

3. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tiogiva, inhalationspulver, hårde kapsler**

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

31789

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tiogiva

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 21,7 mikrogram tiotropiumbromid svarende til 18 mikrogram tiotropium.

Den leverede dosis (den dosis, som kommer ud af mundstykket) er 10 mikrogram tiotropium.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel indeholder 5,5 milligram lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationspulver, hårde kapsler

Transparente, farveløse hårde kapsler indeholdende hvidt inhalationspulver, med ‘T10’ påtrykt på kapslen.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis af tiotropiumbromid er inhalation af indholdet af én kapsel én gang dagligt med Tiogiva-pulverinhalatoren på samme tidspunkt hver dag.

Den anbefalede dosis bør ikke overskrides.

Tiotropiumbromid kapsler er kun til inhalation.

Tiotropiumbromid kapsler må ikke sluges.

Tiogiva bør inhaleres ved brug af Tiogiva-pulverinhalatoren.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Ældre patienter kan anvende tiotropiumbromid i den anbefalede dosis.

*Nedsat nyrefunktion*

Patienter med nedsat nyrefunktion 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.

*Nedsat leverfunktion*

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

*Pædiatrisk population*

*KOL*

Det er ikke relevant at anvende Tiogiva hos den pædiatriske population (under 18 år) til indikationen anført under pkt. 4.1.

*Cystisk fibrose*

Sikkerheden og virkningen af Tiogiva 18 mikrogram hos børn og unge 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 andet sundhedspersonale.

Tiogiva-pulverinhalatoren er designet til inhalation af Tiogiva-kapsler. Tiogiva-kapsler bør inhaleres ved brug af Tiogiva-pulverinhalatoren.

Tiogiva-anordningen skal udskiftes efter 6 måneder, hvilket svarer til administration af maksimalt 180 kapsler.

|  |  |
| --- | --- |
|  | Tiogiva-pulverinhalatoren består af:  1 Støvhætte (låg)  2 Mundstykke  3 Mundstykkekant  4 Basisdel  5 Midterkammer  6 Perforeringsknap  7 Luftkanaler |
| **Det kræver 4 hovedtrin, når du skal tage din daglige dosis af lægemidlet**  **Trin 1: Åbning af Tiogiva-pulverinhalatoren:** | |
|  | * Åbn støvhætten (låget). |
|  | * Åbn mundstykket ved at løfte mundstykket op. |
| **Trin 2. Anbringelse af kapslen i Tiogiva-pulverinhalatoren:** | |
|  | Tag én kapsel fra blisterarket (umiddelbart inden brug, se *Håndtering af blisterarket*), og anbring kapslen i Tiogiva-pulverinhalatorens midterkammer. Det har ingen betydning, hvordan kapslen vender. |
|  | Tryk mundstykket helt ned mod den grå basisdel, indtil du hører et klik. Lad støvhætten (låget) stå åben. |
| **Trin 3. Perforering af kapslen:** | |
|  | * Hold Tiogiva-pulverinhalatoren med mundstykket opad. * Tryk perforeringsknappen helt ind én gang indtil den ikke kan komme længere, og slip den igen. Dette laver huller i kapslen, og lægemidlet kan nu frigives, når du inhalerer. * **Du må ikke** trykke opad på basisdelen, mens du trykker på perforeringsknappen. Dette kan få anordningen til at åbne, ligesom den gør, når den f.eks. skal rengøres (se *Rengøring af Tiogiva-pulverinhalatoren*). * Hold inhalatoren lodret. * **Du må ikke** ryste Tiogiva-pulverinhalatoren. |
| **Trin 4. Tag hele din daglige dosis (2 inhalationer fra den samme kapsel):** | |
|  | * **Pust helt ud én gang,** så lungerne tømmes helt for luft. * **Vigtigt: Du må ikke** puste ud i Tiogiva-pulverinhalatoren. |
|  | Inhalér lægemidlet med dit næste åndedrag:   * **Hold hovedet opret, mens du kigger lige ud.** * Løft Tiogiva-pulverinhalatoren op til munden, mens du holder den vandred. Du må ikke blokere luftkanalerne på inhalatoren. * Slut læberne tæt rundt om mundstykket. * Træk vejret dybt og langsomt ind, indtil dine lunger er fyldt. Du bør høre og/eller føle, at kapslen vibrerer (rasler). * Hold vejret et par sekunder, samtidig med at du tager Tiogiva-pulverinhalatoren ud af munden. * Træk vejret normalt igen. * Gentag trin 4, for at tømme kapslen helt. |
| **Rengøring af Tiogiva-pulverinhalatoren:** | |
|  | **Tøm Tiogiva-pulverinhalatoren hver dag**   * Efter du har taget din daglige dosis, skal du åbne mundstykket, og vippe den brugte kapsel ud i skraldespanden. * Fjern eventuelle kapselrester eller aflejringer af pulver ved at vende Tiogiva-pulverinhalatoren på hovedet og forsigtigt banke let på den. Luk herefter mundstykket og støvhætten, før du lægger inhalatoren væk. |
|  | **Rengør** Tiogiva-pulverinhalatoren én gang om måneden.  **Det tager 24 timer at lufttørre Tiogiva-pulverinhalatoren, efter den er blevet rengjort,** så rengør den umiddelbart efter brug, så den er klar til næste dosis.  **Rengøringstrin:**   * Åbn støvhætten og mundstykket. * Åbn basisdelen, ved at trykke perforeringsknappen opad. * Kig efter kapselrester eller pulveraflejringer i midterkammeret. Hvis dette observeres, skal du banke det forsigtigt ud. * Skyl Tiogiva-pulverinhalatoren med varmt vand, og tryk på knappen et par gange, så midterkammeret og perforeringsnålen er under rindende vand. Kontroller, at eventuelle pulveraflejringer eller kapselrester er fjernet. * Tør Tiogiva-pulverinhalatoren godt ved at vippe det overskydende vand ud på et stykke køkkenrulle. Lufttør herefter inhalatoren, lad støvhætten, mundstykket og basisdelen stå åben, så inhalatoren er bredt helt ud og kan tørre fuldstændig. Ydersiden af mundstykket kan rengøres efter behov med en ren, fugtig klud. |
| **Håndtering af blisterarket:** | |
|  | Afriv en enkelt blister fra blisterarket hver dag, ved at rive langs perforeringen. |
|  | Tag Tiogiva-kapslen ud af blisteren:   * Klip/skær ikke i folien og brug ikke skarpe genstande til at tage kapslen ud af blisteren. * Bøj 1 af blisterhjørnerne med aftegning af en pil, og adskil aluminiumsfolielagene. * Træk den trykte folie tilbage, indtil hele kapslen er synlig (umiddelbart før brug). * Hvis du har åbnet mere end 1 blister, og kapslen derved udsættes for luft, må den ekstra kapsel ikke bruges. Kassér kapslen. |
|  | * Hver Tiogiva-kapsel indeholder kun en lille mængde pulver. Dette er 1 fuld dosis. |

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tiotropiumbromid, én gang dagligt som bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling, 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)

Inhalerede lægemidler kan forårsage inhalationsinduceret bronkospasme.

Tiotropium skal 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, indlæggelse 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 svært nedsat nyrefunktion (kreatinin‑clearance ≤ 50 ml/min.), bør tiotropiumbromid kun anvendes, hvis fordelene opvejer den potentielle risiko. Der er ingen erfaring med langtidsbehandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Patienter skal være opmærksomme på at undgå at få inhalationspulveret 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 corneaødem. 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 må ikke anvendes hyppigere end én gang dagligt (se pkt. 4.9).

Tiogiva kapsler indeholder 5,2 mg lactose (svarende til 5,5 mg monohydrat). Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption. Hjælpestoffet lactosemonohydrat kan indeholde små mængder mælkeprotein, der kan forårsage allergiske reaktioner.

**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.

Ved brug af LABA eller ICS blev der ikke set nogen ændring i eksponeringen for tiotropium.

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

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 forsigtighedsforanstaltning skal brug af Tiogiva under graviditet helst undgås.

Amning

Det vides ikke om tiotropiumbromid udskilles i human modermælk. Selvom studier hos gnavere har vist, at kun små mængder af tiotropium udskilles i modermælk, anbefales brug af Tiogiva ikke under amning. Tiotropiumbromid er et langtidsvirkende stof. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Tiogiva seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige kliniske data vedrørende tiotropiums effekt på human fertilitet. Et non‑klinisk studie viste ikke fertilitetsbivirkninger (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier 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 og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Mange af de anførte bivirkninger kan henføres til Tiogiva’ antikolinerge egenskaber.

Resumé af bivirkninger i tabelform

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

Hyppigheden er defineret ud fra følgende konvention:

Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < /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 fortrukken term i henhold til MedDRA** | **Hyppighed** |
| Metabolisme og ernæring  Dehydrering | Ikke kendt |
| Nervesystemet  Svimmelhed  Hovedpine  Smagsforstyrrelser  Søvnløshed | Ikke almindelig  Ikke almindelig  Ikke almindelig  Sjælden |
| Øjne  Sløret syn  Glaukom  Øget intraokulært tryk | Ikke almindelig  Sjælden  Sjælden |
| Hjerte  Atrieflimren  Supraventrikulær takykardi  Takykardi  Palpitationer | Ikke almindelig  Sjælden  Sjælden  Sjælden |
| Luftveje, thorax og mediastinum  Faryngitis  Dysfoni  Hoste  Bronkospasme  Epistaksis  Laryngitis  Sinuitis | Ikke almindelig  Ikke almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Sjælden  Sjælden  Sjælden |
| Mave-tarm-kanalen  Mundtørhed  Gastroesophageal refluks  Obstipation  Oropharyngeal candidiasis  Tarmobstruktion, herunder paralytisk ileus  Gingivitis  Glossitis  Dysfagi  Stomatitis  Kvalme  Caries | Almindelig  Ikke almindelig  Ikke almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Sjælden  Sjælden  Sjælden  Sjælden  Sjælden  Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv  Udslæt  Urticaria  Pruritus  Overfølsomhedsreaktioner (herunder akutte reaktioner)  Angioødem  Anafylaktisk reaktion  Hud infektion, hudsår  Tør hud | Ikke almindelig  Sjælden  Sjælden  Sjælden  Sjælden  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  Hævede led | Ikke kendt |
| Nyrer og urinveje  Dysuri  Urinretention  Urinvejsinfektion | Ikke almindelig  Ikke almindelig  Sjælden |

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 tiotropium-behandlede patienter (0,2 %) afbrød behandlingen.

Alvorlige bivirkninger, som egentlig er antikolinerge virkninger, omfatter glaukom, 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. Sundhedspersoner 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)

**4.9 Overdosering**

Høje doser tiotropiumbromid kan føre til antikolinerge tegn 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 multidosisstudie med KOL-patienter med en maksimal daglig dosis på 43 mikrogram tiotropiumbromid givet i 4 uger blev der ikke 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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. 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 den terapeutiske dosis) i 12 dage forlængede ikke signifikant QT-intervallet målt ved EKG i et studie til belysning af QT med 53 raske, frivillige forsøgspersoner.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske udviklingsprogram omfattede fire 1-årsstudier 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* blev nået i løbet af 1 uge, hvor den højeste grad af bronkodilatation sås fra tredjedagen. Tiotropiumbromid forbedrede morgen- og aften-PEFR (*peak expiratory flow rate)* signifikant målt ved patientens daglige noteringer. Tiotropiumbromids bronkodilaterende virkning blev opretholdt 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 ved hjælp af *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 hos 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 henholdsvis 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‑totalscore (dvs. > 4 enheder), var 10,9 % højere hos patienter behandlet med tiotropium sammenlignet med placebo (59,1 % i tiotropiumbromidgruppen *vs.* 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-subdomænescoren var 8,19 enheder for ”symptomer”, 3,91 enheder for ”aktivitet” og 3,61 enheder for ”indvirkning på daglige aktiviteter (*impact*)”. Forbedringerne af alle disse separate subdomæner var statistisk signifikante.

*KOL-eksacerbationer*

I et randomiseret, dobbeltblindt, 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. patientår). 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. patientår).

Et 1-årigt randomiseret, dobbeltblind, dobbeltdummy, parallelgruppe-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 pMDI 2 gange dagligt.

**Tabel 1: Sammendrag af eksacerbationsendepunkter**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkter** | **Tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver**  **N=3.707** | **Salmeterol 50 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 (hospitaliseret) 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 alvorlig (hospitaliseret) eksacerbation, n (%)3 | 262 (7,1) | 336 (9,2) | 0,77  (0,66-0,89) | <0,001 |

1 Tid [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 Tid til eventanalyse blev foretaget ved hjælp af Cox’ proportionel risiko regressions model med (poolede) behandlingscentre og behandling som kovariat; ratio refererer til hazard ratio. Tid [dage] til 1. kvartil af patienter kan ikke beregnes, da andelen af patienter med alvorlig eksacerbation 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.

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, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk studie med 5.993 randomiserede patienter (3.006 i placebogruppen og 2.987 i tiotropiumbromid­gruppen) forblev forbedringen af FEV1 i tiotropiumbromidgruppen, i forhold til placebogruppen, 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 patientår i placebogruppen mod 4,10 pr 100 patientår 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 patientår, 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, 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 gennemsnitlige 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 i alle undergrupper af den pædiatriske population ved KOL og cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Generel introduktion

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 administration af højere doser end anbefalet til behandling.

Generelle karakteristika ved den aktive substans efter administration af lægemidlet

*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 multicompartment forløb. *Steady state* dal-plasmakoncentrationer var 1,71 pg/ml. Den systemiske eksponering efter inhalation af tiotropiumbromid via pulverinhalatoren var af samme størrelsesorden som via 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 i 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 administration) 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 27‑45 timer. Total clearance var 880 ml/min efter en intravenøs dosis givet til unge, raske, frivillige forsøgspersoner. Intravenøst administreret tiotropium udskilles hovedsageligt uændret i urinen (74 %). Efter pulverinhalation indtil *steady state* er urinudskillelsen hos KOL-patienter 7 % (1,3 mikrogram) 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,ss  eller Cmax,ss.

*Patienter med nedsat nyrefunktion:* Hos KOL-patienter, efter administration af tiotropium én gang dagligt som inhalation indtil *steady state*, medførte let nedsat nyrefunktion (CLCR50‑80 ml/min) lidt højere værdier for AUC0-6,ss (mellem 1,8‑30 % 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 pulverinhalation.

*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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Tiotropiumbromids antikolinerge egenskaber kan forklare mange af de virkninger, som er set i konventionelle studier 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 fertilitetsstudie hos 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 vedrørende genotoksicitet og karcinogenicitet viser ingen særlig risiko for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Lactosemonohydrat (som kan indeholde små mængder mælkeprotein)

Kapselskal:

Hypromellose (E 464)

Kapsel-printblæk:

Shellac (E 904)

Sort jernoxid (E 172)

Propylenglycol (E 1520)

Ammoniak (E 527)

Kaliumhydroxid (E 464)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Tiogiva-pulverinhalatoren skal udskiftes efter 6 måneders brug.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/PVC/Aluminium enkeltdosisblister indeholdende 10 kapsler. Blisterarkene leveres i en kartonæske sammen med en Tiogiva-pulverinhalator.

Tiogiva-pulverinhalatoren (MRX003-R) er en enkeltdosisinhalator lavet af akrylonitril-butadien-styren (ABS) plasticmaterialer og rustfrit stål.

Pakningsstørrelser:

* Kartonæske med 30 kapsler (3 blisterark) med en Tiogiva-pulverinhalator
* Kartonæske med 60 kapsler (6 blisterark) med en Tiogiva-pulverinhalator
* Kartonæske med 90 kapsler (9 blisterark) med en Tiogiva-pulverinhalator
* Kartonæske med 30 kapsler (3 blisterark)
* Kartonæske med 60 kapsler (6 blisterark)
* Kartonæske med 90 kapsler (9 blisterark)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Propellergatan 2

SE-211 15 Malmö

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63375

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. november 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. marts 2025