

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tiotropium PharmaS 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 RS01-inhalatorn) är 10 mikrogram tiotropium.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 12,48 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, hård kapsel.

Genomskinliga hårda kapslar innehållande vitt till benvitt inhalationspulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tiotropium 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 via RA01-inhalatorn vid ungefär samma tidpunkt.

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas.

Tiotropiumbromidkapslar är enbart avsedda för inhalation, inte för oralt bruk.

Tiotropiumbromidkapslar får inte sväljas.

Tiotropiumbromidkapslar ska endast inhaleras via RS01-inhalatorn.

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 pediatrik population (under 18 år) för indikationen enligt avsnitt 4.1.

Cystisk fibros

Säkerhet och effekt för Tiotropium PharmaS 18 mikrogram för barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet bör patienten tränas, av läkaren eller annan hälso- och sjukvårdspersonal, i hur RS01-inhalatorn används.

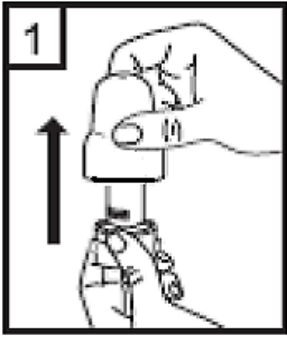
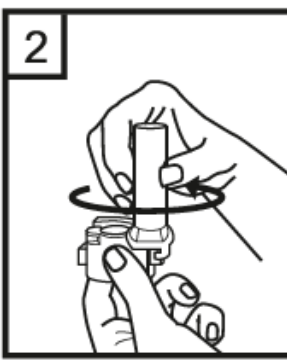
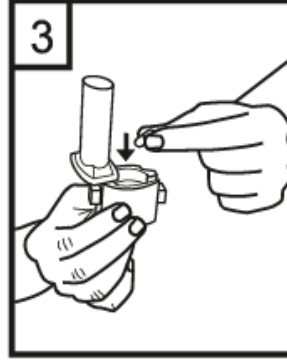
Instruktioner för hantering och användning

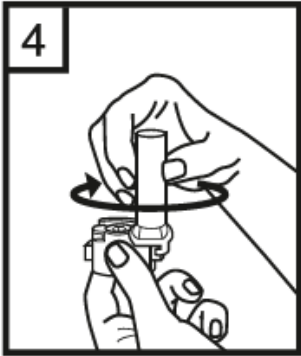
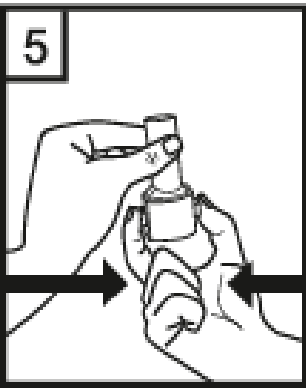
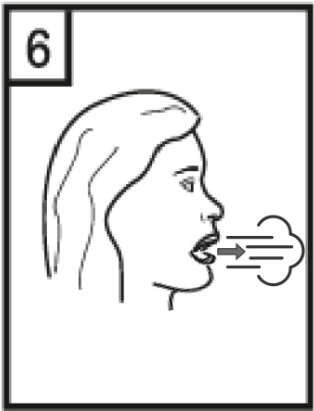
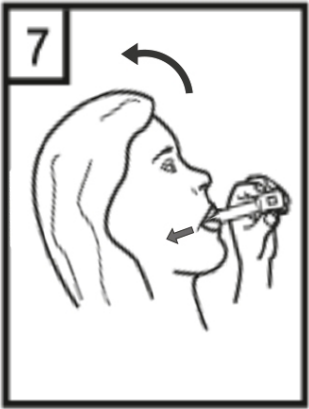
Kom ihåg att noggrant följa din läkares instruktioner för användning av Tiotropium PharmaS. RS01-inhalatorn är speciellt utformad för Tiotropium PharmaS. Du får inte använda den för att ta andra läkemedel.

Du kan använda din RS01-inhalator tills du har använt allt läkemedel som finns i denna förpackning.

Bruksanvisning

Följ din läkares anvisningar. Ta inte mer än den rekommenderade dosen.

	1. Ta bort locket från munstycket.
	2. Håll fast apparatens bas och vrid munstycket i pilens riktning, som anges på apparaten, för att öppna det.
	3. Se till att dina fingrar är helt torra. Ta ut en kapsel ur förpackningen och placera den horisontellt i kapselutrymmet i apparatens botten. Det är viktigt att bara ta ut kapseln ur förpackningen precis före användning. VIKTIGT: Placera inte kapseln i munstycket!

	4. Stäng den genom att vrida munstycket bakåt tills du hör ett "klick".
	5. Så här löser du ut pulvret från kapseln: • Håll apparaten upprätt med munstycket pekande uppåt. • Stick håll på kapseln genom att trycka på knapparna på sidan samtidigt och endast en gång. VIKTIGT: Kapseln kan sönderfalla i detta skede och små bitar av kapseln kan komma in i munnen eller halsen vid inandning. Det är dock helt ofarligt eftersom kapseln är ätbar.
	6. Andas ut helt. VIKTIGT: Undvik att andas in i munstycket.
	7. Så här inhalerar du pulvret i luftvägarna: • Placera munstycket i munnen och luta huvudet lätt bakåt. • Ta ett hårt tag i munstycket med läpparna. • Andas in genom RS01-inhalatorn genom att ta ett långt, långsamt och så djupt andetag som möjligt. • Håll andan så länge som möjligt och ta ut RS01-inhalatorn ur munnen. Andas ut genom näsan. VIKTIGT: Du bör höra ett surrande ljud i området ovanför kapselkammaren.

	Om du inte hör ljudet, öppna kapselkammaren och kontrollera om kapseln har fastnat. Upprepa sedan steg 6 och 7. Tryck INTE på knapparna igen för att lossa kapseln.
8. Öppna kapselutrymmet och kontrollera om det finns något pulver kvar. Om ja, upprepa steg 6, 7 och 8.	
9. Ta ut och kassera den tomma kapseln efter användning. Följ samma instruktioner som din läkare rekommenderat för alla andra kapslar.	
10. Torka av munstycket och kapselutrymmet med en TORR, ren trasa för att ta bort eventuella dammrester. En ren, mjuk borste kan också användas för detta ändamål.	
Använd INTE vatten för att rengöra apparaten.	
Stäng därefter först munstycket och sätt tillbaka locket.	

Skölj alltid munnen, gurgla med vatten och spotta ut resterna efter att du har använt din RS01-inhalator. Detta kan hjälpa till att förhindra att du utvecklar svampinfektioner (moniliasis) i munnen.

Rengöring:

Torka av munstycket och kapselkammaren med en torr, ren trasa för att ta bort eventuella dammrester. En ren, mjuk borste kan också användas för detta ändamål. Använd inte vatten för att rengöra apparaten.

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 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 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).

Tiotropium PharmaS kapslar innehåller 12,48 mg laktosmonohydrat. Denna mängd orsakar normalt inte problem hos laktosintoleranta patienter. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Hjälpmidlet laktosmonohydrat kan innehålla små mängder mjölkproteiner 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 betaagonister (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. Djurstudier visar inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet vid kliniskt relevanta doser (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör Tiotropium PharmaS helst inte användas under graviditet.

Amning

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

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 Tiotropium PharmaS.

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
<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

Organklass/MedDRA "Preferred Term"	Frekvens
Takykardi	Sällsynta
Palpitationer	Sällsynta
<u>Andningsvägar, bröstorg, mediastinum</u>	
Faryngit	Mindre vanliga
Dysfoni	Mindre vanliga
Hosta	Mindre vanliga
Bronkospasm	Sällsynta
Näsblödning	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
Angiödem	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 via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, Webbplats: 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 intoxication 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 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 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 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 tiotropiumbromid 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 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 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 N = 3 707	Salmeterol 50 mikrogram inhalationsspray 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	1277 (34,4)	1414 (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's proportionella riskmodell med centra (poolade) och behandling som kovariater. 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.

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 placebogruppen 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 placebogruppen (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 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, 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; 5711 patienter fick tiotropiumbromid inhalationsvätska, inhalator). De primära effektvariablerna var tid till första KOL-exacerbation, mortalitet oavsett orsak och i en undergrupp (906 patienter) dal-FEV1 (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-FEV1 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 läkemedelmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tiotropium PharmaS, 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 uppvisades en biotillgänglighet av 19,5 %, vilket tyder på att den fraktion som når lungorna är högradigt 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 flerkompartmentkinetik. Dalvärdeskoncentrationen vid steady state var 1,71 pg/ml. Systemisk exponering för tiotropium efter inhalation av tiotropium inhalationspulver via pulverinhalatorn 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 (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 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 KOLpatienter. Total clearance 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 upprepade inhalationer 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.

Kännetecken hos patienter

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 AUC₀₋₆, ss eller C_{max}, ss.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Efter daglig inhalation av tiotropium till steady state hos KOLpatienter, gav lätt nedsättning av njurfunktionen (CLCR 50-80 ml/min) en något högre AUC₀₋₆, ss (mellan 1,8-30 % högre) och C_{max}, ss-värden som var jämförbara med patienter med normal njurfunktion (CLCR >80 ml/min).

Hos KOL-patienter med måttlig till svår njurinsufficiens (CLCR <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 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.

Barn: Se avsnitt 4.2.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)
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

Kapselns innehåll:
Laktosmonohydrat

Kapselhölje:
Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter första öppnandet av burken, använd inom de närmaste 30 dagarna.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Får ej frysas.

HDPE-burken måste stängas omedelbart efter att en kapsel tagits ut.

RS01-inhalatorn har en livslängd på 90 dagar; den måste bytas ut efter 90 dagars användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med PP/HDPE/LDPE-skruvlock; locket innehåller kiselgel som torkmedel.

RS01-inhalatorn består av akrylnitril-butadien-styren (ABS), rostfritt stål AISI 302 och metylmetakrylat-akrylnitril-butadien-styren (MABS).

RS01-inhalatorn är en endos-inhalator, tillverkad av plast och rostfritt stål, med en kropp, färgat lock och färgade tryckknappar.

Förpackningsstorlekar och medföljande anordningar:

- Kartong innehållande en burk med 30 kapslar och en RS01-inhalator.
- Kartong innehållande två burkar med 60 (2×30) kapslar och en RS01-inhalator.
- Kartong innehållande tre burkar med 90 (3×30) kapslar och en RS01-inhalator.

RS01-inhalatorn är förpackad/tillgänglig i varje kartong.

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

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10000 Zagreb
Kroatien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 68411

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-01-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-21