



## PRODUKTRESUMÉ

for

### Spiriva Respimat, inhalationsvæske, opløsning

**0. D.SP.NR.**  
21245

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Spiriva Respimat

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Der frigives 2,5 mikrogram tiotropium ved hvert pust (2 pust svarer til en dosis) svarende til 3,124 mikrogram tiotropiumbromidmonohydrat.

Den frigivne dosis er den dosis, som er tilgængelig for patienten efter passage gennem mundstykket.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Dette lægemiddel indeholder 0,0011 mg benzalkoniumchlorid i hvert pust.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Inhalationsvæske, opløsning.  
Klar, farveløs inhalationsvæske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

KOL

Tiotropium er en symptomlindrende bronkodilatator til vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Astma

Spiriva Respimat er en bronkodilatator til supplerende vedligeholdelsesbehandling af patienter i alderen 6 år og derover med svær astma, der har haft en eller flere alvorlige astma-eksacerbationer i det foregående år (se pkt. 4.2 og 5.1).

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

Lægemidlet må kun anvendes til inhalation. Patronen kan kun indsættes i og anvendes sammen med Respimat inhalatoren (se pkt. 4.2).

To pust fra Respimat inhalatoren svarer til en dosis.

Den anbefalede dosis for voksne er 5 mikrogram tiotropium - to pust fra Respimat inhalatoren - én gang om dagen på samme tidspunkt hver dag.

Den anbefalede dosis bør ikke overskrides.

Ved behandling af astma vil den fulde virkning først vise sig efter flere doser af lægemidlet. For voksne patienter med svær astma bør tiotropium anvendes i kombination med et kortikosteroid til inhalation ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budesonid/dag eller tilsvarende) og mindst et kontrollægemedel.

### Særlige populationer:

Ældre patienter kan anvende tiotropiumbromid i den anbefalede dosis.

Patienter med nedsat nyrefunktion kan anvende tiotropiumbromid i den anbefalede dosis.

For patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\leq 50$  ml/min) henvises til pkt. 4.4 og 5.2.

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

### *Pædiatrisk population*

#### *Astma*

Den anbefalede dosis for patienter i alderen 6 til 17 år er 5 mikrogram tiotropium – to pust fra Respimat inhalatoren – én gang om dagen på samme tidspunkt hver dag.

For unge (12-17 år) med svær astma bør tiotropium anvendes i kombination med et kortikosteroid til inhalation ( $> 800 - 1600$   $\mu\text{g}$  budesonid/dag eller tilsvarende) samt et kontrollægemedel, eller i kombination med et kortikosteroid til inhalation ( $400 - 800$   $\mu\text{g}$  budesonid/dag eller tilsvarende) og to kontrollægemedler.

For børn (6 – 11 år) med svær astma bør tiotropium anvendes i kombination med et kortikosteroid til inhalation ( $> 400$   $\mu\text{g}$  budesonid/dag eller tilsvarende) samt et kontrollægemedel, eller i kombination med et kortikosteroid til inhalation ( $200 - 400$   $\mu\text{g}$  budesonid/dag eller tilsvarende) og to kontrollægemedler.

Sikkerhed og virkning af Spiriva Respimat hos børn i alderen 6 – 17 år med moderat astma er ikke klarlagt. Sikkerhed og virkning af Spiriva Respimat hos børn under 6 år er ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogle anbefalinger vedrørende dosering.

### *KOL*

Der er ingen relevante indikationer for Spiriva Respimat til børn og unge under 18 år.

## Cystisk fibrose

Virkning og sikkerhed af Spiriva Respimat er ikke klarlagt (se pkt. 4.4 og 5.1).

### Administration

Patienten bør undervises i brugen af inhalatoren af en læge eller andet sundhedspersonale for at sikre korrekt brug af lægemidlet.

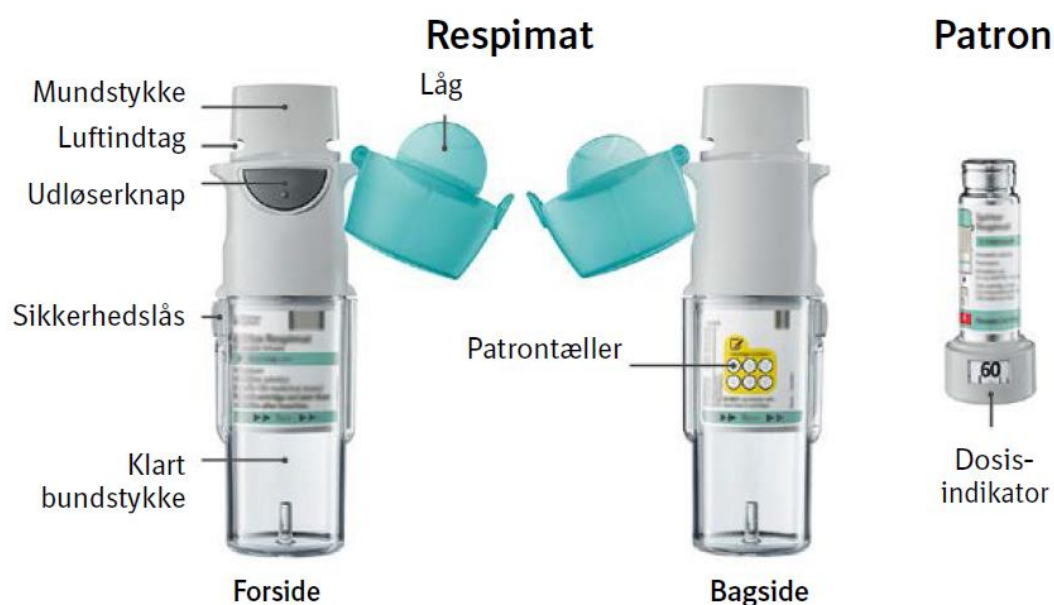
## Spiriva Respimat

### Brugsanvisning

#### Introduktion

Læs denne brugsanvisning før du starter med at bruge Spiriva Respimat. Børn bør kun bruge Spiriva Respimat med hjælp fra en voksen.

Inhalatoren skal kun bruges ÉN GANG DAGLIGT. Hver gang tages TO PUST.



- Hvis Spiriva Respimat ikke er blevet brugt inden for de sidste 7 dage, skal der udløses et pust ned mod gulvet.
- Hvis Spiriva Respimat ikke er blevet brugt i mere end 21 dage, skal trin 4-6 gentages (se under 'klargøring'), indtil der ses en medicinsky. Derefter skal trin 4-6 gentages yderligere tre gange.

#### Rengøring af Spiriva Respimat til flergangsbrug


Rengør mundstykket inkl. metaldysen med en fugtig klud mindst 1 gang om ugen. Hvis der forekommer en let misfarvning af metaldysen, betyder dette ikke noget for anvendelsen af Spiriva Respimat. Tør ydersiden af Spiriva Respimat inhalatoren med en fugtig klud, hvis nødvendigt.



## Hvornår er det nødvendigt med en ny inhalator

Når patienten har brugt en inhalator sammen med 6 patroner, skal der anskaffes en ny pakning Spiriva Respimat til flergangsbrug med en inhalator.



### Klargøring

<p><b>1. Tag det klare bundstykke af</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hold låget lukket.</li><li>• Tryk sikkerhedslåsen ind for at trække det klare bundstykke af.</li></ul>	
<p><b>2. Indsæt patron</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sæt patronen ind i inhalatoren.</li><li>• Placér inhalatoren på et fast underlag og tryk ned indtil patronen klikkes på plads.</li></ul>	
<p><b>3. Markér antallet af patroner</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Markér på inhalatorens etiket, når en ny patron tages i brug.</li><li>• Sæt det klare bundstykke på, så det siger klik.</li></ul>	

<p><b>4. Drej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold låget lukket.</li> <li>• Drej det klare bundstykke i samme retning som pilene på etiketten, indtil det siger <b>klik</b> (en halv omgang).</li> </ul>	
<p><b>5. Åbn</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Åbn låget og bøj det helt ud til siden.</li> </ul>	
<p><b>6. Tryk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hold inhalatoren, så den peger ned mod gulvet.</li> <li>• Tryk på udløserknappen.</li> <li>• Luk låget igen.</li> <li>• Gentag trin 4-6, indtil der ses en medicinsky.</li> <li>• <b>Når der ses en medicinsky</b>, gentages trin 4-6 yderligere tre gange.</li> </ul> <p>Nu er inhalatoren klar til brug og vil give 60 pust (30 doser).</p>	

## Daglig brug

<p><b>DREJ</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hold låget lukket.</li><li>• <b>DREJ</b> det klare bundstykke i samme retning som pilene på etiketten, indtil det siger <b>klik</b> (en halv omgang).</li></ul>	
<p><b>ÅBN</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>ÅBN</b> låget og bøj det helt ud til siden.</li></ul>	
<p><b>TRYK</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pust langsomt helt ud.</li><li>• Slut læberne tæt omkring mundstykket uden at blokere for lufthullerne. Inhalatoren skal pege mod den bagerste del af mundhulen.</li><li>• Start en langsom indånding gennem munden og <b>TRYK</b> samtidig på udløserknappen. Blev ved med at trække vejret langsomt ind gennem munden, så længe som muligt.</li><li>• Hold vejret i 10 sekunder eller så længe som muligt.</li><li>• Gentag <b>DREJ</b>, <b>ÅBN</b>, <b>TRYK</b>, så man får 2 pust.</li><li>• Luk låget og lad det være lukket, indtil inhalatoren skal bruges igen.</li></ul>	

### Hvornår skal Spiriva Respimat patronen udskiftes

Dosisindikatoren viser hvor mange pust der er tilbage i patronen.



60 pust tilbage.



Mindre end 10 pust tilbage. Anskaf en ny patron.



Patronen er brugt op. Drej det klare bundstykke for at løsne det. Inhalatoren er nu i låst position. Træk patronen ud af inhalatoren. Indsæt en ny patron (fortsæt med trin 2).

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for tiotropiumbromid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for atropin eller dets derivater, fx ipratropium eller oxitropium.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Hjælpestoffer

Benzalkoniumchlorid kan forårsage hvæsen og vejrtrækningsbesvær. Patienter med astma har øget risiko for denne bivirkning.

Tiotropiumbromid, én gang daglig som bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling, bør ikke anvendes til initial behandling af akutte bronkospasmeepisoder eller til lindring af akutte symptomer. I tilfælde af et akut anfald bør der anvendes en hurtigtvirkende beta2-agonist.

Spiriva Respimat bør ikke anvendes som monoterapi mod astma. Astmapatienter skal rådes til at fortsætte uændret med antiinflammatorisk behandling, dvs. inhalerede kortikosteroider sammen med Spiriva Respimat - også, når der sker en bedring af deres symptomer.

Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme straks efter administration af tiotropiumbromid inhalationsvæske.

I overensstemmelse med tiotropiumbromids antikolinerge virkning, skal det anvendes med forsigtighed til patienter med snærvinklet glaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsobstruktion.

Inhalerede lægemidler kan forårsage inhalationsinduceret bronkospasme.

Tiotropium skal anvendes med forsigtighed til patienter med

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

Da plasmakoncentrationen stiger hos patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\leq 50$  ml/min) bør tiotropiumbromid kun anvendes, hvis fordelene

opvejer den potentielle risiko. Der er ingen erfaring med langtidsbehandling af patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Patienterne skal gøres opmærksom på, at undgå at forstøvet medicin kommer i øjnene, da dette kan resultere i udløsning eller forværring af snærvinklet glaukom, øjensmerter eller ubehag, midlertidig sløring af synet, lysende ringe eller farvede områder sammen med røde øjne pga. tilstoppet tårekanal og cornea-ødem. Hvis der skulle forekomme en kombination af disse øjenssymptomer, skal patienten holde op med at anvende tiotropiumbromid og omgående konsultere en øjenlæge.

Mundtørhed, som er set ved antikolinerg behandling, kan i det lange løb føre til caries.

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

Spiriva Respimat frarådes ved cystisk fibrose (CF). Ved brug til patienter med CF kan Spiriva Respimat forværre tegn og symptomer på CF (f.eks. alvorlige hændelser, pulmonale eksacerbationer, luftvejsinfektioner).

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

Selvom der ikke er udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier, har tiotropiumbromid været givet sammen med andre lægemidler, som hyppigt anvendes i behandlingen af KOL og astma inkl. sympatomimetiske bronkodilatatorer, methylxanthiner, orale og inhalerede steroider, antihistaminer, mukolytika, leukotrien-receptorantagonister, cromoner og anti-IgE-behandling, uden at der er set kliniske tegn på lægemiddelinteraktioner.

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

Samtidig brug af tiotropiumbromid og andre antikolinerge lægemidler kan ikke anbefales, da det ikke er undersøgt.

#### **4.6 Graviditet og amning**

##### Graviditet

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

Der foreligger ikke kliniske data om tiotropiums indvirkning på fertiliteten. I data fra et ikke-klinisk studie sås ingen indvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).



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

Ikke mærkning.

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

#### 4.8 Bivirkninger

##### Opsummering af sikkerhedsprofilen

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

##### Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Frekvenser for bivirkningerne i nedenstående tabel er baseret på ukorrigeret incidensrate af bivirkninger (dvs. hændelser tilskrevet tiotropium) i tiotropiumgruppen fra 7 placebokontrollerede kliniske studier vedrørende KOL (3.282 patienter) og 12 placebokontrollerede kliniske studier med voksne og pædiatriske patienter med astma (1.930 patienter) med behandlingsperioder, der varierede fra fire uger til et år.

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed ud fra følgende konvention:

- Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )
- Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )
- Sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )
- Meget sjældent ( $< 1/10.000$ )
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Systemorganklasse iht. MedDRA-preferred term	Frekvens KOL	Frekvens astma
<b>Metabolisme og ernæring</b>		
Dehydrering	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Nervesystemet</b>		
Svimmelhed	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hovedpine	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Søvnløshed	Sjældent	Ikke almindelig
<b>Øjne</b>		
Glaukom	Sjældent	Ikke kendt
Øget intraokulært tryk	Sjældent	Ikke kendt
Sløret syn	Sjældent	Ikke kendt
<b>Hjerte</b>		
Atrieflimren	Sjældent	Ikke kendt
Palpitationer	Sjældent	Ikke almindelig
Supraventrikulær takykardi	Sjældent	Ikke kendt
Takykardi	Sjældent	Ikke kendt

<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		
Hoste	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Pharyngitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Dysfoni	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Epistaxis	Sjælden	Sjælden
Bronkospasme	Sjælden	Ikke almindelig
Laryngitis	Sjælden	Ikke kendt
Sinuitis	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Mave-tarm-kanalen</b>		
Mundtørhed	Almindelig	Ikke almindelig
Obstipation	Ikke almindelig	Sjælden
Oropharyngeal candidiasis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Dysfagi	Sjælden	Ikke kendt
Gastroøsofageal reflux	Sjælden	Ikke kendt
Caries	Sjælden	Ikke kendt
Gingivitis	Sjælden	Sjælden
Betændelse i tungen	Sjælden	Ikke kendt
Stomatitis	Ikke kendt	Sjælden
Tarmobstruktion inkl. paralytisk ileus	Ikke kendt	Ikke kendt
Kvalme	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Hud og subkutane væv</b>		
<b>Immunsystemet</b>		
Udslæt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Ikke almindelig	Sjælden
Angioødem	Sjælden	Sjælden
Nældefeber	Sjælden	Sjælden
Betændelse i huden	Sjælden	Ikke kendt
Tør hud	Sjælden	Ikke kendt
Overfølsomhedsreaktioner (inkl. akutte reaktioner)	Ikke kendt	Sjælden
Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		
Hævede led	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Nyrer og urinveje</b>		
Urinretention	Ikke almindelig	Ikke kendt
Dysuri	Ikke almindelig	Ikke kendt
Urinvejsinfektion	Sjælden	Sjælden

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I kontrollerede kliniske studier vedrørende KOL var de hyppigste bivirkninger antikolinerge bivirkninger, så som mundtørhed, hvilket forekom hos omtrent 2,9 % af patienterne. Ved astma var incidensen af mundtørhed 0,83 %.

I 7 kliniske studier vedrørende KOL var mundtørhed årsag til seponering hos 3 ud af 3.282 tiotropium behandlede patienter (0,1 %). I 12 kliniske studier om astma (1.930 patienter) blev der ikke rapporteret om seponeringer på grund af mundtørhed.

Alvorlige bivirkninger, som er konsistente med antikolinerge virkninger, omfatter glaukom, obstipation, obstruktion af tarmene inkl. paralytisk ileus samt urinretention.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhedsdatabase inkluderer 560 pædiatriske patienter (296 patienter i alderen 1 til 11 år og 264 patienter i alderen 12 til 17 år) fra 5 placebokontrollerede studier med behandlingsperioder varende fra 12 uger til et år. Frekvensen, typen og sværhedsgraden af bivirkninger i den pædiatriske population er sammenlignelige med dem for voksne.

#### Andre særlige populationer

Med stigende alder kan der forekomme en øget frekvens af antikolinerge virkninger.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
[dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

### **4.9 Overdosering**

Høje doser tiotropiumbromid 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. Desuden sås der heller ingen relevante bivirkninger ud over mundtørhed og tør næseslimhinde efter 14 dages inhalationsbehandling med op til 40 mikrogram tiotropiumbromid hos raske frivillige forsøgspersoner med undtagelse af udtalt nedsat sputsekretion fra dag 7 og fremad.

### **4.10 Udlevering**

B

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre lægemidler til inhalation ved astma og KOL, antikolinergika  
ATC-kode: R 03 BB 04

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

#### Virkningsmekanisme

Tiotropiumbromid er en langtidsvirkende, specifik muscarin-receptorantagonist. Det har sammenlignelig affinitet over for undertyperne M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>. I luftvejene binder tiotropiumbromid sig kompetitivt og reversibelt til M<sub>3</sub>-receptorerne i den glatte

bronkiemuskulatur og antagoniserer derved den kolinerge (bronkokonstriktive) virkning af acetylcholin, hvilket resulterer i relaksation af den glatte bronkiemuskulatur. Virkningen er dosisafhængig og varer mere end 24 timer. Som et N-kvaternært antikolinergikum er tiotropiumbromid topikalt (bronko-) selektivt, når det gives ved inhalation, hvilket påviser et acceptabelt, terapeutisk interval, før systemisk antikolinerg virkning kan forekomme.

#### Farmakodynamisk virkning

Tiotropiums dissociation fra især M<sub>3</sub>-receptorer er meget langsom med en væsentlig længere dissociationshalveringstid end ipratropium. Dissociation fra M<sub>2</sub>-receptorer er hurtigere end fra M<sub>3</sub>, som i funktionelle in vitro-studier udviste (med kinetisk kontrol) en receptor-undertype-selektivitet hos M<sub>3</sub>, der var større end for M<sub>2</sub>. Den høje potens, meget langsomme receptor-dissociation og selektivitet pga. administration ved inhalation korrelerede klinisk i signifikant og langtidsvirkende bronkodilatation hos patienter med KOL og astma.

#### Klinisk virkning og sikkerhed ved KOL

Det kliniske fase III udviklingsprogram omfattede to 1-års, to 12-ugers og to 4-ugers randomiserede, dobbeltblinde studier med 2.901 KOL-patienter (1.038 der fik en tiotropiumdosis på 5 µg). 1-års-studierne var begge placebokontrollerede. De to 12-ugers studier havde begge aktiv (ipratropium) og placebo-kontrolgrupper. I alle seks studier blev der foretaget lungefunktionsmålinger. Derudover omfattede de to 1-års studier helbredsevalueringer baseret på dyspnø, helbredsrelateret livskvalitet og virkningen på eksacerbationer.

#### Placebokontrollerede studier

##### Lungefunktion

Tiotropium inhalationsvæske, opløsning inhaleret én gang daglig medførte en signifikant forbedring af lungefunktionen ("forced expiratory volume" i et sekund (FEV<sub>1</sub>) og "forced vital capacity") i løbet af 30 minutter efter den første dosis sammenlignet med placebo [FEV<sub>1</sub> gennemsnitlig forbedring ved 30 minutter: 0,113 liter; 95 % konfidensinterval (KI): 0,102-0,125 liter, p<0,0001]. Forbedringen af lungefunktionen varede i 24 timer ved steady state sammenlignet med placebo (FEV<sub>1</sub> gennemsnitlig forbedring: 0,122 liter; 95 % KI: 0,106-0,138 liter, p<0,0001).

Farmakodynamisk steady state blev nået i løbet af en uge.

Sammenlignet med placebo forbedrede Spiriva Respimat morgen- og aften-PEFR (peak expiratory flow rate) signifikant, målt ved patientens daglige noteringer (PEFR gennemsnitlig forbedring: gennemsnitlig forbedring om morgenen 22 l/min; 95 % KI: 18-55 l/min, p<0,0001; aften 26 l/min; 95 % KI: 23-30 l/min, p<0,0001). Anvendelsen af Spiriva Respimat resulterede i en reduktion af behovsanvendelse af bronkodilatorer sammenlignet med placebo (gennemsnitlig reduktion i behovsmedicin var 0,66 gange pr. dag, 95 % KI: 0,51-0,81 gange pr. dag, p<0,0001).

Den bronkodilaterende virkning af Spiriva Respimat blev opretholdt i hele perioden på 1 år uden tegn på toleranceudvikling.

## Dyspnø, helbredsrelateret livskvalitet og KOL-eksacerbationer i 1 års langtidsstudierne:

### Dyspnø

Spiriva Respimat forbedrede dyspnø signifikant (vurderet vha. Transition Dyspnoea Index) sammenlignet med placebo (gennemsnitlig forbedring 1,05 enheder; 95 % KI: 0,73-1,38 enheder,  $p < 0,0001$ ). En forbedring blev opretholdt i hele behandlingsperioden.

### Helbredsrelateret livskvalitet

Forbedringen i gennemsnitlig samlet score af patienternes egen vurdering af livskvalitet (målt vha. St. George's Respiratory Questionnaire) mellem Spiriva Respimat vs. placebo var ved afslutningen af de to 1-årsstudier, 3,5 enheder (95 % KI: 2,1-4,9,  $p < 0,0001$ ). En nedgang på 4 enheder anses for at være klinisk relevant.

### KOL-eksacerbationer

I 3 randomiserede, dobbelt-blinde, placebokontrollerede kliniske 1-års studier resulterede behandling med Spiriva Respimat i en signifikant reduktion af KOL-eksacerbationer i forhold til placebo. KOL-eksacerbationer var defineret som "mindst to respiratoriske forværringer (hændelser/symptomer) med en varighed på 3 dage eller mere, som kræver ændring i behandling (ordination af antibiotika og/eller systemisk steroidbehandling og/eller signifikant ændring i KOL-medicineringen)". Spiriva Respimat behandlingen resulterede i en signifikant reduktion i indlæggelser på grund af KOL-eksacerbation (signifikant i de store eksacerbationsstudier med fornøden styrke).

Tabel 1 viser poolede data fra 2 fase III-studier samt en separat analyse af yderligere et eksacerbationsstudie. Alle typer af lungemedicin på nær andre antikolinergika og langtidsvirkende beta-agonister var tilladt som tillægsmedicin, f.eks. korttidsvirkende beta-agonister, inhalerede kortikosteroider og xanthiner. Langtidsvirkende beta-agonister var tilladt i eksacerbationsstudiet.

Tabel 1: Statistisk analyse af KOL-eksacerbationer og indlæggelseskrævende KOL-eksacerbationer hos patienter med moderat til meget svær KOL.

Studier (N <sub>Spiriva</sub> , N <sub>placebo</sub> )	Endepunkt	Spiriva Respimat	Placebo	% risiko reduktion (95 % CI) <sup>a</sup>	p-værdi
1-års fase III studie, pooled analyse <sup>d</sup>  (670, 653)	Dage til første KOL-eksacerbation	160 <sup>a</sup>	86 <sup>a</sup>	29 (16 til 40) <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup>
	Gennemsnitlig incidens rate for eksacerbationer per patient år	0,78 <sup>c</sup>	1,00 <sup>c</sup>	22 (8 til 33) <sup>c</sup>	0,002 <sup>c</sup>
	Tid til første indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation			25 (-16 til 51) <sup>b</sup>	0,20 <sup>b</sup>
	Gennemsnitlig incidensrate for indlæggelseskrævende eksacerbationer per patient år	0,09 <sup>c</sup>	0,11 <sup>c</sup>	20 (-4 til 38) <sup>c</sup>	0,096 <sup>c</sup>
1-års fase IIIb eksacerbations- studie  (1939, 1953)	Dage til første KOL eksacerbation	169 <sup>a</sup>	119 <sup>a</sup>	31 (23 til 37) <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup>
	Gennemsnitlig incidens rate for eksacerbationer per patient år	0,69 <sup>c</sup>	0,87 <sup>c</sup>	21 (13 til 28) <sup>c</sup>	<0,0001 <sup>c</sup>
	Tid til første indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation			27 (10 til 41) <sup>b</sup>	0,003 <sup>b</sup>
	Gennemsnitlig incidens rate for indlæggelseskrævende eksacerbationer per patient år	0,12 <sup>c</sup>	0,15 <sup>c</sup>	19 (7 til 30) <sup>c</sup>	0,004 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Tid til første hændelse: Antal dage med behandling når 25 % af patienterne havde haft mindst én KOL-eksacerbation / indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation. I studie A fik 25 % af placebobehandlede

en eksacerbation inden dag 112, mens 25 % i Spiriva Respimat-gruppen fik en eksacerbation inden dag 173 ( $p=0,09$ ); i studie B fik 25 % af placebobehandlede en eksacerbation inden dag 74, mens 25 % i Spiriva Respimat-gruppen fik en eksacerbation inden dag 149 ( $p<0,0001$ ).

<sup>b</sup> Risiko ratio er estimeret ved hjælp af en Cox proportional risiko analyse. Den procentuelle risikoreduktion er 100 (1 - risiko ratio).

<sup>c</sup> Poisson regression. Risikoreduktion er 100 (1 - rate ratio).

<sup>d</sup> Poolingen var specificeret ved studiedesignet. Eksacerbationsendepunktet var signifikant forbedret i enkeltanalyserne af de to 1-årsstudier.

### Aktivt-kontrolleret langtidsstudie med tiotropium

Der er udført et stort, randomiseret, dobbeltblindet og aktivt-kontrolleret langtidsstudie med en observationsperiode på op til 3 år for at sammenligne virkningen og sikkerheden af Spiriva Respimat og Spiriva HandiHaler (5.711 patienter fik Spiriva Respimat, og 5.694 patienter fik Spiriva HandiHaler). De primære endepunkter var tid til første KOL-eksacerbation og tid til mortalitet af alle årsager, og i et delstudie (906 patienter) trough FEV<sub>1</sub> (før dosis).

Tid til første KOL-eksacerbation var numerisk af samme størrelsesorden i studiet med Spiriva Respimat og Spiriva HandiHaler (hazard ratio (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) 0,98 med et 95 % CI = 0,93 til 1,03). Det mediane antal dage til den første KOL-eksacerbation var 756 dage for Spiriva Respimat og 719 dage for Spiriva HandiHaler.

Den bronkodilaterende virkning af Spiriva Respimat blev opretholdt over 120 uger og var af samme størrelsesorden som for Spiriva HandiHaler. Den gennemsnitlige forskel i trough FEV<sub>1</sub> for Spiriva Respimat vs Spiriva HandiHaler var -0,010 liter (95 % CI = -0,038 til 0,018 liter).

I postmarketingsstudiet TIOSPIR, der sammenlignede Spiriva Respimat og Spiriva HandiHaler, var mortalitet af alle årsager (herunder opfølgning på vitalstatus) af samme størrelsesorden, og hazard ratio (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) var 0,96; 95 % CI = 0,84 til 1,09). Eksposeringen for behandling var henholdsvis 13.135 og 13.050 patientår. I de placebokontrollerede studier med opfølgning på vitalstatus indtil afslutning af den tilsigtede behandlingsperiode så man en numerisk forøgelse af mortalitet af alle årsager for Spiriva Respimat sammenlignet med placebo (rate ratio (95 % konfidensinterval) på 1,33 (0,93 til 1,92) med en eksposering for behandling med Spiriva Respimat på 2.574 patientår. Den forøgede mortalitet blev set hos patienter med kendte forstyrrelser i hjerterytmen. Spiriva HandiHaler medførte en 13 % reduktion i risikoen for død ((hazard ratio, herunder opfølgning på vitalstatus, (tiotropium/placebo) = 0,87; 95 % CI = 0,76 til 0,99)). Eksposeringen for behandling med Spiriva HandiHaler var 10.927 patientår. I det placebokontrollerede studie med Spiriva HandiHaler og i TIOSPIR, med sammenligning af Spiriva Respimat og Spiriva HandiHaler, blev der ikke set nogen forøget mortalitetsrisiko i undergruppen af patienter med kendte forstyrrelser i hjerterytmen.

### Klinisk virkning og sikkerhed ved astma

Det kliniske fase III program for voksne med kronisk, vedvarende astma omfattede to 1-års randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier med i alt 907 astmapatienter (hvoraf 453 fik Spiriva Respimat) i kombination med ICS ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budesonid/dag eller tilsvarende) og en LABA. Studierne inkluderede måling af lungefunktion og alvorlige eksacerbationer som primære endepunkter.

### PrimoTinA-astmastudie

I de to 1-års studier med patienter, der havde symptomer under vedligeholdelsesbehandling med som minimum ICS ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budesonid/dag eller tilsvarende) plus LABA, medførte Spiriva Respimat klinisk relevante forbedringer af lungefunktionen sammenlignet med placebo, når den blev anvendt som tillægsmedicin til baggrundsbehandlingen.

I uge 24 var de gennemsnitlige forbedringer af peak og trough FEV<sub>1</sub> henholdsvis 0,110 liter (95 % CI: 0,063 til 0,158 liter,  $p < 0,0001$ ) og 0,093 liter (95 % CI: 0,050 til 0,137 liter,  $p < 0,0001$ ). Forbedringen af lungefunktionen sammenlignet med placebo varede i 24 timer.

I PrimoTinA-astmastudierne reducerede behandling med ICS plus LABA plus tiotropium til patienter med symptomer (N=453) risikoen for alvorlige astma-eksacerbationer med 21 % sammenlignet med behandling med ICS plus LABA plus placebo til patienter med symptomer (N=454). Risikoreduktionen med hensyn til det gennemsnitlige antal alvorlige astma-eksacerbationer/patientår var 20 %.

Dette blev underbygget af en reduktion på 31 % i risikoen for forværring af astma og en risikoreduktion på 24 % med hensyn til det gennemsnitlige antal forværringer af astma/patientår (se Tabel 2).

Tabel 2: Eksacerbationer hos patienter med symptomer i behandling med ICS ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budesonid/dag eller tilsvarende) plus LABA (PrimoTinA-astmastudie)

Studie	Endepunkt	Spiriva Respimat, tillægsmedicin til som minimum ICS <sup>a</sup> /LABA (N=453)	Placebo, tillæg til som minimum ICS <sup>a</sup> /LABA (N=454)	% risiko-reduktion (95 % CI)	p-værdi
To 1-års fase III-studier, samlet analyse	Dage til den 1. alvorlige astma-eksacerbation	282 <sup>c</sup>	226 <sup>c</sup>	21 <sup>b</sup> (0, 38)	0,0343
	Gennemsnitligt antal alvorlige astma-eksacerbationer/patientår	0,530	0,663	20 <sup>d</sup> (0, 36)	0,0458
	Dage til den 1. forværring af astma	315 <sup>c</sup>	181 <sup>c</sup>	31 <sup>b</sup> (18, 42)	<0,0001
	Gennemsnitligt antal forværringer af astma/patientår	2,145	2,835	24 <sup>d</sup> (9, 37)	0,0031

<sup>a</sup>  $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budesonid/dag eller tilsvarende.

<sup>b</sup> Hazard ratio, konfidensinterval og p-værdi stammer fra en Cox proportional hazards model med behandling alene som effekt. Den procentvise risikoreduktion er  $100(1-\text{hazard ratio})$ .

<sup>c</sup> Tid til første hændelse: dage i behandling indtil 25 %/50 % af patienterne havde mindst én alvorlig astma-eksacerbation/forværring af astma.

<sup>d</sup> Rate ratioen stammer fra en Poisson regression med logaritmen til eksponeringen (i enheden år) som offset. Den procentvise risikoreduktion er  $100(1-\text{rate ratio})$ .

## Pædiatrisk population

### KOL

Det Europæiske Lægemiddelagentur har fraveget kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Spiriva Respimat i alle undergrupper af den pædiatriske population med indikationen KOL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### Astma

Alle studier i det kliniske fase III program for vedvarende astma hos pædiatriske patienter (1-17 år) var randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede. Alle patienter var i baggrundsbehandling med en ICS.

### Svær astma

#### *Unge (12-17 år)*

I 12 ugers PensieTinA-astmastudiet blev 392 patienter (hvoraf 130 fik Spiriva Respimat) der var symptomatiske ved højdosis ICS med et kontrollægemedel eller ved en middeldosis ICS med yderligere 2 kontrollægemedler inkluderet.

For patienter i alderen 12 – 17 år, blev en højdosis ICS defineret som en dosis på > 800 - 1600 µg budesonid/dag eller tilsvarende og en middeldosis ICS som en dosis på 400 – 800 µg budesonid/dag eller tilsvarende. Yderligere kunne patienter i alderen 12 - 14 år tage en dosis ICS > 400 µg budesonid/dag eller tilsvarende, samt mindst et kontrollægemedel eller ≥ 200 µg budesonid/dag eller tilsvarende, samt mindst to kontrollægemedler.

I dette studie viste Spiriva Respimat forbedring i lungefunktionen sammenlignet med placebo, når den blev anvendt som tillæg til baggrundsbehandling. Dog var forskellen i peak og trough FEV<sub>1</sub> ikke statistisk signifikant.

- I uge 12 var den gennemsnitlige forbedring i peak og trough FEV<sub>1</sub> henholdsvis 0,090 liter (95 % CI: -0,019 til 0,198 liter, p=0,1039) og 0,054 liter (95 % CI: -0,061 til 0,168 liter, p=0,3605)
- I uge 12 havde Spiriva Respimat forbedret morgen og aften PEF signifikant (morgen 17,4 L/min; 95 % CI: 5,1 til 29,6 L/min; aften 17,6 L/min; 95 % CI: 5,9 til 29,6 L/min).

#### *Børn (6-11 år)*

I 12 ugers VivaTinA-astmastudiet blev 400 patienter (hvoraf 130 fik Spiriva Respimat) som var symptomatiske ved højdosis ICS med et kontrollægemedel eller ved middeldosis ICS med 2 kontrollægemedler inkluderet. Højdosis ICS blev defineret som en dosis på > 400 µg budesonid/dag eller tilsvarende, og en middeldosis som 200–400 µg budesonid/dag eller tilsvarende. I dette studie viste Spiriva Respimat en signifikant forbedring af lungefunktionen og astmakontrol sammenlignet med placebo, når den blev anvendt som tillæg til baggrundsbehandling.

- I uge 12 var den gennemsnitlige forbedring i peak og trough FEV<sub>1</sub> 0,139 liter (95 % CI: 0,075 til 0,203 liter, p<0,0001) og 0,087 liter (95 % CI: 0,019 til 0,154 liter, p=0,0117)



## Moderat Astma

### *Unge (12-17 år)*

I det 1-årige RubaTinA-astmastudie var 397 patienter (hvoraf 134 fik Spiriva Respimat) symptomatiske ved en middeldosis ICS (200–400 µg budesonid/dag eller tilsvarende for patienter i alderen 12-14 år eller 400-800 µg budesonid/dag eller tilsvarende for patienter i alderen 15-17 år). Spiriva Respimat viste signifikante forbedringer i lungefunktionen sammenlignet med placebo, når den blev anvendt som tillæg til baggrundsbehandling.

### *Børn (6-11 år)*

I det 1-årige CanoTinA-astmastudie var 401 patienter (hvoraf 135 fik Spiriva Respimat) symptomatiske ved en middeldosis ICS (200–400 µg budesonid/dag eller tilsvarende). Spiriva Respimat viste signifikante forbedringer i lungefunktionen sammenlignet med placebo, når den blev anvendt som tillæg til baggrundsbehandling.

### *Børn (1-5 år)*

Et 12 ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase II/III studie (NinoTinA-astma) blev gennemført med 101 børn med astma (hvoraf 31 fik Spiriva Respimat) i baggrundsbehandling med en ICS. En Aerochamber Plus Flow-Vu<sup>®</sup> holdekammer med ventil og ansigtsmaske blev brugt til at administrere medicineren hos 98 patienter.

Det primære formål med studiet var sikkerhed; vurdering af virkningen var eksplorativ.

Antallet og procentdelen af patienter der rapporterede bivirkninger uanset om de var relaterede eller ej er vist i tabel 3. Antallet af astma-bivirkninger var lavere for Spiriva Respimat sammenlignet med placebo. Den eksplorative vurdering af virkningen viste ingen forskelle mellem Spiriva Respimat og placebo.

Tabel 3: Hyppighed af rapporterede bivirkninger for  $\geq 5$  patienter i NinoTinA-astmastudiet (børn i alderen 1 til 5)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Antal af patienter	34 (100,0)	31 (100,0)
Patienter med bivirkninger	25 (73,5)	18 (58,1)
Nasopharyngitis	5 (14,7)	2 (6,5)
Infektioner i de øvre luftveje	1 (2,9)	5 (16,1)
Astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Pyrexia	6 (17,6)	3 (9,7)

\* MedDRA low level term under det foretrukne term "Astma" var enten "Astma forværring" eller "Eksacerbation af astma"

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Spiriva Respimat i undergruppen af pædiatriske patienter under 1 år (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### Klinisk effekt og sikkerhed ved cystisk fibrose (CF):

Det kliniske udviklingsprogram for CF omfattede 3 multicenterstudier med 959 patienter på 5 måneder og derover. Patienter under 5 år brugte en spacer (AeroChamber Plus<sup>®</sup>) med ansigtsmaske, og de blev kun inkluderet med henblik på vurdering af sikkerheden. De to meget afgørende studier (et fase II studie til fastlæggelse af dosis og et bekræftende fase III

studie) sammenlignede de virkninger, som Spiriva Respimat (tiotropium 5 µg: 469 patienter) og placebo (315 patienter) havde på lungefunktionen (procent af forventet FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4t</sub> og trough værdi for FEV<sub>1</sub>) i de 12 uger varende randomiserede, dobbeltblindede perioder. Fase III studiet omfattede også en ikke-blindet langtidsforlængelse på op til 12 måneder. I disse studier var al luftvejsmedicin, bortset fra antikolinergika, tilladt som sideløbende behandling, f.eks. langtidsvirkende betaagonister, mukolytika og antibiotika.

Tabel 4 viser virkningerne på lungefunktionen. Der er ikke set nogen signifikant bedring af symptomer og helbredsstatus (eksacerbationer vurderet ved hjælp af Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire og livskvalitet vurderet ved hjælp af Cystic Fibrosis Questionnaire).

Tabel 4: Korrigeret gennemsnitlig forskel i absolutte ændringer i forhold til baseline efter 12 uger, sammenlignet med placebo

	Fase II		Fase III			
	Alle patienter (N <sub>Spiriva</sub> = 176, N <sub>placebo</sub> = 168)		Alle patienter (N <sub>Spiriva</sub> = 293, N <sub>placebo</sub> = 147)		≤11 år (N <sub>Spiriva</sub> = 95, N <sub>placebo</sub> = 47)	≥12 år (N <sub>Spiriva</sub> = 198, N <sub>placebo</sub> = 100)
	middelværdi (95 % CI)	p-værdi	middelværdi (95 % CI)	p-værdi	middelværdi (95 % CI)	middelværdi (95 % CI)
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4t</sub> (% af forventet) <sup>a</sup> <i>absolutte ændringer</i>	<b>3,39</b> (1,67;5,12)	< 0,001	<b>1,64</b> (-0,27;3,55)	0,092	<b>-0,63</b> (-4,58;3,32)	<b>2,58</b> (0,50;4,65)
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4t</sub> (liter) <i>absolutte ændringer</i>	<b>0,09</b> (0,05;0,14)	< 0,001	<b>0,07</b> (0,02;0,12)	0,010	<b>0,01</b> (-0,07;0,08)	<b>0,10</b> (0,03;0,17)
Trough FEV <sub>1</sub> (% af forventet) <sup>a</sup> <i>absolutte ændringer</i>	<b>2,22</b> (0,38;4,06)	0,018	<b>1,40</b> -0,50;3,30	0,150	<b>-1,24</b> (-5,20;-271)	<b>2,56</b> (0,49;4,62)
Trough FEV <sub>1</sub> (liter) <i>absolutte ændringer</i>	<b>0,06</b> (0,01;0,11)	0,028	<b>0,07</b> (0,02;0,12)	0,012	<b>-0,01</b> (-0,08;0,06)	<b>0,10</b> (0,03;0,17)

<sup>a</sup> Sidestillede primære endepunkter

Alle de bivirkninger der blev set i CF-studierne, er kendte bivirkninger af tiotropium (se pkt. 4.8). De hyppigst observerede uønskede hændelser i den 12 uger varende dobbeltblindede periode, som blev anset for relaterede, var hoste (4,1 %) og mundtørhed (2,8 %).

Tabel 5 viser antal og procentdel af patienter, som rapporterede hændelser (AEs) af særlig interesse ved cystisk fibrose, uanset om de var relaterede eller ej. Antal tegn og symptomer, der blev anset for manifestationer af cystisk fibrose, blev forøget ved behandling med tiotropium, især hos patienter ≤11 år, men forøgelsen var ikke statistisk signifikant.

Tabel 5: Procentdel af patienter med AEs af særlig interesse ved cystisk fibrose (efter aldersgruppe) i løbet af 12 ugers behandling, uanset om de var relaterede eller ej (samlede data fra fase II og fase III)

	≤11 år		≥12 år	
	N <sub>placebo</sub> = 96	N <sub>Spiriva</sub> = 158	N <sub>placebo</sub> = 215	N <sub>Spiriva</sub> = 307
Abdominalsmerter	7,3	7,0	5,1	6,2
Forstoppelse	1,0	1,9	2,3	2,6
Syndrom med distal intestinal obstruktion	0,0	0,0	1,4	1,3
Luftvejsinfektioner	34,4	36,7	28,4	28,3
Øget ekspektorat	1,0	5,1	5,6	6,2
Eksacerbationer	10,4	14,6	18,6	17,9

“Syndrom med distal intestinal obstruktion” og “Øget ekspektorat” er MedDRA preferred terms. “Luftvejsinfektioner” er en MedDRA higher level group term. “Abdominalsmerter”, “Forstoppelse” og “Eksacerbationer” er forskellige MedDRA preferred terms.

34 (10,9 %) patienter randomiseret til placebo og 56 (12,0 %) patienter randomiseret til Spiriva Respimat oplevede en alvorlig hændelse.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har fraveget kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Spiriva Respimat i undergruppen af pædiatriske patienter under 1 år.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### a) Generel introduktion

Tiotropiumbromid er en ikke-chiral kvaternær ammoniumforbindelse, som er tungt opløseligt i vand. Tiotropiumbromid fås som inhalationsvæske til inhalation vha. Respimat inhalatoren. Ca. 40 % af den inhalerede dosis deponeres i lungerne, som er målorganet, og resten i mave-tarmkanalen. Nogle af de nedenfor anførte farmakokinetiske data blev opnået med højere doser end anbefalet til behandling.

### b) Generelle karakteristika ved den aktive substans efter administration af lægemidlet

#### *Absorption*

Hos unge, raske frivillige tyder urinudskillelsesdata efter inhalation på, at ca. 33 % af den inhalerede dosis når det systemiske kredsløb. Orale opløsninger af tiotropiumbromid har en absolut biotilgængelighed på 2-3 %. Det forventes ikke, at føde vil have indflydelse på absorptionen af den kvaternære ammoniumforbindelse.

De maksimale plasmakoncentrationer af tiotropium blev set 5-7 minutter efter inhalation. Ved steady state blev der opnået peak plasmaniveauer for tiotropium på 10,5 pg/ml hos KOL-patienter, og de faldt hurtigt i et multi-kompartimentelt forløb. Steady-state trough-plasmakoncentrationer var 1,60 pg/ml.

Hos astmapatienter blev der opnået en steady state peak plasmakoncentration af tiotropium på 5,15 pg/ml 5 minutter efter administration af samme dosis.

Den systemiske eksponering for tiotropium efter inhalation af tiotropium via Respimat inhalatoren var af samme størrelsesorden som for tiotropium inhaleret via HandiHaler inhalatoren.

#### *Fordeling*

Lægemidlet har en plasmaproteinbinding på 72 % og distributionsvolumen er 32 l/kg. Lokale koncentrationer i lungerne kendes ikke, men administrationsmåden tyder på væsentlig højere koncentrationer i lungerne. Studier hos rotter har vist, at tiotropium ikke passerer blod/hjerne-barrieren i nogen særlig grad.

### *Biotransformation*

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

In vitro-studier med levermikrosomer afslører, at den enzymatiske nedbrydning kan hæmmes af CYP 2D6 (og 3A4)-inhibitorer, quinidin, ketoconazol og gestoden. CYP 2D6 og 3A4 er således involveret i en metabolisk nedbrydning og derved ansvarlig for udskillelsen af en mindre del af dosis.

Tiotropiumbromid, endda i doser over terapeutiske koncentrationer, hæmmer ikke CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i humane levermikrosomer.

### *Elimination*

Hos raske frivillige og KOL-patienter varierer den effektive halveringstid for tiotropium efter inhalation fra 27 til 45 timer. Hos astmapatienter var den effektive halveringstid 34 timer. Total clearance var 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 opløsningen indtil steady state, er urinudskillelsen 18,6 % (0,93 µg) af dosis, og resten, hovedsageligt ikke-absorberet lægemiddel, udskilles med fæces. Hos raske frivillige, efter inhalation af opløsningen indtil steady state, udskilles 20,1-29,4 % af dosis med urinen, og resten, hovedsageligt ikke-absorberet lægemiddel, udskilles med fæces. Hos astmapatienter udskilles 11,9 % (0,595 µg) af dosis uomdannet i urinen i løbet af 24 timer efter dosis ved steady state. Den renale clearance af tiotropium overstiger kreatinin clearance, hvilket tyder på sekretion via nyrerne.

Hos KOL-patienter, efter inhalation én gang daglig over længere tid, blev farmakokinetisk steady state opnået på dag 7 uden efterfølgende akkumulering.

### *Linearitet/Nonlinearitet*

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

## c) Patientkarakteristika

### *Ældre patienter*

Som for alle lægemidler, der hovedsageligt udskilles renalt, sker der ved stigende alder et fald i den renale clearance af tiotropium (347 ml/min hos KOL-patienter < 65 år til 275 ml/min hos KOL-patienter ≥ 65 år). Dette medførte ikke en tilsvarende forøgelse af værdierne for  $AUC_{0-6, \text{steady state (ss)}}$  eller  $C_{\text{max,ss}}$ . Hos astmapatienter varierede eksponeringen for tiotropium ikke med alderen.

### *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 ( $CL_{CR}$  50 - 80 ml/min) medførte lidt højere værdier for  $AUC_{0-6,ss}$  (mellem 1,8 og 30 % højere), og tilsvarende for  $C_{max,ss}$ , sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion ( $CL_{CR} >80$  ml/min).

Hos KOL-patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR} < 50$  ml/min) medførte intravenøs administration af en enkelt dosis tiotropium en fordobling af den totale eksponering (82 % højere  $AUC_{0-4t}$  og 52 % højere  $C_{max}$ ) sammenlignet med KOL-patienter med normal nyrefunktion, hvilket blev bekræftet ved måling af plasmakoncentrationer efter inhalation af pulver.

Hos astmapatienter med let nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR}$  50-80 ml/min) medførte inhaleret tiotropium ingen relevante forøgelser af eksponeringen sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

### *Patienter med nedsat leverfunktion*

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

### *Japanske KOL-patienter*

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

### *Pædiatriske patienter*

#### Astma

Peak og total (AUC og urinudskillelse) eksponering af tiotropium er sammenlignelig mellem astmapatienter i alderen 6-11 år, 12-17 år og  $\geq 18$ . Baseret på urinudskillelsen var den totale eksponering af tiotropium, blandt patienter i alderen 1 til 5 år, 52 % til 60 % lavere end i de ældre aldersgrupper. Data for total eksponering var sammenlignelig for alle aldersgrupper, når man justerede for kroppens overfladeareal. Spiriva Respimat blev administreret med et holdekammer med ventil og ansigtsmaske hos patienter i alderen 1 til 5 år.

#### KOL

Der var ingen pædiatriske patienter i KOL-programmet (se pkt. 4.2).

#### Cystisk Fibrose

Efter inhalation af 5  $\mu$ g tiotropium var plasmaniveauet for tiotropium hos CF-patienter  $\geq 5$  år 10,1 pg/ml 5 minutter efter dosering ved steady state og faldt hurtigt derefter. Den fraktion af dosis, der var tilgængelig hos CF-patienter  $< 5$  år som brugte spaceren og masken, var ca. 3 til 4 gange lavere end hos CF-patienter på 5 år og derover. Hos CF-patienter  $< 5$  år var eksponeringen for tiotropium relateret til legemsvægt.

#### d) Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er ingen direkte sammenhæng mellem farmakokinetik og farmakodynamik.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

Hos unge rotter, der blev eksponeret fra dag 7 efter fødslen og indtil de blev kønsmodne, blev der set de samme direkte og indirekte farmakologiske ændringer som i toksicitetsstudierne med gentagne doser og endvidere rhinitis. Der blev ikke set nogen systemisk toksicitet, og der blev ikke set nogen toksikologisk relevante virkninger på meget vigtige udviklingsmæssige parametre eller udvikling af trachea eller meget væsentlige organer.

Skadelige virkninger på graviditet, fosterudvikling, fødsel og postnatal udvikling kunne kun påvises ved doser, der var toksiske for moderen. Tiotropiumbromid var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. I et almindeligt reproduktions- og fertilitetsstudie udført på rotter sås ved de anvendte doser ingen antydning af nogen fertilitetsbivirkninger eller indvirkning på formeringsevnen på hverken de behandlede forældre dyr eller på afkommet. De respiratoriske (irritation) og urogenitale (prostatitis) ændringer og reproduktionstoksicitet sås ved lokale eller systemiske eksponeringer med mere end 5 gange den terapeutiske eksponering. Studier med genotoksicitet og karcinogenicitet viser ingen særlig risiko for mennesker.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Benzalkoniumchlorid  
Dinatriumedetat  
Renset vand  
Saltsyre 3,6 % (til justering af pH)

### 6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

3 år.  
Efter ibrugtagning af patron: 3 måneder  
Efter ibrugtagning af inhalator: 1 år

Anbefalet brug: 6 patroner per inhalator

Bemærk: Funktionen af Respimat inhalatoren til flergangsbrug er påvist i test til 540 pust (hvilket svarer til 9 patroner).

#### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke fryses.

#### 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

*Type og materiale på den beholder, der er i kontakt med produktet*

Opløsning fyldt på polyethylen/polypropylen-patron med polypropylenlåg med integreret silikoneforsegling. Patronen ligger inde i en aluminiumscylinger.

*Pakningsstørrelse og udstyr*

Enkeltpakning: 1 Respimat inhalator til flergangsbrug og 1 patron med medicin til 60 pust (30 dagsdoser).

Tredobbelt pakning: 1 Respimat inhalator til flergangsbrug og 3 patroner med medicin til 60 pust (30 dagsdoser) i hver.

Enkelt refill-pakning: 1 patron med medicin til 60 pust (30 dagsdoser).

Tredobbelt refill-pakning: 3 patroner med medicin til 60 pust (30 dagsdoser) i hver.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt medicin og beholdere indeholdende medicinrester, bør afleveres på apoteket.

#### 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

##### Repræsentant

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Strødamvej 52  
2100 København Ø

#### 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

39853

#### 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

12. april 2002

#### 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

15. november 2018

Tilskudsstatus: Generelt tilskud

Udleveringsgruppe: B

Pris: Dagsaktuel pris findes på [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)