

 5. marts 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Braltus, inhalationspulver, hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

29504

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Braltus

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 16 mikrogram tiotropiumbromid svarende til 13 mikrogram tiotropium.

Den leverede dosis (den dosis, som kommer ud af mundstykket på Zonda-inhalatoren) er 10 mikrogram tiotropium pr. kapsel.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

 Hver kapsel indeholder 18 milligram lactosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationspulver, hårde kapsler.

 Farveløse og transparente hårde kapsler, størrelse 3, indeholdende hvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Braltus er indiceret som en bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling til lindring af symptomer hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Braltus er indiceret til voksne patienter.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering:

 Administrationsvej: Til inhalation.

 *Anbefalet dosis*

Voksne over 18 år:

Inhalation af indholdet af **1** kapsel en gang dagligt med Zonda-inhalatoren.

Inhalationen bør foretages på samme tidspunkt hver dag.

Den anbefalede dosis bør ikke overskrides.

Den leverede dosis af en enkelt kapsel (10 mikrogram) er tilstrækkelig og er standarddosis for behandling med Braltus.

Braltus-kapsler er kun til inhalation; kapslerne må ikke sluges.

Braltus-kapsler må kun inhaleres ved hjælp af Zonda-inhalatoren.

*Særlige populationer:*

Ældre patienter kan anvende tiotropiumbromid i den anbefalede dosis.

Patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance >50 ml/min) kan anvende tiotropiumbromid i den anbefalede dosis. For patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min.) se pkt. 4.4 og 5.2.

 Patienter med nedsat leverfunktion kan anvende tiotropiumbromid i den anbefalede dosis (se pkt. 5.2).

 *Pædiatrisk population*

 Braltus bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Sikkerhed og virkning er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

 Det er ikke relevant at bruge tiotropiumbromid til behandling af KOL hos den pædiatriske population.

 Sikkerhed og virkning af tiotropiumbromid til behandling af cystisk fibrose hos børn og unge under 18 år er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Instruktioner vedrørende håndtering og brug

For at sikre korrekt administration af lægemidlet skal patienten instrueres i korrekt brug af inhalatoren enten af lægen eller af sundhedspersonalet.

Zonda-inhalatoren er specielt designet til inhalation af Braltus-kapsler. Patienten må ikke bruge inhalatoren til andre lægemidler. Braltus-kapsler må kun inhaleres ved hjælp af Zonda-inhalatoren. Patienten må ikke anvende andre inhalatorer til inhalation af Braltus-kapsler. Patienten skal informeres om, at anvisningerne for brug i indlægssedlen skal følges nøje. Patienten skal også gøres opmærksom på, at der på indersiden af kartonens låg er vist, hvordan kapslen korrekt sættes i inhalatoren. **For at undgå risiko for blokerede luftveje ved inhalation skal patienten oplyses om, at han/hun ALDRIG må sætte en kapsel direkte ned i mundstykket.**

Zonda-inhalatoren bør kun anvendes sammen med beholderen med de ordinerede kapsler. Lægemiddelpakningen kan enten være én pakning med beholder og inhalator eller en sampakning, hvor en separat beholderpakning og en separat pakning med en inhalator er buntet sammen. Brug ikke inhalatoren til andre beholdere med kapsler. Smid Zonda-inhalatoren ud, efter den er brugt 30 gange (eller efter den er brugt 15 gange, hvis den udleveres sammen med en 15 stk.-pakning).

|  |  |
| --- | --- |
|  | 1. Beskyttelseslåg
2. Mundstykke
3. Basisdel
4. Tryknap til perforering af kapslen
5. Kapselkammer
 |
|  | 1. Skub beskyttelseslåget opad. |
|  | 2. Hold godt fast på inhalatorens basisdel, og åbn mundstykket ved at skubbe det opad i pilens retning, så det åbnes. |
|  | 3. Tag en Braltus-kapsel ud af beholderen lige inden brug, og luk beholderen igen. Læg en kapsel i kapsel i kammeret i midten af inhalatorens basisdel. Du må **ikke** opbevare en kapsel i Zonda-inhalatoren. |
|  | 4. **Sæt ALDRIG en kapsel direkte ned i mundstykket, da dette kan skabe en risiko for blokerede luftveje ved inhalation.** |
| cid:image015.png@01D09496.BA8E7D50 | 5. Luk mundstykket ned, indtil du hører et klik. Beskyttelseslåget skal forblive åbent. |
|  | 6. Hold inhalatoren med mundstykket opad, og tryk perforeringsknappen helt ind én gang. Slip knappen igen. Dette laver huller i kapslen, og medicinen kan nu frigives, når patienten inhalerer. |
|  | 7. Pust helt ud. Det er vigtigt, at dette ikke gøres gennem mundstykket. Undgå altid at puste ind i mundstykket. |
|  | 8. Placer mundstykket i munden, og hold hovedet opret. Slut læberne tæt rundt om mundstykket, og træk vejret dybt og langsomt, så du kan høre eller føle, at kapslen vibrerer inde i kammeret i inhalatorens basisdel. Hold vejret så længe som muligt, mens du tager Zonda-inhalatoren væk fra munden. Træk vejret normalt. Gentag trin 7 og 8 for at sikre at kapslen er helt tom. |
| 9 | 9. Efter brug åbnes mundstykket igen, og den tomme kapsel rystes ud. Luk mundstykket og beskyttelseslåget, før du lægger Zonda-inhalatoren væk. |

Braltus-kapsler indeholder kun en lille mængde pulver. Kapslen er således kun delvist fyldt.

Hvis det skønnes nødvendigt, kan patienten efter brug tørre mundstykket af Zonda-inhalatoren med et tør klud eller et lommetørklæde.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof tiotropiumbromid, atropin eller dets derivater, f.eks. ipratropium eller oxitropium, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, herunder lactosemonohydrat, der indeholder mælkeprotein.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tiotropiumbromid, som bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling en gang dagligt, bør ikke anvendes som initial behandling ved akutte episoder med bronkospasmer, dvs. som akut behandling.

Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme straks efter administration af tiotropiumbromid inhalationspulver.

På grund af tiotropiumbromids antikolinerge virkning skal tiotropiumbromid anvendes med forsigtighed til patienter med snævervinklet glaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsobstruktion (se pkt. 4.8).

Som med andre inhalationsbehandlinger kan paradoks bronkospasme forekomme efter inhalation med øget hvæsende vejrtrækning og åndenød som resultat. Paradoks bronkospasme reagerer på en hurtigvirkende bronkodilator og bør behandles med det samme. Braltus bør seponeres med det samme, patienten vurderes og alternativ behandling igangsættes, hvis nødvendigt.

Tiotropium bør anvendes med forsigtighed til patienter med nyligt myokardieinfarkt (for < 6 måneder siden), enhver ustabil eller livstruende hjertearytmi eller hjertearytmi, der krævede intervention eller en ændret medicinsk behandling inden for det sidste år, hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt (NYHA klasse III eller IV) inden for det sidste år. Disse tilstande kan blive påvirket af den antikolinerge virkningsmekanisme, og sådanne patienter blev ekskluderet fra de kliniske studier.

Da plasmakoncentrationen stiger hos patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤50 ml/min), bør tiotropiumbromid kun anvendes, hvis fordelene opvejer den potentielle risiko. Der er ingen erfaring med langtidsbehandling af patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Patienter skal være opmærksomme på at undgå at få lægemiddelpulveret i øjnene. De skal informeres om, at pulver i øjnene kan udløse eller forværre snævervinklet glaukom, øjensmerter eller ubehag, midlertidig sløring af synet, lysende ringe eller farvede områder sammen med røde øjne på grund af opsvulmning af de konjunktivale kar og cornea ødem.

Hvis der forekommer en kombination af disse øjensymptomer, skal patienten stoppe behandlingen med tiotropiumbromid og omgående konsultere en øjenlæge.

Mundtørhed, som kan forekomme ved behandling med antikolinergika, kan i det lange løb føre til karies.

 Tiotropiumbromid bør ikke anvendes hyppigere end én gang dagligt (se pkt. 4.9).

 Hver kapsel indeholder 18 mg lactosemonohydrat. Patienter med arvelige problemer med galactose-intolerans, Lapp lactasemangel eller glucose-galactose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel. Hjælpestoffet lactose kan indeholde spor af mælkeprotein, hvilket kan forårsage reaktioner hos patienter med alvorlig overfølsomhed eller allergi over for mælkeprotein.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Selvom der ikke er udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier, har tiotropiumbromid inhalationspulver været anvendt samtidig med andre lægemidler, uden der er set klinisk evidens på interaktioner. Disse lægemidler omfatter sympatomimetiske bronkodilatatorer, metylxantiner, orale og inhalerede steroider, som hyppigt anvendes i behandlingen af KOL.

Brug af langtidsvirkende β2-agonister (LABA) eller inhalerede kortikosteorider (ICS) påvirker ikke eksponeringen for tiotropium.

 Samtidig brug af tiotropiumbromid og andre antikolinerge lægemidler er ikke undersøgt og kan derfor ikke anbefales.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet:

Der forefindes ikke kliniske data på fertilitet for tiotropium. Et præklinisk studie med tiotropium viste ikke fertilitetsbivirkninger (se pkt. 5.3).

Graviditet:

Der foreligger en meget begrænset mængde data vedrørende brug af tiotropium til gravide kvinder. Dyrestudier tyder ikke på nogen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet ved brug af klinisk relevante doser (se pkt. 5.3). Som en forsigtighedsregel skal man helst undgå brug af Braltus under graviditet.

Amning:

Det vides ikke, om tiotropiumbromid udskilles i human modermælk. Selvom dyrestudier hos gnavere har vist, at kun små mængder af tiotropium udskilles i modermælk, anbefales brug af tiotropiumbromid ikke under amning. Tiotropiumbromid er et langtidsvirkende stof. En beslutning om enten at fortsætte/stoppe amningen eller fortsætte/stoppe behandlingen med Braltus bør foretages med overvejelse om barnets udbytte af amningen og kvindens udbytte af behandlingen med Braltus.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Forekomst af svimmelhed, sløret syn eller hovedpine kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Mange af de anførte bivirkninger kan henføres til tiotropiumbromids antikolinerge egenskaber.

Hyppigheder for bivirkninger i nedenstående tabel er baseret på ukorrigeret incidensrate af bivirkninger (dvs. hændelser tilskrevet tiotropium) hos tiotropiumgruppen (9.647 patienter) i 28 poolede placebokontrollerede kliniske undersøgelser med behandlingsvarighed fra fire uger til 4 år.

Hyppigheden er defineret ud fra følgende konvention:

Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse og foretrukken term iht. MedDRA** | **Hyppighed** |
| --- | --- |
|  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |
| Dehydrering | Ikke kendt  |
| **Nervesystemet** |  |
| Svimmelhed | Ikke almindelig |
| Hovedpine | Ikke almindelig |
| Smagsforstyrrelser | Ikke almindelig |
| Søvnløshed | Sjælden |
|  |  |
| **Øjne** |  |
| Sløret syn | Ikke almindelig |
| Glaukom | Sjælden |
| Øget intraokulært tryk | Sjælden |
|  |  |
| **Hjerte** |  |
| Atrieflimren | Ikke almindelig |
| Supraventrikulær takykardi | Sjælden |
| Takykardi | Sjælden |
| Palpitationer | Sjælden |
|  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |
| Faryngitis  | Ikke almindelig |
| Dysfoni | Ikke almindelig |
| Hoste | Ikke almindelig |
| Bronkospasme | Sjælden |
| Epistaksis | Sjælden |
| Laryngitis | Sjælden |
| Sinuitis | Sjælden |
|  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |
| Mundtørhed | Almindelig |
| Gastroesophageal reflux | Ikke almindelig |
| Obstipation | Ikke almindelig |
| Oropharyngeal candidiasis | Ikke almindelig |
| Tarmobstruktion inkl. paralytisk ileus | Sjælden |
| Gingivitis | Sjælden |
| Glossitis | Sjælden |
| Dysfagi | Sjælden |
| Stomatitis | Sjælden |
| Kvalme | Sjælden |
| Caries | Ikke kendt |
|  |  |
| **Hud og subkutane væv****Immunsystemet** |  |
| Udslæt | Ikke almindelig |
| Urticaria | Sjælden |
| Pruritus | Sjælden |
| Overfølsomhedsreaktioner (inkl. akutte reaktioner) | Sjælden |
| Angioødem | Sjælden |
| Anafylaktisk reaktion | Ikke kendt |
| Hud infektion, hudsår | Ikke kendt |
| Tør hud | Ikke kendt |
|  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |
| Hævede led | Ikke kendt |
|  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |
| Dysuri | Ikke almindelig  |
| Urinretention | Ikke almindelig  |
| Urinvejsinfektion | Sjælden |

Allergiske reaktioner

Hjælpestoffet lactose kan indeholde spor af mælkeprotein, hvilket kan forårsage reaktioner hos patienter med alvorlig overfølsomhed eller allergi over for mælkeprotein.

Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner, bør behandling med tiotropiumbromid seponeres med det samme, og patienten skal håndteres på sædvanlig vis.

Paradoks bronkospasme

Som med andre inhalationsbehandlinger kan paradoks bronkospasme forekomme efter inhalation med øget hvæsende vejrtrækning og åndenød som resultat. Paradoks bronkospasme reagerer på en hurtigvirkende bronkodilator og bør behandles med det samme. Braltus bør seponeres med det samme, patienten vurderes og alternativ behandling igangsættes, hvis nødvendigt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I kontrollerede kliniske studier var de hyppigst observerede bivirkninger antikolinerge bivirkninger, f.eks. mundtørhed, som forekom hos ca. 4 % af patienterne.

I 28 kliniske studier medførte mundtørhed, at 18 ud af 9.647 tiotropiumbehandlede patienter (0,2 %) afbrød behandlingen.

Alvorlige bivirkninger, som egentlig er antikolinerge virkninger, omfatter glaucom, obstipation og obstruktion af tarmene, herunder paralytisk ileus samt urinretention.

Andre særlige populationer

Forekomsten af antikolinerge bivirkninger kan øges med stigende alder.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Høje doser tiotropiumbromid kan medføre antikolinerge virkninger og symptomer.

Hos raske, frivillige forsøgspersoner sås dog ingen systemiske antikolinerge bivirkninger efter en enkelt inhaleret dosis på op til 340 mikrogram tiotropiumbromid. Der sås heller ingen relevante bivirkninger ud over mundtørhed efter 7 dage med en dosering på op til 170 mikrogram tiotropiumbromid hos frivillige raske forsøgspersoner. I et multidosis­studier med KOL-patienter med en maksimal daglig dosis på 43 mikrogram tiotropiumbromid givet i 4 uger sås ingen signifikante bivirkninger.

 På grund af lav oral biotilgængelighed er akut forgiftning usandsynlig ved utilsigtet oral indtagelse af tiotropiumbromid-kapsler.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC kode: R 03 BB 04. Andre lægemiddelstoffer til obstruktive luftvejssygdomme, inhalationsmidler, antikolinergika.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Tiotropiumbromid er en langtidsvirkende, specifik muscarin-receptorantagonist, i klinikken ofte benævnt som et antikolinergikum. Ved at binde sig til de muskarine receptorer i brokiernes glatte muskulatur hæmmes den kolinerge (bronkokonstriktive) effekt af acetylkolin frigivet fra de parasympatiske nerveender. Det har sammenlignelig affinitet over for undertyperne M1-M5. I luftvejene binder tiotropiumbromid sig kompetitivt og reversibelt til M3-receptorerne, hvilket resulterer i en relaksation af den glatte bronkiemuskulatur. Virkningen er dosisafhængig og varer mere end 24 timer. Tiotropiums lange virkningstid skyldes formodentlig, at dissociationen fra M3-receptorerne er meget langsom med en væsentlig længere dissociationshalveringstid end ipratropiums. Som et N-kvaternært antikolinergikum er tiotropiumbromid topikalt (bronko-) selektivt, når det gives ved inhalation og viser et acceptabelt, terapeutisk interval, før systemisk antikolinerg virkning kan forekomme.

Farmakodynamisk virkning

Bronkodilatationen er primært en lokal virkning (på luftvejene) snarere end en systemisk virkning. Dissociation fra M2-receptorer er hurtigere end fra M3-receptorer, som i funktionelle *in vitro*-studier (med kinetisk kontrol) udviste en receptor-undertype-selektivitet for M3, der var større end for M2. Den høje potens og meget langsomme receptor-dissociation korrelerer klinisk med en signifikant og langtidsvirkende bronkodilatation hos patienter med KOL.

*Kardiologisk elektrofysiologi*

Elektrofysiologi: tiotropium 18 mikrogram og 54 mikrogram (dvs. 3 gange terapeutisk dosis) i 12 dage forlængede ikke signifikant QT-intervallet målt ved EKG i et studie med 53 raske frivillige forsøgspersoner.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske udviklingsprogram omfattede fire 1-årsstudie og to 6-måneders randomiserede, dobbeltblinde studier med 2.663 patienter (1.308 fik tiotropiumbromid). Det 1-årige program bestod af to placebokontrollerede studier og to studier med en aktiv kontrolgruppe (ipratropium). De to 6-måneders studier var både salmeterol- og placebokontrollerede. Alle studierne omfattede lungefunktionsmåling og helbreds­evalueringer baseret på dyspnø, eksacerbationer og helbredsrelateret livskvalitet.

*Lungefunktion*

Tiotropiumbromid givet én gang dagligt medførte signifikant forbedring af lungefunktion (forceret eksspiratorisk volumen i første sekund, FEV1, og forceret vitalkapacitet FVC) inden for 30 minutter efter den første dosis, som varede i 24 timer. Farmakodynamisk steady state nås i løbet af 1 uge, hvor den højeste grad af bronkodilatation ses fra tredjedagen. Tiotropiumbromid forbedrede morgen- og aften-PEFR (peak expiratory flow rate) signifikant målt ved patientens daglige noteringer. Tiotropiumbromids bronkodilaterende virkning opretholdes i hele perioden på 1 år uden tegn på toleranceudvikling.

Et randomiseret, placebokontrolleret klinisk studie med 105 KOL-patienter viste, at bronkodilatation blev opretholdt i hele doseringsintervallet på 24 timer sammenlignet med placebo, uanset om lægemidlet blev givet om morgenen eller om aftenen.

Kliniske studier (op til 12 måneder)

 *Dyspnø, fysisk udholdenhed*

Dyspnø blev signifikant forbedret med tiotropiumbromid (vurderet vha. Transition Dyspnoea Index). Denne forbedring blev opretholdt i hele behandlingsperioden.

Effekten af forbedringen på dyspnø i relation til udholdenhed ved fysisk anstrengelse blev undersøgt i to randomiserede dobbelt-blinde placebokontrollerede studier af 433 patienter med moderat til svær KOL. I disse studier forbedrede 6 ugers behandling med tiotropiumbromid signifikant udholdenhedstiden begrænset af symptomer målt ved cykelergometri på 75 % af maksimal arbejdskapacitet. Forbedringen var på hhv. 19,7 % (studie A) og 28,3 % (studie B) sammenlignet med placebo.

 *Helbredsrelateret livskvalitet*

 Tiotropiumbromid forbedrede den helbredsrelaterede livskvalitet, bedømt ved total score i *St. George’s Respiratory Questionaire* (SGRQ) i et randomiseret, dobbeltblindt placebokontrolleret studie over 9 måneder med 492 patienter. Andelen af patienter, der opnåede en betydelig forbedring i SGRQ total score (dvs. mere end 4 enheder), var 10,9 % højere hos patienter behandlet med tiotropium sammenlignet med placebo (59,1 % i tiotropiumbromidgruppen mod 48,2 % i placebogruppen (p=0,029)). Den gennemsnitlige forskel mellem grupperne var 4,19 enheder (p=0,001; konfidensinterval: 1,69-6,68). Forbedringen i SGRQ subdomæne scoren var 8,19 enheder for ”symptomer”, 3,91 enheder for ”aktivitet” og 3,61 enheder for ”indvirkning på daglige aktiviteter (impact)” - alle statistisk signifikante forbedringer.

*KOL-eksacerbationer*

I et randomiseret dobbelt-blindt, placebokontrolleret studie med 1.829 patienter med moderat til meget svær KOL reducerede tiotropiumbromid statistisk signifikant den andel af patienter, der fik KOL-eksacerbationer (32,2 % til 27,8 %) og statistisk signifikant antallet af eksacerbationer med 19 % (1,05 til 0,85 hændelser pr. patient-år). Derudover blev 7,0 % af patienterne i tiotropiumbromidgruppen og 9,5 % af patienterne i placebogruppen indlagt på grund af en KOL-eksacerbation (p=0,056). Antallet af indlæggelser på grund af KOL blev reduceret med 30 % (0,25 til 0,18 hændelser pr. patient-år).

Et 1-årigt randomiseret, dobbelt-blind, dobbelt-dummy, parallel-gruppe-studie med 7.376 KOL-patienter og forekomst af eksacerbationer i det foregående år sammenlignede virkningen på forekomst af moderate og svære eksacerbationer af behandling med 18 mikrogram tiotropium én gang dagligt i forhold til behandling med 50 mikrogram salmeterol HFA inhalationsspray 2 gange dagligt.

Tabel 1: Sammendrag af eksacerbationsendepunkter

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkter** | **Tiotropium18 mikrogram inhalationspulver4** **N = 3.707** | **Salmeterol50 mikrogram (HFA pMDI)** **N = 3.669** | **Ratio (95 % CI)** | **p-værdi** |
| Tid [dage] til første eksacerbation1 | 187 | 145 | 0,83(0,77 – 0,90) | <0,001 |
| Tid til første alvorlige eksacerbation2 | - | - | 0,72(0,61 – 0,85) | <0,001 |
| Patienter med ≥1 eksacerbation, n (%)3 | 1.277 (34,4) | 1.414 (38,5) | 0,90(0,85 – 0,95) | <0,001 |
| Patienter med ≥1 alvorlige (hospitaliseret) eksacerbation, n (%)3 | 262 (7,1) | 336 (9,2) | 0,77(0,66 – 0,89) | <0,001 |

1Tiden [dage] refererer til 1. kvartil af patienter. Tiden til eventanalyse blev foretaget ved hjælp af Cox’ proportionelrisikoregressionsmodel med (poolede) behandlingscentre og behandling som kovariate; ratio refererer til hazard ratio.

2 Tiden til eventanalyse blev foretaget ved hjælp af Cox’ proportionel risiko regressions model med (poolede) behandlingscentre og behandling som kovariat; ratio refererer til hazard ratio. Tiden [dage] til 1. kvartil af patienter kan ikke beregnes, da andelen af patienter med alvorlige eksacerbationer er for lille.

3 Antallet af patienter, som oplevede et event, blev analyseret ved anvendelse Cochran-Mantel-Haenszel-test stratificeret ved hjælp af poolede behandlingscentre; ratio henviser til ratio mellem fordele og ulemper.

4 Tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver afgiver 10 mikrogram tiotropium.

Sammenlignet med salmeterol øgede tiotropiumbromid tiden til den første eksacerbation (187 dage vs. 145 dage), med 17 % reduktion af risiko (hazard ratio, 0,83; 95 % konfidensinterval [CI], fra 0,77 til 0,90; P<0,001). Tiotropiumbromid øgede også tiden til den første alvorlige(hospitalisering) eksacerbation (hazard ratio, 0,72; 95 % CI, 0,61 til 0,85, P<0,001).

Kliniske langtidsstudier (over 1 år, op til 4 år)

I et 4-årigt randomiseret, dobbelt-blindt, placebokontrolleret klinisk studie med 5.993 randomiserede patienter (3.006 i placebogruppen og 2.987 i tiotropiumbromidgruppen) forblev forbedringen af FEV1 i tiotropiumbromidgruppen konstant i alle 4 år. Flere patienter i tiotropiumbromidgruppen i forhold til placebogruppen (63,8 % *vs*. 55,4 %, p<0,001) gennemførte ≥ 45 måneders behandling. Det årlige fald i FEV1 var sammenligneligt i de to behandlingsgrupper. I behandlingsperioden sås en reduktion på 16 % i risikoen for død. Incidensen for død var 4,79 pr. 100 patient-år i placebogruppen mod 4,10 pr 100 patient-år i tiotropiumgruppen (hazard ratio ((tiotropium/placebo) = 0,84; 95 % CI = 0,73 til 0,97). Behandling med tiotropium reducerede risikoen for respirationssvigt (registreret som rapporterede bivirkninger) med 19 % (2,09 *vs*. 1,68 tilfælde per 100 patient-år, relativ risiko (tiotropium/placebo) = 0,81 95 % CI = 0,65 til 0,999).

*Aktivt-kontrolleret studie med tiotropium*

Der er udført et stort, randomiseret, dobbeltblindet og aktivt-kontrolleret langtidsstudie med en observationsperiode på op til 3 år for at sammenligne virkningen og sikkerheden af tiotropiumbromid inhalationspulver og tiotropiumbromid inhalationsvæske (5.694 patienter fik tiotropiumbromid inhalationspulver og 5.711 patienter fik tiotropiumbromid inhalationsvæske). De primære endepunkter var tid til første KOL-eksacerbation og tid til mortalitet af alle årsager, og i et delstudie (906 patienter) dal FEV1 (før dosis).

Tid til første KOL-eksacerbation var numerisk af samme størrelsesorden i studiet med tiotropiumbromid inhalationspulver og tiotropiumbromid inhalationsvæske (hazard ratio (tiotropiumbromid inhalationspulver/tiotropiumbromid inhalationsvæske) 1,02 med et 95 % CI = 0,97 til 1,08). Det mediane antal dage til den første KOL-eksacerbation var 719 dage for tiotropiumbromid inhalationspulver og 756 dage for tiotropiumbromid inhalationsvæske.

Den bronkodilaterende virkning af tiotropiumbromid inhalationspulver blev opretholdt over 120 uger og var af samme størrelsesorden som for tiotropiumbromid inhalations­væske. Den gennemsnitlige forskel i dal FEV1 for tiotropiumbromid inhalationspulver versus tiotropiumbromid inhalationsvæske var 0,010 liter (95 % CI = ‑0,018 til 0,038 liter).

I postmarketingstudiet, der sammenlignede tiotropiumbromid inhalationsvæske og tiotropiumbromid inhalationspulver, var mortalitet af alle årsager (herunder opfølgning på vitalstatus) af samme størrelsesorden i studiet med tiotropiumbromid inhalationspulver og tiotropiumbromid inhalationsvæske (hazard ratio (tiotropiumbromid inhalationspulver / tiotropiumbromid inhalationsvæske) 1,04 med et 95 % CI = 0,91 til 1,19).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tiotropiumbromid givet til børn og teenagere ved KOL og cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for information om anvendelse til pædiatrisk population).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Tiotropiumbromid er en ikke-chiral kvaternær ammoniumforbindelse, som har en lav opløselighed i vand. Tiotropiumbromid administreres ved pulverinhalation. Ved inhalation ses generelt, at det meste af den afgivne dosis kommer ned i mave-tarm-kanalen, og at en mindre mængde når lungerne, som er målorganet. Mange af de nedenfor anførte farmakokinetiske data blev opnået ved indgift af højere doser end anbefalet til behandling.

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed på 19,5 % efter pulverinhalation hos unge, raske frivillige forsøgspersoner antyder, at den del, der når lungerne, har en høj biotilgængelighed. Orale opløsninger af tiotropium har en absolut biotilgængelighed på 2-3 %.

Maksimale tiotropium-plasmakoncentrationer blev set 5-7 minutter efter inhalationen.

Ved steady state var peak-plasmaniveauet for tiotropium hos KOL-patienter 12,9 pg/ml, og det faldt hurtigt i et multi-compartment forløb. Steady state trough-plasmakoncentrationer var 1,71 pg/ml. Den systemiske eksponering efter inhalation af tiotropiumbromid inhalationspulver var af samme størrelsesorden som for tiotropium inhalationsvæske.

Fordeling

Tiotropium har en plasmaproteinbinding på 72 % og distributionsvolumen er 32 l/kg. Koncentrationen i lungerne kendes ikke, men administrationsmåden tyder på væsentligt højere koncentrationer i lungerne. Studier af rotter har vist, at tiotropiumbromid ikke passerer blod/hjerne-barrieren i nogen relevant grad.

Biotransformation

Graden af biotransformation er lille. Dette er vist ved, at 74 % af en intravenøst administreret dosis til unge, raske, frivillige forsøgspersoner udskilles uomdannet med urinen. Esteren tiotropiumbromid spaltes ikke-enzymatisk til alkohol (N-metylskopin) og syre (dithienylglykolsyre), som ikke er aktive på muscarinerge receptorer. *In vitro*-eksperimenter med humane levermikrosomer og humane hepatocytter tyder på, at noget af lægemidlet (<20 % af dosis efter intravenøs indgift) metaboliseres via cytokrom P450-(CYP)-afhængig oxidering og efterfølgende glutation-konjugation til en række fase II-metabolitter.

*In vitro*-studier med levermikrosomer viser, at den enzymatiske nedbrydning kan hæmmes af CYP 2D6- (og 3A4)-inhibitorer, quinidin, ketoconazol og gestoden. CYP 2D6 og 3A4 er således involveret i den metaboliske nedbrydning, og derved ansvarlig for udskillelsen af en mindre del af dosis. Tiotropiumbromid, endda i doser over terapeutiske koncentrationer, hæmmer ikke CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i humane levermikrosomer.

Elimination

Hos KOL-patienter varierer den effektive halveringstid for tiotropium fra 27 til 45 timer. Total clearance er 880 ml/min efter en intravenøs dosis givet til unge, raske frivillige. Intravenøst administreret tiotropium udskilles hovedsageligt uændret i urinen (74 %). Efter inhalation af pulver indtil steady state er urinudskillelsen hos KOL-patienter 7 % (1,3 µg) af det uomdannede lægemiddel i løbet af 24 timer, og resten, hovedsageligt ikke-absorberet lægemiddel, udskilles med fæces. Den renale clearance af tiotropium overstiger kreatininclearance, hvilket tyder på sekretion via nyrerne. Hos KOL-patienter, efter langvarig administration af 1 daglig inhalation, blev farmakokinetisk steady state opnået på dag 7 uden senere akkumulation.

Linearitet/non-linearitet

Tiotropium har lineær farmakokinetik i det terapeutiske interval uafhængigt af formuleringen.

Særlige patientpopulationer

*Ældre patienter*

Som for alle lægemidler, der hovedsageligt udskilles renalt, sker der ved stigende alder et fald i den renale clearance af tiotropium (365 ml/min hos KOL-patienter < 65 år til 271 ml/min hos KOL-patienter ≥ 65 år). Dette medførte ikke en tilsvarende forøgelse af værdierne for AUC0-6,steady state (ss)  eller Cmax,ss.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Hos KOL-patienter, efter administration af tiotropium én gang dagligt som inhalation indtil steady state, så man, at let nedsat nyrefunktion (CLCR 50-80 ml/min) medførte lidt højere værdier for AUC0-6,ss (mellem 1,8 og 30 % højere), og tilsvarende for Cmax,ss, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (CLCR >80 ml/min).

Hos KOL-patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (CLCR < 50 ml/min) medførte intravenøs administration af tiotropium en fordobling af den totale eksponering (82 % højere AUC0-4t og 52 % højere Cmax) sammenlignet med KOL-patienter med normal nyrefunktion, hvilket blev bekræftet ved måling af plasmakoncentrationer efter inhalation af pulver.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Leverinsufficiens forventes ikke at have nogen relevant indflydelse på farmakokinetikken af tiotropium. Tiotropium udskilles hovedsageligt renalt (74 % for unge, raske forsøgspersoner) og via simpel, ikke-enzymatisk esterspaltning til farmakologisk inaktive produkter.

*Japanske KOL-patienter*

I sammenligning på tværs af studier var de gennemsnitlige peak- plasmakoncentrationer af tiotropium 10 minutter efter dosering ved steady state 20 % til 70 % højere hos japanske KOL-patienter end hos kaukasiske KOL-patienter efter inhalation af tiotropium, men der var ingen tegn på en højere mortalitet eller kardial risiko hos japanske patienter sammenlignet med kaukasiske patienter. Der foreligger utilstrækkelige farmakokinetiske data vedrørende andre etniciteter eller racer.

*Pædiatriske patienter*

Se pkt. 4.2.

 Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

 Der er ingen direkte sammenhæng mellem farmakokinetik og farmakodynamik.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Tiotropiumbromids antikolinerge egenskaber kan forklare mange af de virkninger, som er set i konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og reproduktionstoksicitet. Hos dyr har man typisk set nedsat fødeindtagelse, hæmmet vægtøgning, tør mund og næse, reduceret tåreflåd og spytproduktion, mydriasis og forøget hjertefrekvens. Andre relevante virkninger set ved studier med gentagne doser var: Mild irritation i luftvejene hos rotter og mus, som viste sig som rhinitis og epitelændringer i nasalkaviteten og larynx, samt prostatitis tillige med proteinholdige aflejringer og sten i blæren hos rotter.

Skadelige virkninger på graviditet, fosterudvikling, fødsel og postnatal udvikling kunne kun påvises ved doser, der var toksiske for moderen. Tiotropiumbromid var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. I et alment reproduktions- og fertilitetsstudier med rotter var der ingen tegn på fertilitetsbivirkninger eller nedsat parringsevne, hverken hos forældre eller afkom ved hvilken som helst dosis.

De respiratoriske (irritation) og urogenitale (prostatitis) ændringer og reproduktions­toksicitet sås ved lokale eller systemiske eksponeringer med mere end 5 gange den terapeutiske eksponering. Studier med genotoksicitet og karcinogenicitet viser ingen særlig risiko for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat (som indeholder mælkeprotein).

Kapslen består af hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), også kendt som hypromellose.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

24 måneder.

 Efter første åbning: 30 dage (for beholder med 15 kapsler) eller 60 dage (for beholder med 30 kapsler).

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Hold beholderen tæt tillukket. Opbevar lægemidlet i original emballage for at beskytte mod fugt.

 Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

High density polyethylen-beholder (HDPE) lukket med polypropylen-skruelåg (PP) med polyethylen-sikkerhedsring (PE) og low density polyethylen-tørremiddel (LDPE) indeholdende silicagel.

Hver beholder indeholder 15 eller 30 kapsler, der leveres i en æske sammen med en Zonda-inhalator.

Zonda-inhalatoren er en enkeltdosisinhalator med en grøn bund, et grønt låg og en hvid knap og er fremstillet af acrylonitril-butadien-styren-plast (ABS) og rustfrit stål.

Enkeltpakninger med enten 15 eller 30 kapsler og 1 Zonda-inhalator.

Multipakninger med enten 60 kapsler (2 pakninger med 30 kapsler) og 2 Zonda-inhalatorer eller 90 kapslers (3 pakninger med 30 kapsler) og 3 Zonda-inhalatorer.

Sampakning: 1 pakning med 30 kapsler (beholder) bundtet sammen med 1 Zonda-inhalator i en separat pakning.

 Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83a

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

54991

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. marts 2019