

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Spiriva 18 mikrogram, inhalationspulver, hård kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 22,5 mikrogram tiotropiumbromidmonohydrat motsvarande 18 mikrogram tiotropium.

Den levererade dosen (dosen som lämnar munstycket på inhalatorn HandiHaler) är 10 mikrogram tiotropium.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 5,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel

Ljusgröna hårda kapslar, som innehåller inhalationspulver, med produktkoden TI 01 och företagssymbol tryckt på kapseln.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Spiriva är en bronkdilaterare för underhållsbehandling för lindring av symtom hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering:

Detta läkemedel är endast avsett för inhalation.

Den rekommenderade doseringen av tiotropiumbromid är inhalation av innehållet i en kapsel en gång per dygn vid ungefär samma tidpunkt. SPIRIVA inhaleras via inhalatorn HandiHaler.

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas.

Spiriva kapslar är enbart avsedda för inhalation, inte för oralt bruk.

Spiriva kapslar får inte sväljas.

Spiriva kapslar ska endast inhaleras via inhalatorn HandiHaler.

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 ≤ 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

KOL

Det finns ingen relevant användning för en pediatrisk population (under 18 år) för indikationen enligt avsnitt 4.1.

Cystisk fibros

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

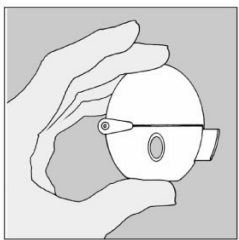
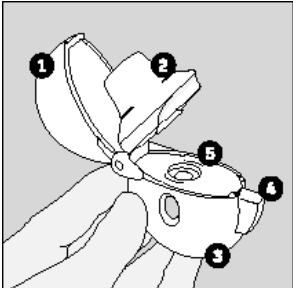
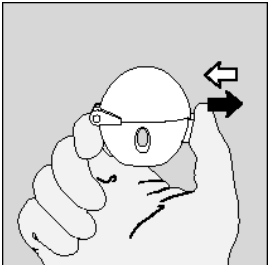
Administreringsätt:

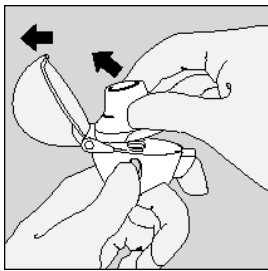
HandiHaler är en inhalator som är speciellt utformad för att patienter ska kunna inhalera läkemedlet i Spiriva kapslar. HandiHaler får inte användas för att ta något annat läkemedel. Det är en inhalator som är avsedd att användas upprepade gånger av en och samma patient.

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

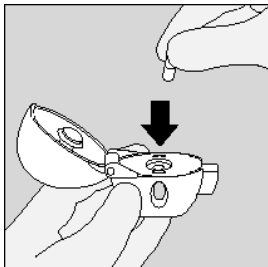
Instruktioner för hantering och användning:

Patienter bör följa stegen nedan för användning av HandiHaler.

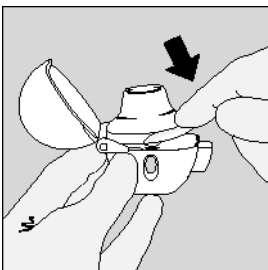
	Följ noga läkarens instruktioner för användning av Spiriva. Efter att HandiHaler har använts första gången kan du använda HandiHaler för att ta ditt läkemedel under upp till ett års tid.
	HandiHaler: 1 Skyddslock 2 Munstycke 3 Underdel 4 Knapp för att göra hål i kapseln 5 Kammare
	1. Frigör skyddslocket genom att trycka in knappen fullständigt och därefter släppa den.



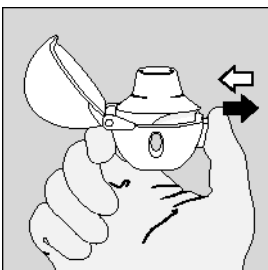
2. Öppna skyddslocket genom att dra det uppåt. Öppna sedan munstycket genom att vika det uppåt.



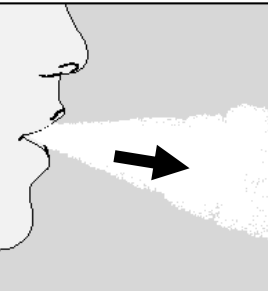
3. Ta ut en Spiriva kapsel från förpackningen (omedelbart före användning) och placera kapseln i kammaren (5), som figuren visar. Kapseln kan placeras med valfri ände nedåt.



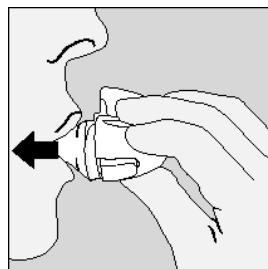
4. Stäng munstycket bestämt tills du hör ett klickljud. Lämna skyddslocket öppet.



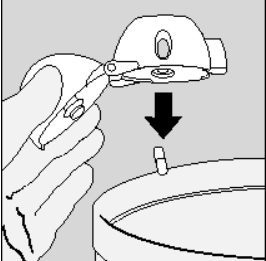
5. Håll inhalatorn HandiHaler med munstycket uppåt och tryck in knappen fullständigt endast en gång och släpp den sedan. Därigenom gör du hål i kapseln så att läkemedlet frigörs vid inandning.



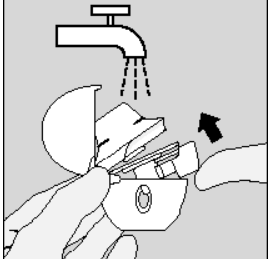
6. Andas ut fullständigt. OBS! Det är viktigt att aldrig andas ut genom munstycket.



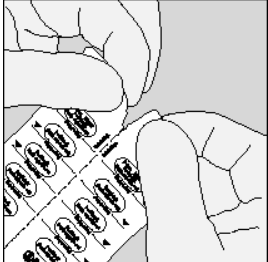
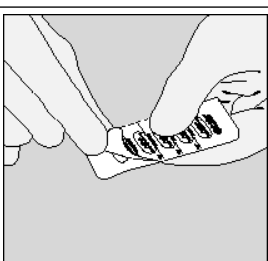
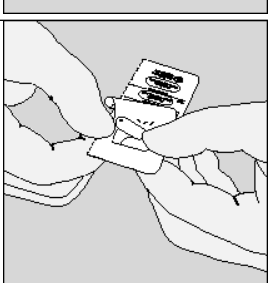
7. Lyft HandiHaler till munnen och slut läpparna tätt runt munstycket. Håll huvudet upprätt och andas in sakta och djupt, men ändå så snabbt att du hör eller känner kapseln vibrera. Andas in tills lungorna känns fulla, håll andan så länge det känns bekvämt och ta samtidigt bort HandiHaler från munnen. Återgå till normal andning. Upprepa steg 6-7 en gång för att tömma kapseln fullständigt.

	8. Öppna munstycket igen. Häll ut den tomma kapseln och kasta den. Stäng munstycket och skyddslocket vid förvaring av din HandiHaler.
---	--

Rengöring av HandiHaler

	Rengör HandiHaler en gång i månaden. Öppna skyddslocket och munstycket. Öppna därefter underdelen genom att lyfta knappen. Skölj hela inhalatorn med varmvatten för att få bort allt pulver. Torka HandiHaler noga genom att hålla ur vattnet på ett mjukt papper och lufttorka därefter HandiHaler med skyddslocket, munstycket och underdelen öppen. Det tar 24 timmar att lufttorka inhalatorn, så gör ren den omedelbart efter användning, så är den klar att använda vid nästa dosering. Utsidan av munstycket kan vid behov göras ren med ett fuktigt (ej vått) mjukt papper.
---	--

Att ta kapslar ur förpackningen

	A. Dela Spiriva blisterkartorna genom att riva i mitten längs perforeringen.
	B. Håll i fliken och drag av folien tills en kapsel syns helt (omedelbart före användning). Om ytterligare en kapsel av misstag exponeras för luft ska denna kapsel kasseras.
	C. Ta loss kapseln.

Spiriva kapslar innehåller endast en liten mängd pulver och är därför endast delvis fyllda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen 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

Tiotropiumbromid är en bronkdilaterare för underhållsbehandling en gång per dygn. Det ska inte användas för inledande behandling vid akuta attacker av bronkospasm, t ex som vid behovsbehandling.

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan möjligen uppträda efter tillförsel 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).

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 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 pulver 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 ögonsymtom 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).

Spiriva kapslar innehåller 5,5 mg laktosmonohydrat. Denna mängd orsakar normalt inga problem hos patienter med laktosintolerans. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Hjälpämnet laktosmonohydrat kan innehålla små mängder av mjölkprotein som kan orsaka allergiska reaktioner.

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 inhalede steroider; dvs läkemedel som ofta används vid behandling av KOL.

Samtidig användning av långverkande beta-agonister (LABA) eller inhalede 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

Graviditet

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

Amning

Det är okänt om tiotropium utsöndras i bröstmjolk. Trots att studier på gnagare har visat att utsöndringen av tiotropium i bröstmjolk är begränsad, rekommenderas inte användning av Spiriva i samband med amning. Tiotropium är en långverkande substans. Ett beslut att antingen fortsätta/avbryta amningen eller att fortsätta/avbryta behandlingen med Spiriva skall tas med hänsyn till barnets behov av bröstmjolk och moderns behov av behandling med Spiriva.

Fertilitet

Kliniska data avseende fertilitet saknas för tiotropium. Pre-kliniska studier med tiotropium visade inte några tecken på negativ påverkan på fertiliteten (se avsnitt 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, dimsyn och huvudvärk kan inverka på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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).

Organklass/MedDRA "Preferred Term" Frekvens	Frekvens
<u>Metabolism och nutrition</u>	
Dehydrering	Ingen känd frekvens
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	
Yrsel	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga
Smakförändring	Mindre vanliga
Sömnlöshet	Sällsynta

<u>Ögon</u>	
Dimsyn	Mindre vanliga
Glaukom	Sällsynta
Ökat intraokulärt tryck	Sällsynta
<u>Hjärtat</u>	
Förmaksflimmer	Mindre vanliga
Supraventrikulär takykardi	Sällsynta
Takykardi	Sällsynta
Palpitationer	Sällsynta
<u>Andningsvägar, bröstorg, mediastinum</u>	
Faryngit	Mindre vanliga
Dysfoni	Mindre vanliga
Hosta	Mindre vanliga
Bronkospasm	Sällsynta
Näslödnung	Sällsynta
Laryngit	Sällsynta
Sinuit	Sällsynta
<u>Magtarmkanalen</u>	
Muntorrhet	Vanliga
Gastroesofagal refluxsjukdom	Mindre vanliga
Förstoppning	Mindre vanliga
Oral candidainfektion	Mindre vanliga
Tarmobstruktion inkl. paralytisk ileus	Sällsynta
Gingivit	Sällsynta
Glossit	Sällsynta
Svårigheter att svälja	Sällsynta
Stomatit	Sällsynta
Illamående	Sällsynta
Dental karies	Ingen känd frekvens
<u>Hud och subkutan vävnad, immunsystemet:</u>	
Hudutslag	Mindre vanliga
Urtikaria	Sällsynta
Klåda	Sällsynta
Överkänslighet (inkl. omedelbara reaktioner)	Sällsynta
Angioödem	Sällsynta
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
Hudinfektion, hudulcerationer	Ingen känd frekvens
Torr hy	Ingen känd frekvens
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	
Ledsvullnad	Ingen känd frekvens
<u>Njurar och urinvägar</u>	
Svårighet att tömma urinblåsan	Mindre vanliga
Urinretention	Mindre vanliga
Urinvägsinfektion	Sällsynta

Beskrivning av vissa biverkningar

I kontrollerade kliniska studier var de vanligaste biverkningarna antikolinerga biverkningar som muntorrhet, som förekom hos ca 4 % av patienterna. I de 28 kliniska studierna 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 symtom.

Det förekom dock inga systemiska antikolinerga biverkningar efter en engångsdos av 340 mikrogram tiotropiumbromid via inhalation till friska försökspersoner. Dessutom fann man inga relevanta biverkningar, fransett 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/dygn under 4 veckor, uppträdde inga signifikanta biverkningar.

Akut intoxikation genom oavsiktligt oralt intag av tiotropiumbromid kapslar kan inte förväntas, pga 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 M₁ till M₅. I luftvägarna hämmar tiotropiumbromid kompetitivt och reversibelt M₃-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 M₃-receptorn, som leder till en signifikant längre dissociationshalveringstid än den man sett med ipratropium. 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

Den bronkdilaterande effekten är primärt en lokal effekt i luftvägarna, inte en systemisk effekt. Dissociationen från M₂-receptorn är snabbare än från M₃, vilket i *in vitro* studier åstadkommer (kinetiskt kontrollerad) receptor subtyp-selektivitet för M₃ över M₂. 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 Spiriva (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 12 månader)

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 Spiriva 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 Spiriva den hälsorelaterade livskvaliteten, bestämd som totalpoäng av St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Andelen patienter som behandlades med Spiriva som erhöll en betydelsefull förbättring i SGRQ totalpoäng (dvs > 4 enheter) var 10,9% högre jämfört med placebo (59,1% i Spiriva-gruppen jämfört med 48,2% i placebogruppen (p=0,029)). Medelvärdet 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 pga exacerbationer av KOL, 7,0% i tiotropiumgruppen och 9,5% i placebogruppen ($p=0,056$). Antalet sjukhusinläggningar pga 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 Spiriva 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	Spiriva 18 mikrogram (HandiHaler) N = 3 707	salmeterol 50 mikrogram (inhalations- spray) N = 3 669	Kvot (95% KI)	p-värde
Tid [dagar] till första exacerbation [†]	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	<0,001
Tid till första svåra (kräver sjukhusvård) exacerbation [§]	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	<0,001
Patienter med ≥ 1 exacerbation, n (%) [*]	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	<0,001
Patienter med ≥ 1 svår (kräver sjukhusvård) exacerbation, n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	<0,001

† 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.

§ Tid till händelseanalys gjordes med hjälp av Cox's 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.

* Antal patienter med händelser analyserades med hjälp av Cochran-Mantel-Haenszels test stratifierat per centra (poolad). Kvoten avser riskkvot.

Jämfört med salmeterol ökade Spiriva 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, $p<0,001$). Spiriva 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 randomiserade patienter (3 006 i placebogruppen och 2 987 i Spiriva-gruppen) som behandlades under 4 år bibehölls förbättringen i FEV₁ vid behandling med Spiriva jämfört med placebo, konstant under 4 års behandling. En större andel av patienterna i Spiriva-gruppen fullföljde ≥ 45 månaders behandling än i placebogruppen (63,8% respektive 55,4%, $p<0,001$). Den årliga försämringen av FEV₁ jämfört med placebo var likartad mellan Spiriva och placebo. Under pågående behandling reducerades risken för dödsfall med 16%. Incidensen av dödsfall var 4,79 per 100 patientår i placebogruppen 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 långtidsstudie med aktiv kontroll, med en observationstid på upp till 3 år har genomförts för att jämföra effekt och säkerhet hos Spiriva HandiHaler och Spiriva Respimat (5 694 patienter fick Spiriva HandiHaler; 5 711 patienter fick Spiriva Respimat). De primära effektvariablerna var tid till första KOL-exacerbation, mortalitet oavsett orsak och i en undergrupp (906 patienter) Δ -FEV₁ (före dos).

Tid till första KOL-exacerbation var numeriskt likvärdig under studien med Spiriva HandiHaler och Spiriva Respimat (riskkvot (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,02 med 95 % KI på 0,97 till 1,08). Medianen för antal dagar till första KOL-exacerbation var 719 dagar för Spiriva HandiHaler och 756 dagar för Spiriva Respimat.

Den bronkdilaterande effekten för Spiriva HandiHaler bibehölls under 120 veckor, och var liknande den för Spiriva Respimat. Den genomsnittliga skillnaden av Δ -FEV₁ för Spiriva HandiHaler jämfört med Spiriva Respimat var 0,010 liter (95 % KI -0,018 till 0,038 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 HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,04 med 95% KI på 0,91-1,19).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Spiriva, 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

a) Allmän introduktion

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.

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

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 högrgradigt 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 tiotropium via HandiHaler liknade inhalation av tiotropium via Respimat-inhalatorn.

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-hjärn-barriären 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 (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 glutathion-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. Total clearance var 880 ml/min efter intravenös dosering till unga friska försökspersoner. Intravenöst administrerad tiotropium utsöndras huvudsakligen oförändrat via urinen (74%). 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.

c) 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 kraftigt nedsatt njurfunktion ($CL_{CR} < 50$ ml/min) ledde intravenös administrering av tiotropium till dubblad 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 eliminering (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.

Barn: Se avsnitt 4.2.

d) Farmakokinetiskt / farmakodynamiskt förhållande

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 (vilket kan innehålla små mängder av mjölkproteiner)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Använd inom 9 dagar efter öppnande av blistret. Kassera inhalatorn HandiHaler 12 månader efter första användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC/Aluminium-blister med avdragbar folie som innehåller 10 kapslar.

HandiHaler är ett hjälpmedel för inhalation av en dos Spiriva. HandiHaler är tillverkad av plastmaterialet akrylnitril-butadien-styren (ABS) och rostfritt stål. Kapselkammaren är tillverkad av plastmaterialen metylmetakrylat-akrylnitril-butadien-styren (MABS) eller polykarbonat (PC).

Förpackningsstorlekar:

- Kartong med 30 kapslar (3 blisterkartor)
- Kartong med 60 kapslar (6 blisterkartor)
- Kartong med 90 kapslar (9 blisterkartor)

- Kartong med inhalatorn HandiHaler och 10 kapslar (1 blisterkarta)
- Kartong med inhalatorn HandiHaler och 30 kapslar (3 blisterkartor)
- Sjukhusförpackning: 5 kartonger med vardera 30 kapslar samt inhalatorn HandiHaler
- Sjukhusförpackning: 5 kartonger med vardera 60 kapslar

Inhalatorn HandiHaler finns tillgänglig i kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska 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

18094

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2002-05-03/2016-10-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-04-19