopplat till astma var lägre för Spiriva Respimat jämfört med placebo. Explorativa effektbedömningar visade inte på några skillnader för Spiriva Respimat jämfört med placebo.

Tabell 3: Andel patienter med biverkningar rapporterade för ≥ 5 patienter i studien NinoTinA-astma (barn mellan 1 och 5 år)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Antal patienter	34 (100,0)	31 (100,0)
Patienter med biverkningar	25 (73,5)	18 (58,1)
Nasofaryngit	5 (14,7)	2 (6,5)
Övre luftvägsinfektion	1 (2,9)	5 (16,1)
Astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Feber	6 (17,6)	3 (9,7)

* Låg-nivå MedDRA-termer för "astma" var antingen "förvärrad astma" eller "exacerbation av astma".

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Spiriva Respimat pediatrika patienter yngre än 1 år. (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Klinisk effekt och säkerhet vid cystisk fibros

Det kliniska utvecklingsprogrammet vid cystisk fibros inkluderade 3 multicenterstudier med 959 patienter med en ålder från 5 månader och uppåt. Patienter under 5 år använde en andningsbehållare (AeroChamber Plus®) med ansiktsmask och var enbart inkluderade för att studera säkerhet. De två pivotala studierna (en dosbestämmande fas II studie och en dosbekräftande fas III studie) jämförde effekt på lungfunktionen (FEV_1 procent förväntad AUC_{0-4h} och FEV_1 dalvärde) med Spiriva Respimat (tiotropium 5 µg: 469 patienter) jämfört med placebo (315 patienter) i 12 veckors randomiserade dubbel-blindperioder. Fas III-studien inkluderade även en öppen förlängning på upp till 12 månader. I dessa studier var samtliga läkemedel för andningsvägarna, utom antikolinergika, tillåtna som samtidig medicinering, till exempel långverkande beta-2-agonister, mukolytika och antibiotika.

Effekten på lungfunktionen visas i tabell 4. Det sågs ingen signifikant förbättring av symtom och hälsostatus (exacerbationer enligt "Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire" och livskvalitet enligt "Cystic Fibrosis Questionnaire").

Tabell 4: Justerad genomsnittlig skillnad jämfört med placebo i absoluta tal från baslinjen efter 12 veckor

	Fas II		Fas III			
	Alla patienter (N _{Spiriva} = 176, N _{placebo} = 168)		Alla patienter (N _{Spiriva} = 293, N _{placebo} = 147)		≤ 11 år (N _{Spiriva} = 95, N _{placebo} = 47)	≥ 12 år (N _{Spiriva} = 198, N _{placebo} = 100)
	medel (95% KI)	p-värde	medel (95% KI)	p-värde	medel (95% KI)	medel (95% KI)
FEV_1AUC_{0-4h} (% beräknat) ^a <i>absoluta tal</i>	3,39 (1,67, 5,12)	<0,001	1,64 (-0,27, 3,55)	0,092	-0,63 (-4,58, 3,32)	2,58 (0,50, 4,65)
FEV_1AUC_{0-4h} (liter) <i>absoluta tal</i>	0,09 (0,05, 0,14)	<0,001	0,07 (0,02, 0,12)	0,010	0,01 (-0,07, 0,08)	0,10 (0,03, 0,17)
FEV_1 dalvärde (% beräknat) ^a <i>absoluta tal</i>	2,22 (0,38, 4,06)	0,018	1,40 (-0,50, 3,30)	0,150	-1,24 (-5,20, -2,71)	2,56 (0,49, 4,62)
FEV_1 dalvärde (liter) <i>absoluta tal</i>	0,06 (0,01, 0,11)	0,028	0,07 (0,02, 0,12)	0,012	-0,01 (-0,08, 0,06)	0,10 (0,03, 0,17)

^a Sam-primära effektvariabler

Samtliga biverkningar som observerades i studierna vid cystisk fibros är kända biverkningar av tiotropium (se 4.8). Under den 12 veckors långa dubbel-blindperioden var de vanligast förekommande biverkningarna, som antogs vara relaterade, hosta (4,1 %) och muntorrhet (2,8 %).

Antalet och andelen patienter som rapporterade biverkningar av specifikt intresse vid cystisk fibros, oavsett samband, visas i tabell 5. Tecken och symtom som ansågs vara uttryck för cystisk fibros ökade numeriskt med tiotropium, däremot inte statistiskt signifikant, framförallt inte hos patienter ≤ 11 år.

Tabell 5: Andel patienter med biverkningar specifikt intresse vid cystisk fibros per åldersgrupp under 12 veckors behandling oavsett samband (poolad fas II och fas III)

	≤ 11 år		≥ 12 år	
	N _{placebo} =96	N _{Spiriva} =158	N _{placebo} =215	N _{Spiriva} =307
Magsmärtor	7,3	7,0	5,1	6,2
Förstopning	1,0	1,9	2,3	2,6
Distalt tarmobstruktionssyndrom	0,0	0,0	1,4	1,3
Luftvägsinfektioner	34,4	36,7	28,4	28,3
Sputumökning	1,0	5,1	5,6	6,2
Exacerbationer	10,4	14,6	18,6	17,9

Distalt tarmobstruktionssyndrom och sputumökning är föredragen term enligt MedDRA. Luftvägsinfektioner är en övergripande MedDRA-term. Magsmärtor, förstopning och exacerbationer är sammanslagningar av MedDRA-termer

34 (10,9 %) patienter randomiserade till placebo och 56 (12,0 %) patienter randomiserade till Spiriva Respimat upplevde en allvarlig biverkan.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Spiriva Respimat för pediatrika patienter under 1 års ålder.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

a) Allmän introduktion

Tiotropiumbromid är en icke-kiral kvartär ammoniumförening som har begränsad löslighet i vatten. Tiotropiumbromid administreras som inhalationsvätska med hjälp av inhalatorn Respimat. Ca 40 % av den inhaleda dosen deponeras i lungorna, som är målorgan, återstoden deponeras i magtarmkanalen. Vissa av de farmakokinetiska uppgifter som beskrivs nedan har framkommit vid högre dosering än den som rekommenderas för behandling.

b) Allmän beskrivning av den aktiva substansen efter tillförsel av läkemedlet

Absorption: Efter inhalation hos unga friska försökspersoner visade urinutsöndringen att ca 33 % av inhaleda dos nådde systemisk cirkulation. Orala lösningar av tiotropiumbromid har en absolut biotillgänglighet på 2-3 %. Föda förväntas inte påverka absorptionen av denna kvartära ammoniumförening.

Maximal plasmakonzentration av tiotropium observerades 5-7 minuter efter inhalation.

Vid steady state nåddes maximal plasmanivå av tiotropium hos KOL-patienter på 10,5 pg/ml och minskade snabbt enligt flerkompartimentkinetik. Dalvärdet för plasmanivån vid steady state var 1,6 pg/ml.

För patienter med astma gav samma dos en maximal plasmakonzentration av tiotropium på 5,15 pg/ml uppmätt 5 minuter efter administration vid steady state.

Systemisk exponering för tiotropium efter inhalation av tiotropium via Respimat-inhalatorn liknade inhalation av tiotropium via HandiHaler.

Distribution: Tiotropiumbromid har en plasmaproteinbindning på 72 % och distributionsvolymen ($V_{d,ss}$) är 32 l/kg. Den lokala koncentrationen i lungan är inte känd, men administreringsvägen gör att man förväntar avsevärt högre koncentrationer i lungan. Studier på råttor har visat att tiotropium inte passerar blod-hjärnbarriären i någon större utsträckning.

Metabolism: Tiotropiumbromid metaboliseras i liten utsträckning. 74 % av en intravenös dos utsöndrades oförändrat i urin hos friska försökspersoner. Estern tiotropiumbromid klyvs på icke enzymatisk väg till alkohol (N-metylsopin) och syra (ditietylglukol-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 den enzymatiska metabolismvägen kan hämmas av CYP2D6 och CYP3A4-hämmare (kinidin, ketokonazol och gestoden). CYP2D6 och CYP3A4 deltar i en metabolismväg som omfattar 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 varierade den effektiva halveringstiden för tiotropiumbromid mellan 27-45 timmar hos friska frivilliga och KOL-patienter. Den effektiva halveringstiden var 34 timmar hos patienter med astma. Totalclearance var 880 ml/min efter intravenös dosering till unga friska försökspersoner. Urinutsöndringen av oförändrad substans var 74 % av en intravenös dos. Efter inhalation av inhalationsvätska av KOL-patienter till steady-state var urinutsöndringen 18,6 % (0,93 mikrog) av dosen. Återstoden var framför allt substans som ej absorberats utan eliminerades via faeces. Efter inhalation av inhalationsvätska var urinutsöndringen hos friska frivilliga 20,1-29,4% av dosen, återstoden var framför allt substans som ej absorberats utan eliminerades via faeces. Hos patienter med astma utsöndras 11,9% (0,595 mikrog) av dosen oförändrad i urinen under dygnet efter dosering vid steady state. Renalt clearance av tiotropium överskrider kreatininclearance, vilket tyder på aktiv sekretion i njurarna. Efter upprepade daglig inhalation hos KOL-patienter nåddes farmakokinetisk steady-state efter 7 dagar utan ytterligare ackumulering.

Linearitet / icke-linearitet: Tiotropium uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska området oberoende av beredningsform.

c) Speciella patientgrupper

Äldre patienter: Liksom för alla läkemedel som främst utsöndras renalt, kan stigande ålder relateras till minskat renalt clearance för tiotropium (347 ml/min hos KOL-patienter yngre än 65 år till 275 ml/min hos KOL-patienter $\geq$ 65 år). Detta medförde ingen motsvarande ökning av $AUC_{0-6,ss}$ eller $C_{max,ss}$. Exponeringen för tiotropium sågs inte variera med ålder hos patienter med astma.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Efter en daglig inhalation av tiotropium till steady-state hos KOL-patienter gav mild njurfunktionsnedsättning (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 en singeldos tiotropium till en fördubbling av total exponering (82% ökning av AUC_{0-4h}) och 52% högre C_{max} jämfört med KOL-patienter med normal njurfunktion, vilket bekräftades av plasmakoncentrationer efter tillförsel av pulver för inhalation. Hos astmapatienter med mild njurfunktionsnedsättning (CL_{CR} 50-80 ml/min) medförde inhalerat tiotropium ingen relevant ökning av exponering jämfört med hos patienter med normal njurfunktion.

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 esterhydrolytisk nedbrytning 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.

Pediatrika patienter:

Astma

Topp- och total exponering för tiotropium (AUC och urinexkretion) var jämförbar mellan astmapatienter i åldersgrupperna 6-11 år, 12-17 år och ≥ 18 år. Baserat på urinexkretion sågs en total exponering för tiotropium hos patienter mellan 1-5 år som var 52-60% lägre jämfört med de äldre åldersgrupperna. Total exponering efter justering för kroppsytta var jämförbar i alla åldersgrupper. Spiriva Respimat administrerades med hjälp av en andningsbehållare med ansiktsmask till patienter mellan 1 och 5 års ålder.

KOL

Inga pediatrika patienter ingick i KOL-programmet (se 4.2).

Cystisk fibros

Efter inhalation av 5 µg tiotropium var plasmanivån av tiotropium hos cystisk fibros-patienter ≥ 5 års ålder 10,1 pg/ml 5 minuter efter administrering vid steady state, och minskade snabbt därefter. Den tillgängliga andelen av dosen hos cystisk fibrospatienter < 5 års ålder som använde andningsbehållare plus mask var cirka 3 till 4 gånger lägre än vad som observerades hos patienter med cystisk fibros som var 5 år eller äldre. Tiotropiumexponeringen var relaterad till kroppsvikt hos patienter med cystisk fibros < 5 år.

d) 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 råttor och mus, rinit och förändringar i epitelet i näshålan och struphuvudet hos råttor och mus samt prostatit tillsammans med proteindeposition och stenbildning i urinblåsan hos råttor.

Hos unga råttor exponerade från postnatal dag 7 till sexuell mognad observerades samma direkta och indirekta farmakologiska egenskaper som i toxicitetsstudien med upprepad dosering liksom rinit. Ingen systemisk toxicitet och inga toxikologiskt relevanta effekter på viktiga utvecklingsparametrar, trakea eller utveckling av nyckelorgan observerades.

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 råttor eller kanin. I en allmän reproduktions- och fertilitetsstudie på råttor, sågs ingen indikation på någon negativ effekt på fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos vare sig behandlade föräldrar eller deras avkomma vid någon 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

Bensalkoniumklorid
Dinatriumedetat
Vatten, renat
Saltsyra 3,6% (för pH-justerings)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet av läkemedelsbehållare vid användning: 3 månader efter insättande.

Hållbarhet av inhalator vid användning: 1 år

Rekommenderad användning: upp till 6 läkemedelsbehållare per inhalator

Notera: Respimat inhalator för flergångsbruk har testats med 540 puffar (motsvarande 9 läkemedelsbehållare) med bibehållen funktion.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ och material i behållaren som är i kontakt med läkemedlet:
Lösningen fylls i en behållare av polyetylen/polypropylen med en polypropylenkork med integrerad silikonring för tätning. Behållaren ligger i en aluminiumcylinder.
Varje behållare innehåller 4 ml inhalationslösning.

Förpackningsstorlekar / inhalatorer:

1-pack: 1 Respimat inhalator för flergångsbruk och 1 läkemedelsbehållare, som innehåller 60 puffar (30 läkemedelsdoser)

3-pack: 1 Respimat inhalator för flergångsbruk och 3 läkemedelsbehållare, som innehåller 60 puffar (30 läkemedelsdoser) vardera

1-pack refill: 1 läkemedelsbehållare som innehåller 60 puffar (30 doser)

3-pack refill: 3 läkemedelsbehållare som innehåller 60 puffar (30 doser) vardera

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24315

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2007-10-26/2017-07-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-27