

 8. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tiotropium "Stada", inhalationspulver, hårde kapsler**

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

32839

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tiotropium "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 22,5 mikrogram tiotropiumbromid monohydrat svarende til 18 mikrogram tiotropium.

Den leverede dosis (den dosis, som går ud af mundstykket på Vertical-Haler) er 10 mikrogram tiotropium.

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 5,204 milligram lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationspulver, hårde kapsler

Ugennemsigtig, grøn kapsel med en størrelse på 16 mm×5,8 mm indeholdende inhalationspulveret.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tiotropium "Stada" er en symptomlindrende bronkodilatator til vedligeholdelsesbehandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Den anbefalede dosis af tiotropiumbromid er inhalation af indholdet af 1 kapsel én gang dagligt med Vertical-Haler inhalator på samme tidspunkt hver dag. **Du skal trække vejret ind 2 gange fra den samme kapsel.**

Den anbefalede dosis bør ikke overskrides.

Tiotropium "Stada" bør kun inhaleres ved hjælp af Vertical-Haler inhalator.

**Særlige populationer**

Ældre

Ældre patienter kan anvende tiotropium i den anbefalede dosis.

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion kan anvende tiotropium i den anbefalede dosis (se

pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

*KOL*

Indikationen (se pkt. 4.1) er ikke relevant for den pædiatriske population (under 18 år).

*Cystisk fibrose*

Sikkerhed og virkning af Tiotropium "Stada" hos børn og unge er endnu ikke fastlagt. Der

foreligger ingen data.

**Administration**

Kun til inhalation.

Kapslen må ikke sluges.

Kapslen skal først tages ud af blisterpakningen umiddelbart før brug af inhalatoren!

For at sikre korrekt administration af lægemidlet bør patienten trænes i at bruge inhalatoren af ​​lægen eller af andet sundhedspersonale.

Instruktioner vedrørende håndtering og brug

Patienten skal følge lægens anvisninger nøje for brug af Tiotropium "Stada".

Vertical-Haler er en inhalator specielt designet til Tiotropium "Stada". Vertical-Haler inhalator må ikke anvendes til andre lægemidler. Inhalatoren kan bruges i op til 90 dage til at tage lægemidlet.

|  |  |
| --- | --- |
| Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung | **Vertical-Haler – forklaring af forskellige dele** **1 Låg** **2 Mundstykke** **3 Basisdel** **4 Trykknap** **5 Kapselkammer**  |
| Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung | **1. Fjern låget** **Skub låget opad fra basisdelen for at åbne til mundstykket (fig. 1).**  |
|  |  |
| Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung | **2. Åbning** **Åben Vertical-Haler inhalatoren ved at holde på begge sider af basisdelen. Tryk med en finger på det markerede område “˄” (som vist på det forstørrede billede). Derefter løftes i mundstykket, så det åbnes fra basisdelen(fig. 2).**  |
|  |  |
| Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung | **3. Indsæt kapslen**Hold Vertical-Haler inhalator åben (lodret). Indsæt kapslen i kapselkammeret (fig. 3). **Bemærk: Kapslen må først fjernes fra blisterpakningen umiddelbart før brug af inhalatoren.**  |
| Ein Bild, das Strichzeichnung enthält.  Automatisch generierte Beschreibung | **Sikre dig, at kapslen er indsat korrekt (fig. 4).**  |
|  |  |
| Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung**KLIK!** | **4. Lukning****Mundstykket lukkes ved at trykkes helt ned til basisdelen, indtil du hører et “klik” (fig. 5).**  |
|  |  |
| Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung | **5. Perforering af kapslen****Hold Vertical-Haler inhalatoren med mundstykket opad. Tryk hårdt på knappen en gang, indtil den er helt skjult (fig. 6) og slip den igen.** **Dette laver huller i kapslen, så du kan inhalere lægemidlet, når du trækker vejret ind.** **Bemærk: Hvis du skal gentage trin 5, skal du åbne kapselkammeret (fig. 2) for at sikre, at kapslen er indsat korrekt (fig. 4).**  |
|  |  |
| Ein Bild, das Pfeil enthält.  Automatisch generierte Beschreibung | **6. Forbered inden brug** **Hold Vertical-Haler inhalatoren væk fra munden. Pust helt ud, så du tømmer dine lunger for luft (fig. 7).** **Det er vigtigt, at du ikke puster ind i Vertical-Haler mundstykket.**  |
|  |  |
| Ein Bild, das Diagramm enthält.  Automatisch generierte Beschreibung | **7. Inhalation**Hold dit næste åndedrag med hovedet i oprejst stillingFør Vertical-Haler inhalatoren op til munden og slut læberne tæt rundt om mundstykket. Træk vejret så langsomt og så dybt som muligt (fig. 8). Du vil høre en vibrerende lyd af kapslen, der roterer inde i kapselkammeret mens lægemidlet dispenseres. Træk vejret ind indtil dine lunger føles helt fulde; hold derefter vejret så længe som det er behageligt og fjern samtidig Vertical-Haler inhalator fra munden. Herefter kan du trække vejret normal igen. **Gentag trin 6 of 7 én gang til. Du skal trække vejret ind 2 gange fra den samme kapsel.**  |
|  | **Bemærk:****Når du holder Vertical-Haler inhalatoren under inhalationen, skal du sørge for ikke at blokere luftvejene på siderne af mundstykket. Dette kan forhindre luften i at strømme inde i inhalatoren, hvilket kan reducere kapslens bevægelse og lægemidlets fordeling. Tryk ikke mundstykket ned under inhalation. Dette kan blokere kapslens bevægelse.**  |
|  |  |
|  | **Rengøring af Vertical-Haler****Åben mundstykket efter brug. Hold inhalatoren nedad for at fjerne kapslen fra kapselkammeret. Rengør mundstykket og kapselkammeret med en ren, tør klud. Alternativt kan en blød, ren børste bruges til at fjerne resterende pulver inde i kapselkammeret. Luk mundstykket og sæt låget på. Dette vil holde inhalatoren ren og tør. Hvis nødvendigt kan du rengøre ydersiden af mundstykket med en fugtig klud.**  |

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

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tiotropium, én gang daglig 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 forsøg.

Da plasmakoncentrationen stiger hos patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance ≤ 50 ml/min.), bør tiotropium 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 må ikke anvendes hyppigere end én gang daglig (se pkt. 4.9).

Hjælpestoffer

Tiotropium "Stada" indeholder lactose. 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 lægemiddelinteraktionsforsøg, 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 brug 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. Dyreforsøg 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 Tiotropium "Stada" under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Kliniske data om fertilitet er ikke tilgængelige for tiotropium. Et præklinisk forsøg med tiotropium viste ikke fertilitetsbivirkninger (se pkt. 5.3).

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

Sammendrag af sikkerhedsprofil

Mange af de anførte bivirkninger kan henføres til de antikolinerge egenskaber af Tiotropium "Stada".

Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Frekvenser for bivirkninger i nedenstående tabel er baseret på ukorrigeret incidens rate af bivirkninger (dvs. hændelser tilskrevet tiotropium) hos tiotropium-gruppen (9.647 patienter) i 28 placebokontrollerede kliniske undersøgelser med behandlingsvarighed fra fire uger til fire år.

Bivirkninger er opført efter systemorganklasse og frekvens. Frekvensen 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 / MedDRA databasen** | **Frekvens**  |
| ***Immunsystemet*** |
| Overfølsomhedsreaktioner (inkl. akutte reaktioner) | **Sjælden**  |
| **Anafylaktisk reaktion** | **Ikke kendt**  |
| ***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-tarmkanalen*** |
| **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 i tænderne**  | **Ikke kendt**  |
| ***Hud og subkutane væv*** |
| **Udslæt** | **Ikke almindelig**  |
| **Urticaria** | **Sjælden** |
| **Pruritus** | **Sjælden** |
| **Angioødem** | **Sjælden** |
| **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**  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

I de 28 kliniske forsøg medførte mundtørhed at 18 ud af 9.647 tiotropium-behandlede patienter (0, 2%) afbrød behandlingen.

Alvorlige bivirkninger, i overensstemmelse med antikolinerge virkninger, omfatter glaucom, obstipation og obstruktion af tarmene, herunder paralytisk ileus samt urinretention.

Andre særlige populationer

Med stigende alder kan forekomsten af antikolinerge bivirkninger øges.

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

**4.9 Overdosering**

Høje doser af tiotropium kan føre til 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 multidosisforsøg 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 ved utilsigtet oral indtagelse af tiotropiumbromid-kapsler usandsynlig.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til obstruktive luftvejssygdomme, antikolinergika, ATC-kode: R03BB04.

Virkningsmekanisme

Tiotropium er en langtidsvirkende, specifik muscarin-receptorantagonist, i klinikken ofte benævnt som et antikolinergikum. Ved at binde sig til de muskarine receptorer i bronkiernes glatte muskulatur hæmmer tiotropium den kolinerge (bronkokonstriktive) effekt af acetylkolin frigivet fra de parasympatiske nerveender. Det har sammenlignelig affinitet over for undertyperne M1-M5. I luftvejene binder tiotropium 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 tiotropium 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- er hurtigere end fra M3-receptorer, som i funktionelle *in vitro*-forsøg (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 i EKG ‘et, i et studie til belysning af QT med 53 raske frivillige forsøgspersoner.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

*Lungefunktion*

Tiotropium, givet én gang daglig, medførte signifikant forbedring af lungefunktion (forceret eksspiratorisk volumen i første sekund, FEV1, og forceret vitalkapacitet FVC) indenfor 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. Tiotropium forbedrede morgen- og aften-PEFR (peak expiratory flow rate) signifikant målt ved patientens daglige noteringer. Tiotropiums bronkodilaterende virkning opretholdes i hele perioden på 1 år uden tegn på toleranceudvikling.

Et randomiseret, placebokontrolleret klinisk forsøg 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 tiotropium (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 forsøg hos 433 patienter med moderat til svær KOL. I disse forsøg, forbedrede 6 ugers behandling med tiotropium signifikant symptom-limiteret udholdenhedstid ved cykelergometri på 75 % af maksimal arbejdskapacitet, med hhv. 19,7% (forsøg A) og 28,3 % (forsøg B) sammenlignet med placebo.

*Helbredsrelateret livskvalitet*

Tiotropium 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 tiotropium-gruppen 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 forsøg med 1.829 patienter med moderat til meget svær KOL, reducerede tiotropium, 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 tiotropium-gruppen og 9,5 % af patienterne i placebogruppen indlagt på grund af en KOL exacerbation (p=0,056). Antallet af indlæggelser på grund af KOL blev reduceret med 30 % (0,25 til 0,18 hændelser pr patient-år).

Et et-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 af tiotropium én gang dagligt i forhold til behandling med 50 mikrogram salmeterol HFA inhalationsspray 2 gange dagligt.

**Tabel 1: Sammendrag af exacerbationsendepunkter**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 exacerbation1 | **187** | **145** | **0,83****(0,77 – 0,90)** | **< 0,001** |
| Tid til første alvorlige (hospitaliseret) exacerbation2 | **-** | **-** | **0,72****(0,61 – 0,85)** | **< 0,001** |
| Patienter med ≥1 exacerbation, n (%)3 | **1.277 (34,4)** | **1.414 (38,5)** | **0,90****(0,85 – 0,95)** | **< 0,001** |
| Patienter med ≥1 alvorlige (hospitaliseret) exacerbation, n (%)3 | **262 (7,1)** | **336 (9,2)** | **0,77****(0,66 – 0,89)** | **< 0,001** |

1 Tiden [dage] refererer til 1. kvartil af patienter. Tiden til eventanalyse blev foretaget ved hjælp af Cox’s 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 exacerbationer 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 tiotropium tiden til den første exacerbation (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). Tiotropium øgede også tiden til den første alvorlige (hospitaliseret) exacerbation (hazard ratio, 0,72; 95 % CI, 0,61 til 0,85, P<0,001).

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

I et 4-årigt randomiseret, dobbelt-blindt, placebokontrolleret klinisk forsøg med 5.993 randomiserede patienter (3.006 i placebogruppen og 2.987 i tiotropium-gruppen) forblev forbedringen af FEV1 i tiotropium-gruppen konstant i alle 4 år sammenlignet med placebo. Flere patienter i tiotropium-gruppen 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 tiotropium-gruppen (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 forsøg med tiotropium*

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

Tid til første KOL-eksacerbation var numerisk af samme størrelsesorden i forsøget med tiotropium inhalationspulver og tiotropium inhalationsvæske (hazard ratio (tiotropium inhalationspulver/ tiotropium 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 tiotropium inhalationspulver og 756 dage for tiotropium inhalationsvæske.

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

I postmarketingforsøget TIOSPIR, der sammenlignede tiotropium inhalationsvæske og tiotropium inhalationspulver, var mortalitet af alle årsager (herunder opfølgning på vitalstatus) af samme størrelsesorden i forsøget med tiotropium inhalationspulver og tiotropium inhalationsvæske t (hazard ratio (tiotropium inhalationspulver/ tiotropium 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 tiotropium 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

Tiotropium er en ikke-chiral kvaternær ammoniumforbindelse, som har en lav opløselighed i vand. Tiotropium 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.

**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 plasmaniveau for tiotropium hos KOL-patienter 12,9 pg/ml, og det faldt hurtigt i et multi-compartment forløb. Steady state dal-plasmakoncentrationer var 1,71 pg/ml. Den systemiske eksponering efter inhalation af tiotropium inhalationspulver var af samme størrelsesorden som for tiotropium inhaleret via 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. Rotteforsøg har vist, at tiotropium 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 tiotropium 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*-forsøg 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. Tiotropium, 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 %). Hos KOL-patienter, efter inhalation af pulver indtil steady state, er urinudskillelsen 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 kreatinin clearance, 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 populationer

*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 daglig 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 en sammenligning på tværs af flere forsøg 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**

Tiotropium 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 forsøg 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. Tiotropium var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. I et alment reproduktions- og fertilitetsforsøg 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. Forsøg med genotoksicitet og karcinogenicitet viser ingen særlig risiko for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Lactosemonohydrat (som kan indeholde små mængder mælkeprotein).

Kapselskal

Gelatine (E441)

Vand, renset

Macrogol 4000 (E1521)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Brilliant Blue (E133)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Inhalatoren skal kasseres 90 dage efter første ibrugtagen.

Kapslen skal bruges umiddelbart efter åbning af blisterpakningen.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Varmeforseglet aluminium/aluminium push-through blisterpakning med 5 eller 10 kapsler.

Vertical-Haler inhalatoren er en enkeltdosis-inhalator. Inhalatoren er fremstillet af acrylonitril-butadien-styren (ABS) plastmateriale og rustfrit stål. Nålene der perforerer kapslen er fremstillet af rustfrit stål 304 og mundstykket er fremstillet af acrylonitril-butadien-styren (ABS). Når kapslen dispenseres og roterer i kapselkammeret, er der kontakt mellem lægemidlet og nålene samt mundstykket.

Pakningsstørrelser

* Karton med Vertical-Haler inhalator og 10 kapsler.
* Karton med Vertical-Haler inhalator og 15 kapsler.
* Karton med Vertical-Haler inhalator og 30 kapsler.
* Karton med Vertical-Haler inhalator og 60 kapsler.
* Karton med Vertical-Haler inhalator og 90 kapsler.
* Hospitalspakning: Karton med Vertical-Haler inhalator og 5x30 kapsler (multipakke).

* Karton med to Vertical-Haler inhalatorer og 60 kapsler.
* Karton med tre Vertical-Haler inhalatorer og 90 kapsler.
* Hospitalspakning: Karton med 5x60 kapsler (multipakke).
* Karton med 30 kapsler.
* Karton med 60 kapsler.
* Karton med 90 kapsler.

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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67251

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-