

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tiogiva 18 mikrogrammaa inhalaatiojauhe, kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 21,7 mikrogrammaa tiotropiumbromidia, mikä vastaa 18:aa mikrogrammaa tiotropiumia.

Vapautuva annos (suukappaleesta saatava annos) on 10 mikrogrammaa tiotropiumia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 5,5 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova.

Läpinäkyvä, väritön, kova kapseli, joka sisältää valkoista inhalaatiojauhetta ja johon on painettu ”T10”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tiotropium on keuhkoputkia laajentava ylläpitohoitolääke helpottamaan keuhkoastma- ja kroonisen keuhkotautipotilaiden oireita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tiotropiumbromidin suositeltu annostus on yhden kapselin sisältö inhalaationa Tiogiva-jauheinhalaattorin avulla kerran päivässä aina samaan aikaan päivästä.

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

Tiotropiumbromidikapselit on tarkoitettu otettavaksi vain inhalaationa.

Tiotropiumbromidikapseleita ei saa niellä.

Tiogiva-kapselit pitää inhaloida Tiogiva-jauheinhalaattorin avulla.

Erityiset potilasryhmät

Ikäkkäät potilaat

Ikäkkäät potilaat voivat käyttää suositeltua tiotropiumbromidiannosta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat voivat käyttää suositeltua tiotropiumbromidiannosta. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min) sairastavat potilaat, ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat voivat käyttää suositeltua tiotropiumbromidiannosta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Keuhkohtaumatauti

Ei ole asianmukaista käyttää Tiogiva-valmistetta pediatrisille potilaille (alle 18-vuotiaille) kohdassa 4.1 mainitun käyttöaiheen hoitoon.

Kystinen fibroosi

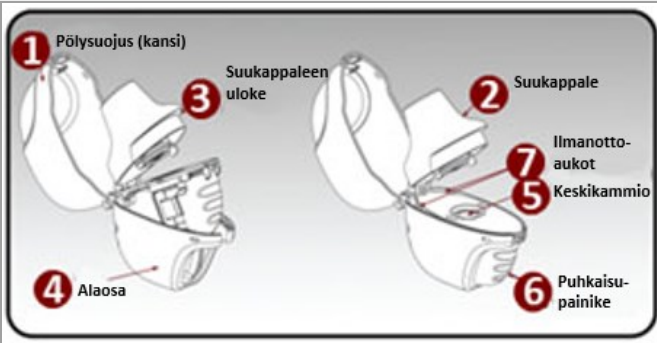


Tiogiva 18 mikrogrammaa -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa / käyttö- ja käsittelyohjeet

Lääkevalmisteen oikean antotavan varmistamiseksi lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen pitää opastaa potilaalle, miten inhalaattoria käytetään.

Tiogiva-jauheinhalattori on tarkoitettu Tiogiva-kapseleiden ottamiseen. Tiogiva-kapselit pitää inhaloida Tiogiva-jauheinhalattorin avulla.

Tiogiva-laite on vaihdettava uuteen 6 kuukauden jälkeen, mikä vastaa enintään 180 kapselin ottamista.

	<p>Tiogiva-jauheinhalattorin osat:</p> <ol style="list-style-type: none">1 pölysuojus (kansi)2 suukappale3 suukappaleen uloke4 alaosa5 keskikammio6 puhkaisupainike7 ilmanottoaukot
<p>Täyden päivittäisen lääkeannoksen ottamisen 4 vaihetta Vaihe 1. Tiogiva-jauheinhalattorin avaaminen:</p>	
	<ul style="list-style-type: none">• Avaa pölysuojus (kansi).
	<ul style="list-style-type: none">• Avaa suukappale vetämällä sitä ylöspäin.

Vaihe 2. Kapselin asettaminen Tiogiva-jauheinhalaattoriin:



Ota kapseli läpipainopakkauksesta (juuri ennen käyttöä, ks. *Läpipainopakkauksen käsittely*), ja laita kapseli Tiogiva-jauheinhalaattorin keskikammioon. Kapselin kumpi tahansa puoli voi olla ylös- tai alaspäin.



Sulje suukappale tiiviisti painamalla sitä harmaata alaosaan vasten, kunnes kuuluu naksahdus. Jätä pölysuojus (kansi) auki.

Vaihe 3. Kapselin puhkaiseminen:

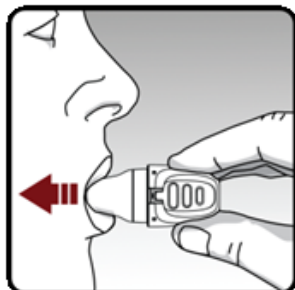


- Pitele Tiogiva-jauheinhalaattoria suukappale ylöspäin.
- Paina puhkaisupainike kerran pohjaan saakka, ja sitten vapauta painike. Painike tekee kapseliin reikiä, jotta lääke vapautuu ja voit hengittää sen sisään.
- Älä työnnä alaosa ylöspäin puhkaisupainiketta painaessasi, sillä silloin laite avautuu esim. puhdistusta varten (ks. Tiogiva-jauheinhalaattorin puhdistaminen).
- Pidä inhalaattori pystyasennossa.
- Älä ravista Tiogiva-jauheinhalaattoria.

Vaihe 4. Täyden päivittäisen annoksen ottaminen (yhdestä kapselista saadaan kaksi inhalaatiota):



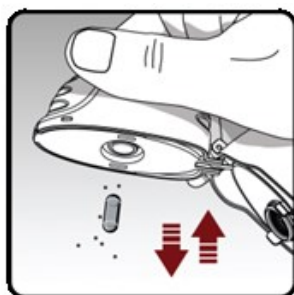
- **Hengitä kerran syvään ulos** siten, että kaikki ilma poistuu keuhkoista.
- **Tärkeää! Älä** hengitä Tiogiva-jauheinhalaattoriin.



Ota lääke seuraavalla sisäänhengityksellä:

- **Pidä pää pystyasennossa ja katse suoraan eteenpäin.**
- Nosta Tiogiva-jauheinhalattori suuhun vaakatasossa. Älä tuki ilmanottoaukkoja.
- Sulje huulet tiiviisti suukappaleen ympärille.
- Hengitä sisään hitaasti ja syvään, kunnes keuhkot ovat täynnä. Kuulet ja/tai tunnet kapselin värisevän (rapisevan).
- Pidätä hengitystä muutaman sekunnin ajan, ja ota samalla Tiogiva-jauheinhalattori pois suusta.
- Hengitä taas normaalisti.
- Toista vaihe 4 tyhjentääksesi kapselin kokonaan.

Tiogiva-jauheinhalattorin puhdistaminen:



Tyhjennä Tiogiva-jauheinhalattori joka päivä.

- Otettuasi päivittäisen annoksen avaa suukappale, ja pudota käytetty kapseli roskiin.
- Poista Tiogiva-jauheinhalattorista mahdolliset kapselin palat tai jauhekertymät kääntämällä inhalaattori ylösalaisin ja naputtelemalla sitä kevyesti, mutta terävästi. Sulje sitten suukappale ja pölysuojus säilytystä varten.

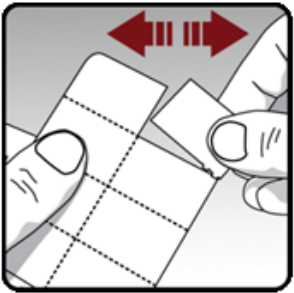

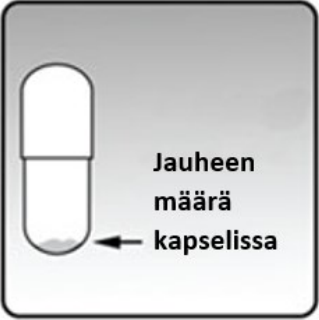
Puhdista Tiogiva-jauheinhalattori kuukausittain.

Puhdistuksen jälkeen Tiogiva-jauheinhalattorin kuivuminen kestää 24 tuntia, joten puhdista se heti käytön jälkeen, jotta se on käyttövalmis seuraavaa annosta varten.

Puhdistusvaiheet:

- Avaa pölysuojus ja suukappale.
- Avaa alaosa painamalla puhkaisupainiketta ylöspäin.
- Tarkista, onko keskikammiossa kapselin paloja tai jauhekertymiä. Jos näitä on näkyvissä, naputtele inhalaattoria niiden poistamiseksi.
- Huuhtelee Tiogiva-jauheinhalattori lämpimällä vedellä, ja paina painiketta muutaman kerran, kun keskikammio ja puhkaisuneula ovat



	<p>juoksevan veden alla. Tarkista, että jauhekertymät ja kapselin palat on poistettu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kuivaa Tiogiva-jauheinha laattori hyvin kaatamalla ylimääräinen vesi paperipyyhkeelle. Anna sen sitten kuivua itsestään jättämällä pölysuojus, suukappale ja alaosa kokonaan auki, jotta laite kuivuu täysin. Voit tarvittaessa puhdistaa suukappaleen ulkopinnan puhtaalla, kostealla liinalla pyyhkimällä.
<p>Läpipainopakkauksen käsittely:</p>	
	<p>Irrota joka päivä läpipainoliuskasta vain yksi läpipainokupla repäisemällä se irti perforoitua viivaa pitkin.</p>
	<p>Ota Tiogiva-kapseli läpipainopakkauksesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Älä leikkaa foliota äläkä käytä teräviä työvälineitä kapselin ottamiseksi läpipainopakkauksesta. • Taivuta yhtä nuolella merkittyä läpipainopakkauksen kulmaa, ja vedä alumiinifolioterrokset erilleen. • Vedä painettua foliota pois, kunnes näet koko kapselin (vain juuri ennen käyttöä). • Jos olet avannut useamman kuin yhden läpipainokuplan, ylimääräistä kapselia ei pidä käyttää, vaan se pitää hävittää.
	<ul style="list-style-type: none"> • Jokainen Tiogiva-kapseli sisältää vain pienen jauhemäärän. Tämä on yksi täysi annos.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai atropiinille tai sen johdannaisille, esim. ipratropiumille tai oksitropiumille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tiotropiumbromidi on kerran päivässä otettava keuhkoputkia laajentava ylläpitohoitoon. Sitä ei pidä käyttää akuuttien bronkospasmiakohtausten hoitoon ensiapulääkkeenä.

Tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen ottamisen jälkeen saattaa esiintyä välittömiä yliherkkyysoireita.

Antikolinergisen aktiivisuutensa vuoksi tiotropiumbromidin käytössä pitää noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on ahdaskulmaglaukooma, eturauhasen liikakasvu tai virtsarakon kaulaosan ahtauma (ks. kohta 4.8).

Inhaloitavat lääkkeet saattavat aiheuttaa inhalaatiosta johtuvan bronkospasmin.

Tiotropiumin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on hiljattain (< 6 kuukautta) ollut sydäninfarkti, mikä tahansa epästabili tai henkeä uhkaava sydämen rytmihäiriö tai rytmihäiriö, joka on vaatinut toimenpiteitä tai lääkityksen muutoksen viimeksi kuluneen vuoden aikana, tai sydämen vajaatoiminnasta (NYHA-luokka III tai IV) aiheutunut sairaalahoito viimeksi kuluneen vuoden aikana. Nämä potilaat jätettiin kliinisten tutkimusten ulkopuolelle, ja antikolinerginen vaikutusmekanismi voi vaikuttaa näihin sairauksiin.

Tiotropiumbromidin pitoisuus plasmassa suurenee, jos potilaan munuaisten toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min). Tiotropiumbromidia saa käyttää vain, jos oletettava hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien pitkäaikaishoidosta ei ole kokemusta (ks. kohta 5.2).

Potilaita pitää kehottaa välttämään inhalaatiojauheen pääsemistä silmiin. Heille on kerrottava, että se voi laukaista ahdaskulmaglaukooman tai pahentaa sitä tai aiheuttaa kipua tai epämiellyttäviä tunteita silmissä, näön tilapäistä hämärtymistä, valokehien tai värikuvien ilmaantumista näkökenttään sekä silmien punoitusta, johon on syynä sidekalvon verentungos ja sarveiskalvon turvotus. Jos potilaalle kehittyy mikä tahansa näiden silmäoireiden yhdistelmä, potilaan pitää lopettaa tiotropiumbromidin käyttö ja ottaa välittömästi yhteyttä silmälääkäriin.

Suun kuivuminen, jota on havaittu antikolinergisen hoidon yhteydessä, saattaa pitkään jatkuessaan aiheuttaa hammaskariesta.

Tiotropiumbromidia ei saa käyttää useammin kuin kerran päivässä (ks. kohta 4.9).

Tiogiva-kapselit sisältävät 5,2 mg laktoosia (vastaa 5,5:tä mg:aa laktoosimonohydraattia). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Apuaine laktoosimonohydraatti voi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, mistä voi aiheutua allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, tiotropiumbromidi-inhalaatiojauhetta on käytetty samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa ilman, että käyttöön on liittynyt kliinistä näyttöä yhteisvaikutuksista. Tällaisia lääkkeitä ovat sympatomimeettiset bronkodilaattorit, metyyliksantiinit, suun kautta otettavat ja inhaloitavat steroidit, joita käytetään yleisesti keuhkohtaumataudin hoitoon.

Pitkävaikutteisen beeta-agonistin tai inhaloitavan kortikosteroidin käytön ei todettu vaikuttavan tiotropiumaltistukseen.

Tiotropiumbromidin samanaikaista käyttöä muiden antikolinergejä sisältävien lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu, eikä sitä siksi suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiotropiumin käytöstä raskaana oleville naisille on vain hyvin vähän tietoa. Eläinkokeissa ei ole kliinisesti merkityksellisillä annoksilla havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Tiogiva-valmisteeseen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tiotropiumbromidi ihmisen rintamaitoon. Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tiotropiumbromidia erittyy äidinmaitoon vain pieniä määriä. Tästä huolimatta Tiogiva-valmisteeseen käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen aine. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tiogiva-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja tiotropiumin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Tiotropiumilla tehty prekliininen tutkimus osoitti, ettei sillä ole haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteeseen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Heitehuimauksen, näön hämärtyksen tai päänsäryn esiintyminen voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Monia luetelluista haittavaikutuksista voidaan pitää Tiogiva-valmisteeseen antikolinergisten ominaisuuksien aiheuttamina.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa lueteltujen haittavaikutusten yleisyysluokitukset perustuvat vakioimattomiin haittavaikutusten esiintymistiheyksiin (eli tiotropiumiin liittyvät tapahtumat), jotka havaittiin tiotropiumryhmässä (9 647 potilasta) 28 yhdistetyssä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa hoitoaika oli neljästä viikosta neljään vuoteen.

Yleisyydet on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä / suositeltu termi (MedDRA preferred term)	Esiintymistiheys
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u> Elimistön kuivuminen	Tuntematon
<u>Hermosto</u> Heitehuimaus Päänsärky Makuhäiriö Unettomuus	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen
<u>Silmät</u> Näön hämärtyminen Glaukooma Kohonnut silmänpaine	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen

<u>Sydän</u> Eteisvärinä Supraventrikulaarinen takykardia Takykardia Sydämentykytys	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u> Nielutulehdus Dysfonia Yskä Bronkospasmi Nenäverenvuoto Kurkunpääntulehdus Sivuontelotulehdus	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen
<u>Ruoansulatuselimistö</u> Suun kuivuminen Ruokatorven refluksitauti Ummetus Suunielun sammus Suolitukos, mukaan lukien suolilama Ientulehdus Kielitulehdus Nielemishäiriö Suutulehdus Pahoinvointi Hammaskaries	Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Tuntematon
<u>Iho ja ihonalainen kudος, immuunijärjestelmä</u> Ihottuma Urtikaria Kutina Yliherkkyys (mukaan lukien välittömät reaktiot) Angioedeema Anafylaktinen reaktio Ihon infektio, ihoaava Kuiva iho	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u> Nivelturvotus	Tuntematon
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u> Dysuria Virtsaumpi Virtsatieinfektio	Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa usein havaittuja haittavaikutuksia olivat antikolinergiset haittavaikutukset, kuten suun kuivuminen, jota ilmeni noin 4 %:lla potilaista.

28 kliinisessä tutkimuksessa suun kuivuminen johti 18 potilaan hoidon keskeyttämiseen 9 647 potilaan tiotropiumryhmässä (0,2 %).

Vakavia haittavaikutuksia, jotka liittyvät antikolinergiseen vaikutukseen, ovat glaukooma, ummetus, suolitukos (suolilama mukaan lukien) sekä virtsaumpi.

Muut erityisryhmät

Antikolinergisten vaikutusten esiintyminen saattaa lisääntyä iän lisääntyessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suurista tiotropiumbromidiannoksista saattaa aiheutua antikolinergisia oireita ja löydöksiä.

Systeemisiä antikolinergisia haittavaikutuksia ei kuitenkaan esiintynyt, kun terveille vapaaehtoisille annettiin inhalaationa enimmillään 340 mikrogramman kerta-annos tiotropiumbromidia. Oleellisia haittavaikutuksia ei suun kuivumisen lisäksi myöskään havaittu, kun terveille vapaaehtoisille annettiin 7 päivän ajan enimmillään 170 mikrogrammaa tiotropiumbromidia. Keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla tehdyssä moniannostutkimuksessa, jossa enimmäisvuorokausiannos oli 43 mikrogrammaa tiotropiumbromidia neljän viikon ajan, ei havaittu merkittäviä haittavaikutuksia.

Koska tiotropiumbromidin oraalinen hyötyosuus on pieni, on epätodennäköistä, että kapselien tahaton nieleminen aiheuttaisi akuutin myrkytyksen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, inhalaatiot, antikolinergit

ATC-koodi: R03B B04

Vaikutusmekanismi

Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen spesifinen muskariinireseptoriantagonisti, joita kliinisessä lääketieteessä nimitetään usein antikolinergeiksi. Tiotropiumbromidi estää parasympaattisesta hermopäätteestä vapautuvan asetyylikoliinin kolinergisia (keuhkoputkia supistavia) vaikutuksia sitoutumalla keuhkoputkien sileälihaksen muskariinireseptoreihin. Sillä on samankaltainen affiniteetti muskariinireseptorialatyyppeihin M_1 – M_5 . Hengitysteissä tiotropiumbromidi antagonisoi kilpailevasti ja kumoutuvasti M_3 -reseptoreja aiheuttaen relaksaation. Vaikutus oli annosriippuvainen ja kesti yli 24 tuntia. Vaikutuksen pitkä kesto johtuu todennäköisesti hyvin hitaasta dissosioitumisesta M_3 -reseptoreista, sillä sen dissosiaation puoliintumisaika on merkittävästi pidempi kuin ipratropiumilla. Koska tiotropiumbromidi on N-kvaternaarinen antikolinergi, se on inhaloitaessa paikallisesti (bronko)selektiivinen, joten terapeuttinen vaste on hyvä ennen kuin systeemisiä antikolinergisiä vaikutuksia ilmenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bronkodilataatio on ensisijaisesti paikallinen vaikutus (hengitysteihin), ei systeeminen. Dissosiaatio M_2 -reseptoreista tapahtuu nopeammin kuin M_3 -reseptoreista, mikä ilmeni funktionaalisissa *in vitro* -tutkimuksissa kineettisen reseptorialatyypin selektiivisyytenä siten, että M_3 :een kohdistuva selektiivisyys oli M_2 :een kohdistuvaa selektiivisyyttä suurempi. Lääkkeen vaikutuksen suuri voimakkuus ja hidas dissosiaatio reseptoreista ilmeni vastaavasti keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla kliinisesti merkittävänä ja pitkäkestoisena bronkodilataationa.

Sydämen elektrofysiologia

Elektrofysiologia: Erityisessä QT-tutkimuksessa, johon osallistui 53 tervettä vapaaehtoista, 12 päivän ajan annetut 18 mikrogramman ja 54 mikrogramman tiotropiumannokset (eli kolminkertaiset terapeuttiseen annokseen nähden) eivät pidentäneet merkittävästi QT-aikaa EKG:ssä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen kehitysohjelma koostui neljästä vuoden ja kahdesta 6 kuukautta kestäneestä, satunnaistetusta kaksoissokkotutkimuksesta. Tutkimuksiin osallistui 2 663 potilasta (joista 1 308 sai tiotropiumbromidia). Yhden vuoden tutkimuksista kaksi oli lumekontrolloituja ja kahdessa käytettiin vaikuttavaa vertailuvalmistetta (ipratropiumia). Kahdesta 6 kuukauden tutkimuksesta molemmat olivat salmeteroli- ja lumekontrolloituja. Tutkimuksissa mitattiin keuhkojen toimintaa ja terveysvaikutuksia hengenahdistuksen, pahenemisvaiheiden ja terveyteen liittyvän elämänlaadun osalta.

Keuhkojen toiminta

Tiotropiumbromidi paransi kerran päivässä annettuna keuhkojen toimintaa (uloshengityksen sekuntikapasiteetti, FEV₁, ja nopea vitaalikapasiteetti, FVC) merkittävästi 30 minuutin kuluessa ensimmäisen annoksen ottamisesta. Vaikutus kesti 24 tuntia. Farmakodynaaminen vakaa tila saavutettiin viikon kuluessa siten, että suurin osa bronkodilataatiosta havaittiin kolmanteen päivään mennessä. Potilaan päivittäisten mittausten perusteella tiotropiumbromidi paransi aamulla ja illalla mitattuja PEF-arvoja (uloshengityksen huippuvirtausarvoja) merkittävästi. Tiotropiumbromidin keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi koko vuoden mittaisen hoitojakson ajan, eikä viitteitä toleranssin kehittymisestä todettu.

105 keuhkohtaumapotilaalla tehty satunnaistettu, lumekontrolloitu kliininen tutkimus osoitti, että bronkodilatio säilyi koko 24 tunnin mittaisen antovälin ajan lumelääkkeeseen verrattuna riippumatta siitä, otettiinko lääke aamulla vai illalla.

Kliiniset tutkimukset (enintään 12 kuukautta kestäneet tutkimukset)

Hengenahdistus, rasituksenieto

Tiotropiumbromidi lievitti potilaiden hengenahdistusta merkittävästi (Transition Dyspnoea Index -indeksin perusteella arvioituna). Tämä vaikutus säilyi koko hoitojakson ajan. Hengenahdistuksen lievittymisen vaikutusta rasituksenietoon tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa oli mukana 433 keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkohtaumatautiä sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa kuuden viikon tiotropiumbromidihoito paransi merkittävästi oireiden rajoittamaa rasituksenkestoa: aika polkupyöräergometriassa kuormituksessa, joka oli 75 % maksimaalisesta suorituskyvystä, parani 19,7 % (tutkimus A) ja 28,3 % (tutkimus B) verrattuna lumelääkkeeseen.

Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Tiotropiumbromidi paransi terveyteen liittyvää elämänlaatua, kun sitä mitattiin St. George's Respiratory -kyselylomakkeen (SGRQ) kokonaistuloksella yhdeksän kuukautta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 492 potilasta. Tiotropiumhoitoa saaneiden potilaiden osuus, jonka SGRQ-kokonaistulos parani merkittävästi (eli > 4 yksikköä), oli 10,9 % suurempi lumelääkkeeseen verrattuna (59,1 % tiotropiumbromidiryhmissä vs. 48,2 % lumeryhmässä (p = 0,029)). Keskimääräinen ero ryhmien välillä oli 4,19 yksikköä (p = 0,001; luottamusväli 1,69–6,68). SGRQ-pisteiden osa-alueet paranivat seuraavasti: oireet 8,19 yksikköä, aktiivisuus 3,19 yksikköä ja vaikutus päivittäiseen elämään 3,61 yksikköä. Kaikki nämä erilliset osa-alueet paranivat tilastollisesti merkittävästi.

Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheet

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 1 829 keskivaikeaa tai hyvin vaikeaa keuhkohtaumatautiä sairastavaa potilasta, tiotropiumbromidi vähensi tilastollisesti merkittävästi niiden potilaiden osuutta, joilla oli keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe (32,2 %:sta 27,8 %:iin), ja se vähensi pahenemisvaiheiden määrää tilastollisesti merkittävästi 19 % (1,05 tapahtumasta 0,85 tapahtumaan potilasaltistusvuotta kohti). Lisäksi tiotropiumbromidiryhmän potilaista 7,0 % ja lumeryhmän potilaista 9,5 % (p = 0,056) joutui

sairaalahoitoon keuhkohtaumataudin pahenemisen vuoksi. Keuhkohtaumataudista johtuvien sairaalajaksojen määrä väheni 30 % (0,25 tapahtumasta 0,18 tapahtumaan potilasaltistusvuotta kohti).

Yhden vuoden satunnaistetussa kaksoissokko-, kaksoislume-, rinnakkaisryhmätutkimuksessa verrattiin 18 mikrogramman tiotropiumhoidon (kerran päivässä) ja 50 mikrogramman salmeteroliin hoidon (HFA-inhalaatiosumutteen avulla otettuna kaksi kertaa päivässä) tehoa kohtalaisten ja vaikeiden pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuteen 7 376 potilaalla, joilla oli keuhkohtaumatauti ja pahenemisvaiheita edeltävänä vuonna.

Taulukko 1: Yhteenveto taudin pahenemisvaiheen päätetapahtumista

Päätetapahtuma	Tiotropium 18 mikrogrammaa inhalaatiojauhe N = 3 707	Salmeteroli 50 mikrogrammaa (HFA- inhalaatiosumute) N = 3 669	Suhde (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
Aika [päivinä] ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen ¹	187	145	0,83 (0,77–0,90)	< 0,001
Aika ensimmäisen vaikean (sairaalahoitoa vaativa) pahenemisvaiheen ilmaantumiseen ²	-	-	0,72 (0,61–0,85)	< 0,001
Potilaat, joilla oli ≥ 1 pahenemisvaihetta, n (%) ³	1 277 (34,4)	1 414 (38,5)	0,90 (0,85–0,95)	< 0,001
Potilaat, joilla oli ≥ 1 vaikeaa (sairaalahoitoa vaativaa) pahenemisvaihetta, n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66–0,89)	< 0,001

¹ Aika [päivinä] viittaa ensimmäiseen kvartiiliin potilaita. Tapahtumaan kulunut aika analysoitiin käyttäen Coxin suhteellisten riskiteheyksien regressiomallia, jossa keskus ja hoito olivat yhdistetysti kovariaatteina; suhdeluku viittaa riskitehyssuhteeseen.

² Tapahtumaan kulunut aika analysoitiin käyttäen Coxin suhteellisten riskiteheyksien regressiomallia, jossa keskus ja hoito olivat yhdistetysti kovariaatteina; suhdeluku viittaa riskitehyssuhteeseen. Ensimmäisen kvartiilin osalta aikaa (päivinä) ei voida laskea, koska vaikean pahenemisvaiheen potilaiden osuus on liian pieni.

³ Niiden potilaiden lukumäärä, joilla oli tapahtuma, analysoitiin käyttämällä Cochran-Mantel-Haenszelin testiä, joka oli ositettu yhdistetyn tutkimuskeskuksen mukaan; suhdeluku viittaa riskisuhteeseen.

Salmeteroliin verrattuna aika ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen pidentyi tiotropiumbromidihoidon aikana (187 päivää vs. 145 päivää), riski pieneni 17 % (riskitehyssuhde 0,83; 95 %:n luottamusväli, 0,77–0,90; p < 0,001). Tiotropiumbromidi pidensi myös aikaa ensimmäisen vaikean (sairaalahoitoa vaativan) pahenemisvaiheen ilmaantumiseen (riskitehyssuhde 0,72; 95 %:n luottamusväli 0,61–0,85; p < 0,001).

Pitkäkestoiset kliiniset tutkimukset (yli vuoden mittaiset, enintään neljä vuotta kestäneet tutkimukset)

Neljä vuotta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 5 993 satunnaistettua potilasta (3 006 potilasta sai lumelääkettä ja 2 987 potilasta sai tiotropiumbromidia), tiotropiumbromidihoidosta aiheutuva FEV₁-arvon paraneminen lumelääkkeeseen verrattuna pysyi muuttumattomana koko 4 vuoden ajan. Tässä tutkimuksessa suurempi osuus tiotropiumbromidiryhmän kuin lumelääkeryhmän potilaista jatkoi ≥ 45 kuukauden hoidon loppuun asti (63,8 % vs. 55,4 %, p < 0,001). Vuosittainen FEV₁-arvon heikkeneminen verrattuna lumelääkkeeseen oli samankaltainen tiotropiumbromidilla ja lumelääkkeellä. Hoidon aikana kuolemanriski väheni 16 %. Kuoleman ilmaantuvuus oli

4,79/100 potilasvuotta lumelääkeryhmässä vs. 4,10/100 potilasvuotta tiotropiumryhmässä (riskitiheysuhde [tiotropium/lumelääke] = 0,84, 95 %:n luottamusväli = 0,73–0,97). Tiotropiumhoito vähensi hengitysvajeen riskiä (kuten haittavaikutusraportoinnissa on kuvattu) 19 % (2,09 vs. 1,68 tapausta / 100 potilasvuotta, suhteellinen riski [tiotropium/lumelääke] = 0,81, 95 %:n luottamusväli = 0,65–0,999).

Tiotropium-aktiivikontrolloitu tutkimus

Tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen ja jousisumuttimen avulla annostellun tiotropiumbromidin tehoa ja turvallisuutta vertailtiin pitkäkestoisessa, laajassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa havainnointiaika oli enintään kolme vuotta (5 694 potilasta sai tiotropiumbromidi-inhalaatiojauhetta, ja 5 711 potilasta sai jousisumuttimen avulla annosteltua tiotropiumbromidia). Ensisijaiset päätetapahtumat olivat aika ensimmäiseen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheeseen, aika mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan ja alatutkimuksessa (906 potilasta) FEV₁-jäännösarvo (ennen annosta).

Tutkimuksen aikana aika ensimmäiseen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheeseen oli tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheella ja jousisumuttimen avulla annostellulla tiotropiumbromidilla numeerisesti samankaltainen (riskitiheysuhde [tiotropiumbromidi-inhalaatiojauhe / jousisumuttimen avulla annosteltu tiotropiumbromidi] 1,02; 95 %:n luottamusväli 0,97–1,08). Ensimmäisen pahenemisvaiheen ilmaantumiseen kuluneiden päivien mediaani oli tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen käytössä 719 päivää ja jousisumuttimen avulla annostellun tiotropiumbromidin käytössä 756 päivää.

Tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen keuhkoputkia laajentava vaikutus säilyi 120 viikon ajan ja oli samankaltainen kuin jousisumuttimen avulla annostellun tiotropiumbromidin käytössä. FEV₁-jäännösarvon keskimääräinen ero tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen ja jousisumuttimen avulla annosteltavan tiotropiumbromidin välillä oli 0,010 l (95 %:n luottamusväli: -0,018–0,038 l).

Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä tutkimuksessa vertailtiin jousisumuttimen avulla annosteltavaa tiotropiumbromidia ja tiotropiumbromidi-inhalaatiojauhetta. Mistä tahansa syystä aiheutuva kuolleisuus sekä elossaolo olivat tutkimuksen aikana samankaltaiset tiotropiumbromidi-inhalaatiojauheen ja jousisumuttimen avulla annosteltavan tiotropiumbromidin välillä (riskitiheysuhde [tiotropiumbromidi-inhalaatiojauhe / jousisumuttimen avulla annosteltava tiotropiumbromidi] 1,04, 95 %:n luottamusväli: 0,91–1,19).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tiotropiumbromidin käytöstä keuhkohtaumataudin ja kystisen fibroosin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Yleistä

Tiotropiumbromidi on ei-kiraalinen kvaternaarinen ammoniumyhdiste, ja se liukenee veteen vähäisessä määrin. Tiotropiumbromidi annetaan jauheinhalaationa. Kun lääke inhaloidaan, suurin osa annoksesta päätyy yleensä maha-suolikanavaan, ja pienempi osuus kohde-elimeen eli keuhkoihin. Suuri osa jäljempänä esitetyistä farmakokineettisistä tiedoista on saatu suositeltuja hoitoannoksia suuremmista annoksista.

Vaikuttavan aineen yleisiä piirteitä lääkevalmisteen annon jälkeen

Imeytyminen

Nuorille terveille vapaaehtoisille annetun inhalaation jälkeen absoluuttinen hyötyosuus 19,5 % viittaa siihen, että keuhkoihin päätyvän fraktion hyötyosuus on suuri. Tiotropiumoraaliliuosten absoluuttinen hyötyosuus on 2–3 %. Suurimmat tiotropiumpitoisuudet plasmassa havaittiin 5–7 minuuttia inhaloimien jälkeen.

Vakaassa tilassa tiotropiumin huippupitoisuus keuhkohtaumatautipotilaiden plasmassa oli 12,9 pg/ml ja pitoisuus pieneni nopeasti monitilamallin mukaisesti. Vakaan tilan pienin pitoisuus plasmassa oli 1,71 pg/ml. Systeeminen tiotropiumaltistus oli samankaltainen inhaloitaessa tiotropium jauheinhalaattorin kautta tai jousisumuttimen avulla.

Jakautuminen

Tiotropium sitoutuu plasman proteiineihin 72-prosenttisesti, ja sen jakautumistilavuus on 32 l/kg. Paikallisia pitoisuuksia keuhkoissa ei tunneta, mutta antotavan perusteella pitoisuuksien keuhkoissa voidaan olettaa olevan huomattavasti suuremmat. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tiotropiumbromidi ei läpäise veri-aivoestettä oleellisessa määrin.

Biotransformaatio

Biotransformaatio on vähäistä. Tämän osoittaa se, että nuorille terveille vapaaehtoisille laskimoon annettuna virtsaan erittyy 74 % muuttumattomana lääkeaineena. Tiotropiumbromididiesteri hajoaa ei-entsyymaattisesti alkoholiksi (N-metyyliskopiini) ja happoyhdisteeksi (ditiennyilyglykolihappo), jotka eivät ole muskariinireseptorien suhteen aktiivisia. Ihmisen maksan mikrosomeilla ja hepatosyyteillä tehtyjen *in vitro* -tutkimusten mukaan osa lääkkeestä (< 20 % annoksesta laskimoon annon jälkeen) metaboloituu edelleen sytokromi (CYP) P450 -entsyymiriippuvaisen hapettumisen välityksellä ja sen jälkeen glutationikonjugaation kautta erilaisiksi faasin II metaboliiteiksi.

Maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsyymaattista metaboliatieta voidaan estää CYP 2D6 (ja 3A4) -estäjillä, kinidiinillä, ketokonatsolilla ja gestodeenillä. Näin ollen CYP 2D6 ja 3A4 osallistuvat siihen metaboliareittiin, joka vastaa pienemmästä osasta annoksen eliminaatiota. Tiotropiumbromidi ei terapeuttisia annoksia suuremmillakaan pitoisuuksilla estä ihmisen maksan mikrosomeissa CYP:n isoformeja 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eikä 3A.

Eliminaatio

Tiotropiumin efektiivinen puoliintumisaika keuhkohtaumatautipotilailla on 27–45 tuntia. Kokonaispuhdistuma oli nuorilla terveillä vapaaehtoisilla 880 ml/min laskimoon annetun annoksen jälkeen. Laskimoon annettu tiotropium erittyy pääasiassa muuttumattomana aineena virtsaan (74 %). Kun keuhkohtaumatautipotilaat inhaloivat jauheen ja saavuttavat vakaan tilan, virtsaan erittyy 24 tunnin aikana 7 % (1,3 mikrogrammaa) annoksesta muuttumattomana lääkeaineena. Jäljelle jäävä lääkeaine jää pääosin imeytymättömänä suoleen ja eliminoituu ulosteessa. Tiotropiumin munuaispuhdistuma on suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa sen erittymiseen virtsaan. Kun keuhkohtaumapotilaille annettiin lääkettä pitkäaikaisesti inhalaatio kerran päivässä, farmakokineettisesti vakaa tila saavutettiin 7. vuorokauden mennessä, eikä kertymistä sen jälkeen tapahtunut.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tiotropiumin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella alueella lääkemuodosta riippumatta.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat: Kuten kaikkien pääasiassa munuaisten kautta poistuvien lääkkeiden osalta on oletettavissa, korkeaan ikään liittyi tiotropiumin munuaispuhdistuman hidastumista (365 ml/min alle 65-vuotiailla keuhkohtaumatautipotilailla ja 271 ml/min 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla). Tämä ei johtanut AUC_{0-6,ss}- tai C_{max,ss}-arvojen vastaavaan suurenemiseen.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat: Kun keuhkohtaumatautipotilaat ottivat tiotropiumia inhalaationa kerran päivässä ja saavuttivat vakaan tilan, lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) johti hieman suurempiin AUC_{0-6,ss}-arvoihin (1,8–30 % suurempiin) ja samankaltaisiin C_{max,ss}-arvoihin verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min).

Keuhkohtaumatautipotilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), tiotropiumin laskimonsisäinen anto johti kaksinkertaiseen kokonaisaltistukseen (82 % suurempi AUC_{0-4h} ja 52 % suurempi C_{max}) verrattuna keuhkohtaumatautipotilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Tämä todettiin pitoisuuksina plasmassa jauheinhalaation jälkeen.

Maksan vajaatoimintapotilaat: Maksan vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta oleellisesti tiotropiumin farmakokinetiikkaan. Tiotropium eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta (74 % nuorilla terveillä

vapaaehtoisilla) ja muuttamalla yksinkertaisen ei-entsymaattisen esterihajoamisen kautta farmakologisesti inaktiiviksi tuotteiksi.

Japanilaiset keuhkohtaumatautipotilaat: Tutkimusten välisessä vertailussa tiotropiumin keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa 10 minuuttia tiotropiuminhalaation jälkeen olivat japanilaisilla keuhkohtaumatautipotilailla vakaassa tilassa 20–70 % suurempia kuin valkoihoisilla keuhkohtaumatautipotilailla. Japanilaisilla potilailla ei kuitenkaan havaittu merkkejä suuremmasta kuolleisuudesta tai sydänriskistä valkoihoisiin potilaisiin verrattuna. Muista etnisistä ryhmistä saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot ovat riittämättömiä.

Pediatriset potilaat: Ks. kohta 4.2.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikalla ja farmakodynaamiikalla ei ole suoraa keskinäistä suhdetta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Monet farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset selittyvät tiotropiumbromidin antikolinergisillä ominaisuuksilla. Ruoankulutuksen väheneminen, ruumiinpainon lisääntymisen estyminen, suun ja nenän kuivuminen, kyynel- ja syljenerityksen väheneminen, mydriasi ja tihtentynyt sydämen syke olivat tyypillisiä eläimillä havaittuja vaikutuksia. Muita oleellisia vaikutuksia toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa olivat lievä hengitysteiden ärtyvyys rotilla ja hiirillä. Näitä tuloksia tukivat nuha ja nenäontelon ja kurkunpään epiteelimuutokset. Rotilla havaittiin myös eturauhastulehdusta ja proteiinipitoisia kertymiä sekä virtsakiviä virtsarakossa.

Tiineydelle, alkion ja sikiön kehitykselle, synnytykselle tai synnytyksen jälkeiselle kehitykselle haitallisia vaikutuksia voitiin todeta vain emolle toksisilla annoksilla. Tiotropiumbromidi ei ollut teratogeeninen rotille tai kaniineille. Rotilla tehdyssä yleisessä lisääntymis- ja hedelmällisyystutkimuksessa millään annostasolla ei havaittu haitallista vaikutusta hoitoa saaneiden emojen tai niiden jälkeläisten lisääntymis- tai parittelukykyyn.

Hengitystiemuutoksia (ärsytys) ja urogenitaalimuutoksia (eturauhastulehdus) sekä lisääntymistoksisuutta havaittiin paikallisesti tai systeemisesti annetuilla annoksilla, jotka olivat yli viisinkertaiset terapeuttisiin annoksiin nähden. Genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti (joka saattaa sisältää pieniä määriä maitoproteiineja)

Kapselikuori:

Hypromelloosi (E464)

Kapselin painomuste:

Shellakka (E904)

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli (E1520)

Ammoniakki (E527)

Kaliumhydroksidi (E464)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Tiogiva-jauheinha laattorin käytönaikainen kesto aika on 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

10 kapselia sisältävä yksittäispakattu alumiini/PVC/alumiini läpipainopakkaus. Läpipainopakkaukset ovat ulkokotelossa, joka sisältää myös Tiogiva-jauheinha laattorin.

Tiogiva-jauheinha laattori (MRX003-R) on kerta-annoksen inhalointiin käytettävä laite, joka on valmistettu akryylinitriili-butadieeni-styreenimuovimateriaa leista (ABS) ja ruostumattomasta teräksestä.

Pakkauskoot:

- Kartonkikotelossa 30 kapselia (3 läpipainoliuksia) ja Tiogiva-jauheinha laattori
- Kartonkikotelossa 60 kapselia (6 läpipainoliuksia) ja Tiogiva-jauheinha laattori
- Kartonkikotelossa 90 kapselia (9 läpipainoliuksia) ja Tiogiva-jauheinha laattori
- Kartonkikotelossa 30 kapselia (3 läpipainoliuksia)
- Kartonkikotelossa 60 kapselia (6 läpipainoliuksia)
- Kartonkikotelossa 90 kapselia (9 läpipainoliuksia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Propellergatan 2
211 15 Malmö
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37441

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.12.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.05.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tiogiva 18 mikrogram, inhalationspulver, hård kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 21,7 mikrogram tiotropiumbromid motsvarande 18 mikrogram tiotropium.

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

Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, hård kapsel.

Genomskinliga, ofärgade hårda kapslar, som innehåller vitt inhalationspulver med 'T10' tryckt på kapseln.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade doseringen av tiotropiumbromid är inhalation av innehållet i en kapsel en gång per dygn via Tiogiva pulverinhalatorn vid ungefär samma tidpunkt.

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas.

Tiotropiumbromidkapslarna är enbart avsedda för inhalation.

Tiotropiumbromidkapslarna får inte sväljas.

Tiogiva bör inhaleras via Tiogiva pulverinhalatorn.

Speciella patientgrupper:

Äldre patienter

Äldre patienter kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos. För patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≤ 50 ml/min), se avsnitt 4.4 samt avsnitt 5.2.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion kan använda tiotropiumbromid i rekommenderad dos (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

KOL

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

Cystisk fibros

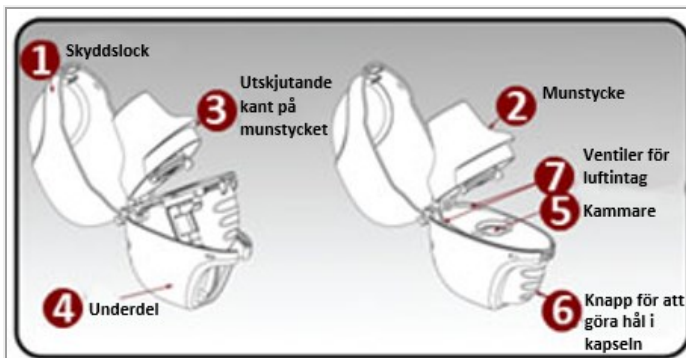
Säkerhet och effekt för Tiogiva 18 mikrogram för barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt/Bruksanvisning:

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

Inhalatorn är formgiven för Tiogiva kapslar. Tiogiva kapslar bör inhaleras via Tiogiva pulverinhalatorn.

Tiogiva pulverinhalator ska ersättas efter 6 månader, vilket motsvarar administrering av maximalt 180 kapslar.

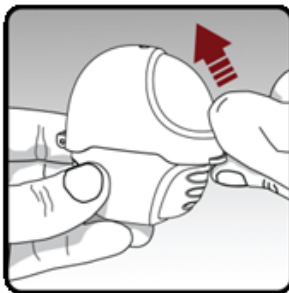


Tiogiva pulverinhalatorn består av:

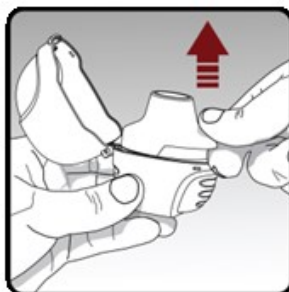
- 1 Skyddslock
- 2 Munstycke
- 3 Utskjutande kant på munstycket
- 4 Underdel
- 5 Kammare
- 6 Knapp för att göra hål i kapseln
- 7 Ventiler för luftintag

Att ta din dagliga dos läkemedel omfattar huvudsakligen 4 steg

Steg 1. Öppna din Tiogiva pulverinhalator:



- Öppna skyddslocket.



- Öppna munstycket genom att dra munstycket uppåt.

Steg 2. Placera kapseln i din Tiogiva pulverinhalator:



Ta ut en kapsel från blistret (ska göras omedelbart före användning, se "Blistrehantering") och placera kapseln i kammaren på din Tiogiva pulverinhalator. Kapseln kan placeras med valfri ände nedåt.



Stäng munstycket bestämt mot den grå underdelen tills du hör ett klickljud. Lämna skyddslocket öppet.

Steg 3. Gör hål i kapseln:

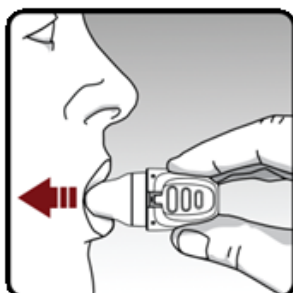


- Håll Tiogiva pulverinhalatorn med munstycket uppåt.
- Tryck in knappen fullständigt en gång och släpp den igen. Därigenom gör du hål i kapseln så att läkemedlet frigörs vid inandning.
- Tryck **inte** uppåt på underdelen när du trycker in knappen. Detta kan göra att inhalatorn öppnas, som vid rengöring (se "Rengöring av din Tiogiva pulverinhalator").
- Fortsätt hålla din inhalator upprätt.
- Skaka **inte** din Tiogiva pulverinhalator.

Steg 4. Ta hela din dagliga dos (2 inhalationer från samma kapsel):



- **Andas ut fullständigt i en utandning** och töm lungorna på all luft.
- **Viktigt:** Andas **inte** ut genom din Tiogiva pulverinhalator.

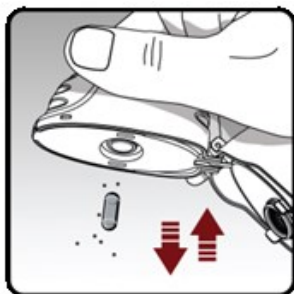


- Ta läkemedlet med din nästa inandning:
- **Håll huvudet upprätt och titta rakt fram.**
 - Lyft Tiogiva pulverinhalatorn till munnen och håll den horisontellt. Blockera inte ventilerna för luftintag.
 - Slut läpparna tätt runt munstycket.
 - Andas in långsamt och djupt tills dina lungor känns fulla. Du hör och/eller

känner att kapseln vibrerar (skramlar).

- Håll andan i några sekunder och ta samtidigt bort Tiogiva pulverinhalatorn från munnen.
- Återgå till normal andning.
- Upprepa steg 4 för att tömma kapseln fullständigt.

Rengöring av din Tiogiva pulverinhalator:



Töm din Tiogiva pulverinhalator varje dag.

- Öppna munstycket efter intag av din dagliga dos och stjälp ut den tomma kapseln och kasta den.
- Ta bort eventuella kapselbitar eller pulver som byggt upp genom att vända Tiogiva pulverinhalatorn upp och ner och, försiktigt men bestämt, knacka ut innehållet. Stäng sedan munstycket och skyddsloket för förvaring.

Rengör din Tiogiva pulverinhalator en gång i månaden.

Det tar 24 timmar att lufttorka Tiogiva pulverinhalatorn efter du rengjort den, så gör ren den omedelbart efter användning, så den är klar att använda vid nästa dosering.

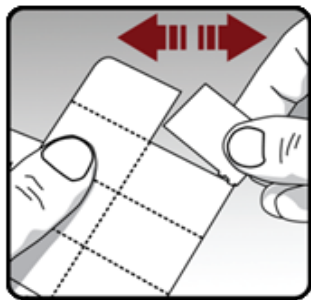
Rengöringssteg:

- Öppna skyddslocket och munstycket.
- Öppna underdelen genom att trycka knappen uppåt.
- Se efter om det finns kapselbitar eller om pulver byggts upp i kammaren. Knacka i så fall ut det.
- Skölj din Tiogiva pulverinhalator med varmvatten och tryck på knappen några gånger så att kammaren och nålen sköljs med rinnande vatten. Säkerställ att eventuellt pulver som byggts upp eller kapselbitar är borta.
- Torka Tiogiva pulverinhalatorn noga genom att hälla ur vattnet på en pappershandduk. Lufttorka därefter med skyddslocket, munstycket och underdelen öppna och utspridda så att de torkar helt. Utsidan av munstycket kan vid behov rengöras med en ren, fuktig trasa.



Blistershantering

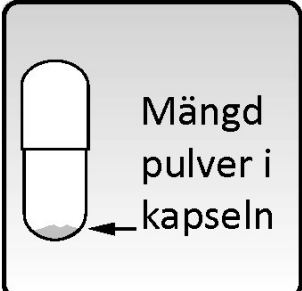
Separera endast ett blister per dag från blisterkartan genom att riva längs perforeringen.



Ta ut Tiogiva-kapseln från blistret:

- Klipp inte folien och använd inte vassa föremål för att ta ut kapseln från blisterförpackningen
- Vik upp blisterhörnet som är märkt med en pil och dra isär lagren av aluminiumfolie.
- Dra bort folien med text på till du kan se hela kapseln (ska göras omedelbart före användning)
- Om du har öppnat mer än ett blister ska den extra kapseln inte användas utan den ska kasseras.



	<ul style="list-style-type: none"> • Varje Tiogiva kapsel innehåller endast en liten mängd pulver, vilket är en full dos.
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot atropin eller dess derivat, t ex ipratropium eller oxitropium.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Omedelbara överkänslighetsreaktioner kan möjligen uppträda efter tillförelse av tiotropiumbromid inhalationspulver.

Som med andra läkemedel med antikolinerg aktivitet ska tiotropiumbromid användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blåshalsförträngning (se avsnitt 4.8).

Inhalationsläkemedel kan orsaka inhalationsutlöst bronkospasm.

Insättning av tiotropium ska ske med försiktighet till patienter som haft hjärtinfarkt under det senaste halvåret; någon form av instabil eller livshotande hjärtarytmi eller hjärtarytmi som krävt intervention eller förändring av läkemedelsbehandlingen det senaste året; sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV) under det senaste året. Dessa patienter exkluderas från de kliniska prövningarna och dessa tillstånd kan påverkas av den antikolinerga verkningsmekanismen.

Eftersom plasmakoncentrationen ökar med minskad njurfunktion hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) ska tiotropiumbromid användas endast om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken. Det finns ingen erfarenhet av långtidsbehandling av patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Patienterna ska uppmärksammas på att de ska undvika att få pulver i ögonen. De ska informeras om att detta kan utlösa eller förvärra trångvinkelglaukom, framkalla smärta eller obehag i ögonen; övergående dimsyn, halo- eller färgfenomen tillsammans med röda ögon beroende på svullnad i konjunktiva och ödem i kornea. Patienterna ska avbryta behandlingen med tiotropiumbromid och kontakta läkare omedelbart om en kombination av några av dessa ögonsymtom uppträder.

Muntorrhet till följd av antikolinergika kan vid långtidsbehandling öka risken för karies.

Tiotropiumbromid ska inte användas oftare än en gång per dygn (se avsnitt 4.9).

Tiogiva kapslar innehåller 5,2 mg laktos (motsvarande 5,5 mg laktosmonohydrat). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption. Hjälpämnet laktosmonohydrat kan innehålla små mängder av mjölkprotein som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Någon formell interaktionsstudie har inte genomförts. Tiotropiumbromid inhalationspulver har dock använts tillsammans med andra läkemedel utan kliniska tecken på interaktioner. De läkemedel som använts är betaagonister, metylxantiner, orala och inhalede steroider; dvs läkemedel som ofta används vid behandling av KOL.

Samtidig användning av långverkande beta-agonister (LABA) eller inhalede kortikosteroider har inte setts påverka exponeringen av tiotropium.

Samtidig tillförsel av tiotropiumbromid och andra antikolinerga läkemedel har inte undersökts och rekommenderas därför inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Kliniska data avseende fertilitet saknas för tiotropium. Pre-kliniska studier med tiotropium visade inte några tecken på negativ påverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts beträffande förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förekomst av yrsel, dimsyn och huvudvärk kan inverka på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

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

Tabellerad sammanfattning av biverkningar

Frekvensen av biverkningar som anges nedan baseras på incidens av biverkningar (dvs händelser som ansetts orsakade av tiotropium), som observerades i tiotropium-gruppen (9 647 patienter) i 28 poolade placebo-kontrollerade, kliniska studier med behandlingsperioder från 4 veckor upp till fyra år.

Frekvenserna definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

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

Beskrivning av vissa biverkningar

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

I de 28 kliniska studierna medförde muntorrhet att behandlingen avbröts hos 18 av de 9 647 patienter som behandlades med tiotropium (0,2 %).

Allvarliga biverkningar förenliga med antikolinerga effekter, inkluderar glaukom, förstoppning och tarmobstruktion inklusive paralytisk ileus liksom urinretention.

Övriga speciella patientgrupper

En ökad antikolinergisk effekt kan förekomma med ökande ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Höga doser tiotropiumbromid kan leda till antikolinerga symtom.

Det förekom dock inga systemiska antikolinerga biverkningar efter en engångsdos av 340 mikrogram tiotropiumbromid via inhalation till friska försökspersoner. Dessutom fann man inga relevanta biverkningar, fransett muntorrhet, vid 7 dagars tillförelse av upp till 170 mikrogram tiotropiumbromid till friska försökspersoner. I en studie med upprepade dosering till KOL-patienter med maximalt 43 mikrogram tiotropiumbromid/dygn under 4 veckor, uppträdde inga signifikanta biverkningar.

Akut intoxication genom oavsiktligt oralt intag av tiotropiumbromid kapslar kan inte förväntas, pga låg oral biotillgänglighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, inhalationer, antikolinergika

ATC-kod: R03B B04

Verkningsmekanism

Tiotropiumbromid är en långverkande, specifik muskarin-receptor-antagonist, som i klinisk praxis oftast kallas antikolinergikum. Genom bindning till de muskarina receptorerna i bronkernas glatta muskulatur, hämmar tiotropiumbromid den kolineriga (bronkkonstriktiva) effekten av acetylkolin, som frisätts från de parasympatiska nervändarna. Den har liknande affinitet till subtyperna av muskarina receptorer M₁ till M₅. I luftvägarna hämmar tiotropiumbromid kompetitivt och reversibelt M₃-receptorn, vilket leder till relaxering. Effekten var dosberoende och varade mer än 24 timmar. Den långa effektdurationen beror troligen på den mycket långsamma frisättningen från M₃-receptorn, som leder till en signifikant längre dissociationshalveringstid än den man sett med ipratropium. Som ett N-kvartärt antikolinergikum är tiotropiumbromid lokalt (bronk)selektivt vid tillförelse via inhalation, med en acceptabel terapeutisk bredd innan det ger upphov till systemiska antikolinerga effekter.

Farmakodynamisk effekt

Den bronkdilaterande effekten är primärt en lokal effekt i luftvägarna, inte en systemisk effekt. Dissociationen från M₂-receptorn är snabbare än från M₃, vilket i *in vitro* studier åstadkommer (kinetiskt kontrollerad) receptor subtyp-selektivitet för M₃ över M₂. Den kraftiga effekten och långsamma receptordissociationen motsvarar kliniskt den signifikanta och långverkande bronkdilatationen hos patienter med KOL.

Kardiell elektrofysiologi

Elektrofysiologi: I en särskild QT-studie på 53 friska frivilliga personer gav 18 mikrogram och 54 mikrogram tiotropium (dvs tre gånger den terapeutiska dosen) under 12 dagar ingen förlängning av QT-intervallet på EKG.

Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska prövningsprogrammet innehöll fyra ett-årsstudier och två sex-månadersstudier, alla randomiserade och dubbel-blinda, som totalt inkluderade 2663 patienter (1308 fick tiotropiumbromid). De studier som pågick ett år utgjordes av två placebokontrollerade studier och två studier med en aktiv kontroll (ipratropium). I de två sex-månadersstudierna användes både salmeterol och placebo som jämförelse. Man studerade lungfunktion och hälsorelaterade parametrar som dyspné, exacerbationer och hälsorelaterad livskvalitet.

Lungfunktion

Tiotropiumbromid tillfört en gång per dygn förbättrade lungfunktionen signifikant (forcerad expiratorisk volym under första sekunden, FEV₁ och forcerad vitalkapacitet, FVC) inom 30 minuter efter första dosen och effekten bibehölls under 24 timmar. Farmakodynamiskt steady state uppnåddes inom en vecka med maximal bronkdilatation från dag 3. Tiotropiumbromid förbättrade signifikant PEFR (Peak Expiratory Flow Rate) morgon och kväll vid patientens dagliga mätningar. Den bronkdilaterande effekten av tiotropiumbromid bibehölls under en ettårig behandlingsperiod utan några tecken på toleransutveckling.

En randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie av 105 KOL-patienter visade att bronkdilatationen bibehölls under dosintervallet 24 timmar, jämfört med placebo, oberoende av om läkemedlet administrerades på morgonen eller kvällen.

Kliniska studier (upp till 12 månader)

Dyspné, ansträngningstolerans

Tiotropiumbromid förbättrade signifikant dyspnén hos patienter, utvärderat enligt Transition Dyspnoea Index. Förbättringen bibehölls under behandlingstiden. Betydelsen av minskad dyspné vid ansträngning undersöktes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med 433 patienter med medelsvår till svår KOL. I dessa studier gav 6 veckors behandling med tiotropiumbromid signifikant förbättring av symtombegränsande belastningstid vid cykelergometri vid 75 % av maximal arbetskapacitet med 19,7 % (Studie A) respektive 28,3 % (Studie B) jämfört med placebo.

Hälsorelaterad livskvalitet

I en 9-månaders randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 492 patienter förbättrade tiotropiumbromid den hälsorelaterade livskvaliteten, bestämd som totalpoäng av St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Andelen patienter som behandlades med tiotropiumbromid som erhöll en betydelsefull förbättring i SGRQ totalpoäng (dvs > 4 enheter) var 10,9% högre jämfört med placebo (59,1% i tiotropiumbromid-gruppen jämfört med 48,2% i placebogruppen (p=0,029)). Medelvärde för skillnaden mellan grupperna var 4,19 enheter (p=0,001; konfidensintervall:1,69-6,68). Förbättringen av SGRQ undergrupper var 8,19 enheter för "symtom", 3,91 enheter för "aktivitet" och 3,61 enheter för "påverkan på dagligt liv". Förbättringen av dessa separata undergrupper var statistiskt signifikant.

KOL-exacerbationer

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 1 829 patienter med måttlig till mycket svår KOL ledde tiotropiumbromid till statistiskt signifikant minskning av andelen patienter som fick exacerbationer av KOL (från 32,2% till 27,8%) samt statistiskt signifikant färre exacerbationer, en minskning med 19% (från 1,05 till 0,85 fall per exponerat patientår). Dessutom var andelen patienter inlagda på sjukhus pga exacerbationer av KOL, 7,0% i tiotropiumgruppen och 9,5% i placebogruppen (p=0,056). Antalet sjukhusinläggningar pga KOL minskade med 30% (från 0,25 till 0,18 fall per exponerat patientår).

En randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy-studie på ett år med parallella grupper jämförde effekten av behandlingen med tiotropium 18 mikrogram en gång dagligen med salmeterol inhalationsspray 50 mikrogram två gånger dagligen på incidensen av medelsvåra till svåra exacerbationer hos 7 376 patienter med KOL med exacerbationer i anamnesen föregående år.

Tabell 1: Sammanfattning av effektmått vid exacerbationer

Effektmått	Tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver N = 3 707	Salmeterol 50 mikrogram inhalationsspray N = 3 669	Kvot (95% KI)	p-värde
Tid [dagar] till första exacerbation ¹	187	145	0,83 (0,77-0,90)	<0,001
Tid till första svåra (kräver sjukhusvård) exacerbation ²	-	-	0,72 (0,61-0,85)	<0,001
Patienter med ≥1 exacerbation, n (%) ³	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	<0,001
Patienter med ≥1 svår (kräver sjukhusvård) exacerbation, n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001

¹ Tid [dagar] avser första kvartilen patienter. Tid till händelseanalys gjordes med hjälp av Cox proportionella riskmodell med centra (poolade) och behandling som kovariater. Kvoten avser riskkvot.

² Tid till händelseanalys gjordes med hjälp av Cox's proportionella riskmodell med centra (poolade) och behandling som kovariater. Kvoten avser riskkvot. Tid [dagar] för första kvartilen patienter kunde inte beräknas då andelen patienter med svåra exacerbationer var för låg.

³ Antal patienter med händelser analyserades med hjälp av Cochran-Mantel-Haenszels test stratifierat per centra (poolad). Kvoten avser riskkvot.

Jämfört med salmeterol ökade tiotropiumbromid tid till första exacerbation (187 dagar jämfört med 145 dagar) med en 17%-ig reduktion av risken (riskkvot 0,83, 95 % konfidensintervall (KI) 0,77 - 0,90, $p < 0,001$). Tiotropiumbromid ökade också tiden till första svåra (kräver sjukhusvård) exacerbation (riskkvot 0,72, 95% KI 0,61 - 0,85, $p < 0,001$).

Långtidsstudier (över 1 år, upp till 4 år)

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie med 5 993 patienter (3 006 i placebogruppen och 2 987 i tiotropiumbromid-gruppen) som behandlades under 4 år bibehölls förbättringen i FEV₁ vid behandling med tiotropiumbromid jämfört med placebo, konstant under 4 års behandling. En större andel av patienterna i tiotropiumbromid-gruppen fullföljde ≥ 45 månaders behandling än i placebogruppen (63,8% respektive 55,4%, $p < 0,001$). Den årliga försämringen av FEV₁ jämfört med placebo var likartad mellan tiotropiumbromid och placebo. Under pågående behandling reducerades risken för dödsfall med 16%. Incidensen av dödsfall var 4,79 per 100 patientår i placebogruppen jämfört med 4,10 per 100 patientår i tiotropium-gruppen (riskkvot tiotropium/placebo = 0,84, 95% konfidensintervall = 0,73; 0,97). Behandling med tiotropium reducerade risken för respiratorisk svikt (noterat via biverkningsrapporter) med 19% (2,09 respektive 1,68 fall per 100 patientår, relativ risk tiotropium/placebo = 0,81, 95% konfidensintervall = 0,65; 0,999).

Tiotropium-aktiv kontrollstudie

En storskalig randomiserad, dubbelblind, aktivkontrollerad långtidsstudie med en observationstid på upp till 3 år har genomförts för att jämföra effekt och säkerhet hos tiotropiumbromid inhalationspulver och tiotropiumbromid soft mist inhaler (SMI) (5 694 patienter fick tiotropiumbromid inhalationspulver; 5 711 patienter fick tiotropiumbromid SMI). De primära effektvariablerna var tid till första KOL-exacerbation, mortalitet oavsett orsak och i en undergrupp (906 patienter) dal-FEV₁ (före dos).

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

Den bronkdilaterande effekten för tiotropiumbromid inhalationspulver bibehölls under 120 veckor, och var liknande den för tiotropiumbromid SMI. Den genomsnittliga skillnaden av Δ FEV₁ för tiotropiumbromid inhalationspulver jämfört med tiotropiumbromid SMI var 0,010 liter (95 % KI - 0,018 till 0,038 liter).

I en studie efter marknadsintroduktion, där tiotropiumbromid SMI jämfördes mot tiotropiumbromid inhalationspulver, var riskkvoten för mortalitet av alla orsaker (inklusive uppföljning av vital status) lika (riskkvot (tiotropiumbromid inhalationspulver/tiotropiumbromid inhalationsvätska, inhalator) 1,04 med 95% KI på 0,91-1,19).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för tiotropiumbromid, för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL och cystisk fibros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän introduktion

Tiotropiumbromid är en icke-kiral kvartär ammoniumförening som har begränsad löslighet i vatten. Tiotropiumbromid administreras som inhalationspulver. Vid inhalation deponeras huvuddelen av den tillförda dosen i mag-tarmkanalen och en mindre del i målorganet, lungan. Många av de farmakokinetiska uppgifter som beskrivs nedan har framkommit vid högre dosering än den som rekommenderas för behandling.

Allmän beskrivning av den aktiva substansen efter tillförelse av läkemedlet

Absorption

Efter inhalation av inhalationspulver hos unga friska försökspersoner uppvisades en biotillgänglighet av 19,5 %, vilket tyder på att den fraktion som når lungorna är höggradigt biotillgänglig. Orala lösningar av tiotropium har en absolut biotillgänglighet på 2-3%. Maximal plasmakoncentration av tiotropium uppmättes 5-7 minuter efter inhalation.

Vid steady state var maximala plasmakoncentrationen av tiotropium hos KOL-patienter 12,9 pg/ml och minskade snabbt enligt flerkompartmentkinetik. Dalvärdeskoncentrationen vid steady state var 1,71 pg/ml. Systemisk exponering för tiotropium efter inhalation av tiotropium inhalationspulver via pulverinhalatorn liknade den som erhöles vid inhalation av tiotropium inhalationsvätska.

Distribution

Tiotropium har en plasmaproteinbindning på 72% och uppvisar en distributionsvolym på 32 liter/kg. Koncentrationen i lungan är inte känd, men administreringsvägen gör att man förväntar avsevärt högre koncentrationer i lungan. Studier på råttor har visat att tiotropiumbromid inte passerar blod-hjärnbarriären i någon större utsträckning.

Metabolism

Tiotropiumbromid metaboliseras i liten utsträckning. 74% av en intravenös dos utsöndras oförändrat i urin hos friska försökspersoner. Estern tiotropiumbromid klyvs på icke enzymatisk väg till alkohol (N-metylskopin) och syra (ditietylglukol-syra) som båda är inaktiva på muskarinreceptorer. *In vitro* studier i humana levermikrosomer och hepatocyter antyder att en mindre andel av läkemedlet (< 20% av dosen efter intravenös tillförelse) metaboliseras genom cytokrom P450(CYP)-beroende oxidation med åtföljande glutation-konjugering till ett antal fas II-metaboliter.

In vitro-studier i levermikrosomer visar att dessa enzymatiska metabolismvägar, kan hämmas av CYP2D6 (och 3A4)-hämmare, kinidin, ketokonazol och gestoden. Alltså spelar CYP2D6 och 3A4 en roll i den metabolismväg som leder till eliminering av en mindre del av dosen.

Tiotropiumbromid hämmar inte CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i humana levermikrosomer, ens i koncentrationer högt över de terapeutiska.

Eliminering

Efter inhalation var den effektiva halveringstiden för tiotropium mellan 27-45 timmar hos KOL-patienter. Total clearance var 880 ml/min efter intravenös dosering till unga friska försökspersoner. Urinutsöndringen av oförändrad substans hos unga friska försökspersoner var 74 % av en intravenös dos. Efter inhalation av inhalationspulver hos KOL-patienter vid steady state var urinutsöndringen 7 % (1,3 mikrogram) av oförändrad substans under 24 timmar. Återstoden var framför allt substans som ej absorberats utan eliminerades via faeces. Renalt clearance av tiotropium överskrider kreatininclearance, vilket tyder på aktiv sekretion i njurarna. Efter upprepad inhalation en gång dagligen till KOL-patienter uppnås farmakokinetiskt steady state dag 7 utan ytterligare ackumulering.

Linjäritet/icke-linjäritet: Tiotropium uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska området oberoende av beredningsform.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter: Liksom för alla läkemedel som främst utsöndras renalt, kan stigande ålder relateras till minskat renalt clearance för tiotropium (365 ml/min hos KOL-patienter yngre än 65 år till 271 ml/min hos KOL-patienter äldre ≥ 65 år). Detta medförde ingen motsvarande ökning av $AUC_{0-6,ss}$ eller $C_{max,ss}$.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Efter daglig inhalation av tiotropium till steady state hos KOL-patienter, gav lätt nedsättning av njurfunktionen (CL_{CR} 50-80 ml/min) en något högre $AUC_{0-6,ss}$ (mellan 1,8-30 % högre) och $C_{max,ss}$ -värden som var jämförbara med patienter med normal njurfunktion ($CL_{CR} > 80$ ml/min).

Hos KOL-patienter med måttlig till svår njurinsufficiens ($CL_{CR} < 50$ ml/min) ledde intravenös administrering av tiotropium till dubblerad total exponering (82 % högre AUC_{0-4h} och 52% högre C_{max}) jämfört med KOL-patienter med normal njurfunktion, vilket bekräftades av plasmakoncentrationer efter tillförsel av inhalationspulver.

Patienter med nedsatt leverfunktion: Leverinsufficiens förväntas inte ha någon relevant inverkan på farmakokinetiken för tiotropium. Tiotropium utsöndras främst genom renal elimination (74% hos unga friska försökspersoner) och genom icke-enzymatisk esterklyvning till farmakologiskt inaktiva produkter.

Japanska KOL-patienter: I en jämförelse mellan studier var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av tiotropium 10 minuter efter administrering vid steady state 20 till 70% högre hos japanska patienter jämfört med kaukasiska KOL-patienter efter inhalation av tiotropium, men ingen ökad mortalitet eller kardiell risk syntes för japanska patienter jämfört med kaukasier. Farmakokinetiska data för andra etniska grupper är otillräckliga.

Barn: Se avsnitt 4.2.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det finns inget direkt samband mellan farmakokinetik och farmakodynamik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Många effekter som observerades i konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitetsstudier med upprepad dosering och reproduktionsstudier kunde förklaras med de antikolinerga egenskaperna hos tiotropiumbromid. Typiska effekter hos djuren var minskat födointag, minskad ökning av kroppsvikten, torr mun och näsa, minskat tårflöde och salivutsöndring, mydriasis och takykardi. Andra relevanta effekter som observerades i toxicitetsstudier med upprepad dosering var en lindrig irritation i luftvägarna hos råttor och mus (rinit och förändringar i epitelet i näshålan och struphuvudet) samt prostatit med avseende på proteindeposition och stenbildning i urinblåsan hos råttor.

Skadliga effekter med hänsyn till graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling kunde endast visas vid doser som var toxiska för moderdjuren. Tiotropiumbromid hade

inga teratogena effekter hos råtta eller kanin. I en allmän reproduktions- och fertilitetsstudie i råtta sågs inga negativa effekter på fertilitet eller parningsförmåga hos behandlade råttor eller deras avkomma, oavsett dos.

Förändringarna i luftvägarna (irritation) och urogenitala organ (prostatit) samt reproduktionstoxikologiska effekter observerades vid lokal eller systemisk tillförsel av mer än 5 gånger den terapeutiska dosen. Studier av genotoxicitet och karcinogen potential visade inga speciella risker för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Laktosmonohydrat (vilket kan innehålla små mängder av mjölkproteiner)

Kapselskal:

Hypromellos (E464)

Tryckfärg på kapseln:

Shellack (E904)

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol (E1520)

Ammoniak (E527)

Kaliumhydroxid (E464)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Tiogiva inhalator ska ersättas efter 6 månaders användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30° C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC/Aluminium-endosblister som innehåller 10 kapslar. Blistren tillhandahålls i en kartong med en inhalator.

Inhalatorn (MRX003-R) är en endosinhalator tillverkad av plastmaterialet akrylnitril-butadien-styren (ABS) och rostfritt stål.

Förpackningsstorlekar:

- Kartong med 30 kapslar (3 blister) och en Tiogiva pulverinhalator
- Kartong med 60 kapslar (6 blister) och en Tiogiva pulverinhalator
- Kartong med 90 kapslar (9 blister) och en Tiogiva pulverinhalator
- Kartong med 30 kapslar (3 blister)
- Kartong med 60 kapslar (6 blister)
- Kartong med 90 kapslar (9 blister)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Propellergatan 2
211 15 Malmö
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37441

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.12.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.05.2023