

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spiriva 18 microgram inhalatiepoeder in harde capsule

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 22,5 microgram tiotropiumbromide monohydraat, overeenkomend met 18 microgram tiotropium.

De afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de HandiHaler verlaat) is 10 microgram tiotropium.

Hulpstof met bekend effect:

Een capsule bevat 5,5 milligram lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule.

Lichtgroene capsules met inhalatiepoeder, langs de buitenkant bedrukt met de productcode TI 01 en het bedrijfslogo.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Spiriva is een bronchusverwijder, aangewezen als onderhoudsbehandeling om de symptomen van patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) te verlichten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dit geneesmiddel mag alleen gebruikt worden door middel van inhalatie.

De aanbevolen dosering voor tiotropiumbromide is een inhalatie van de inhoud van een capsule met behulp van de HandiHaler, eenmaal per dag en steeds op hetzelfde uur van de dag.

De aanbevolen dosis mag niet worden overschreden.

Spiriva capsules zijn alleen voor inhalatie en niet voor orale inname.

Spirivacapsules mogen niet worden ingeslikt.

Spiriva capsules mogen alleen maar worden geïnhaleerd met de HandiHaler.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten kunnen tiotropiumbromide in de aanbevolen dosering gebruiken.

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen tiotropiumbromide in de aanbevolen dosering gebruiken. Voor patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min) zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2

Patiënten met leverinsufficiëntie kunnen tiotropiumbromide in de aanbevolen dosering gebruiken (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

COPD

Gebruik bij kinderen en jongeren (onder de 18 jaar) is niet relevant binnen de indicatie zoals vermeld in rubriek 4.1

Cystische fibrose

De veiligheid en werkzaamheid van Spiriva 18 microgram bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

The HandiHaler is een inhalator speciaal ontworpen zodat patiënten de medicatie in de Spiriva capsules kunnen inhaleren. The HandiHaler dient niet te worden gebruikt om andere geneesmiddelen in te nemen. De HandiHaler is bedoeld voor één patiënt en kan meerdere keren worden gebruikt.

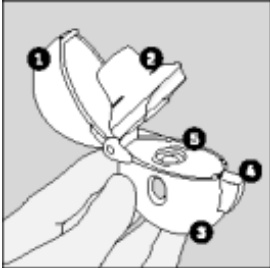
Om er zeker van te zijn dat dit geneesmiddel op de juiste manier wordt toegediend, moet de patiënt goed uitgelegd krijgen hoe de inhalator gebruikt moet worden, door een arts of een andere medisch deskundige.

Instructies voor het gebruik van de inhalator

De volgende stappen moeten door patiënten gevolgd worden om de HandiHaler te gebruiken.



Volg nauwgezet de instructies van uw arts voor het gebruik van Spiriva.
Na het eerste gebruik, kunt u de HandiHaler een jaar lang gebruiken om uw geneesmiddel te inhaleren.

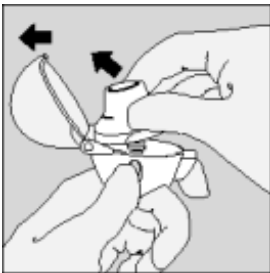


De HandiHaler

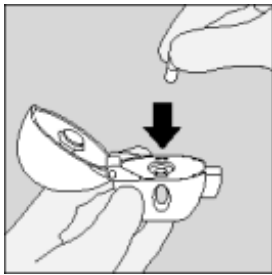
- ☐ Beschermkap
- ☐ Mondstuk
- ☐ Capsulehouder
- ☐ Drukknop (groen) om de capsule te doorprikken
- ☐ Opening voor de capsule



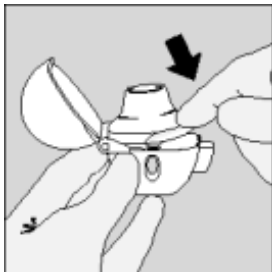
1. Klap de beschermkap open door de groene knop volledig in te drukken en los te laten.



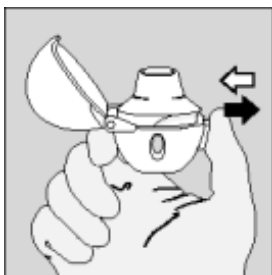
2. Open de beschermkap volledig door hem naar omhoog te trekken. Klap daarna het mondstuk open door het naar omhoog te trekken.



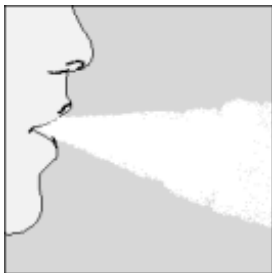
3. Haal een Spiriva capsule uit de blisterverpakking (doe dit pas vlak vóór het gebruik) en stop ze in de opening (□), zoals hiernaast staat afgebeeld. Het maakt niet uit welke kant van de capsule naar boven gericht is.



4. Sluit het mondstuk goed, **totdat u een klik hoort**, en laat de beschermkap open.

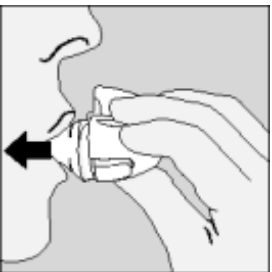


5. Houd het HandiHaler apparaatje verticaal, met het mondstuk naar boven gericht en druk de groene knop in één keer helemaal in. Laat de knop vervolgens weer los. Door het indrukken van de groene knop wordt de capsule doorprikt, zodat het poeder uit de capsule kan vrijkomen tijdens inhalatie.



6. Adem volledig uit.

Belangrijk: let er bij het uitademen op, dat u nooit in het mondstuk uitademt.

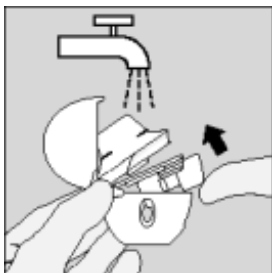


7. Breng na volledige uitademing de HandiHaler naar uw mond en sluit uw lippen stevig rond het mondstuk. Houd uw hoofd rechtop en adem langzaam en diep in, met voldoende kracht zodat u de capsule hoort of voelt trillen. Adem zo diep in dat uw longen volledig gevuld zijn. Houd vervolgens uw adem zo lang mogelijk in en haal de HandiHaler uit uw mond. Adem rustig uit. Adem vervolgens weer normaal. Herhaal nog éénmaal stappen 6 en 7. De capsule is dan volledig leeg.



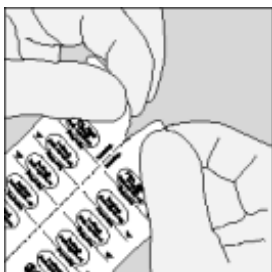
8. Open opnieuw het mondstuk. Tik de gebruikte capsule eruit en gooi ze weg. Sluit het mondstuk en de beschermkap en berg uw HandiHaler apparaatje op.

Reinigen van de HandiHaler



Maak de HandiHaler één keer per maand schoon. Open de beschermkap en het mondstuk. Open vervolgens de capsulehouder door de drukknop op te tillen. Spoel de HandiHaler helemaal uit met warm water om achtergebleven poederresten te verwijderen. Droog de HandiHaler grondig door het achtergebleven water met een papieren servetje te verwijderen. Laat de HandiHaler vervolgens aan de lucht drogen en laat daarbij de beschermkap, mondstuk en de capsulehouder open. Het duurt ongeveer 24 uur voordat de HandiHaler helemaal droog is. Maak hem daarom onmiddellijk na gebruik schoon, zodat hij klaar is voor uw volgende inhalatie. Zo nodig kan de buitenkant van de HandiHaler met een vochtig doekje worden schoongemaakt.

Openen van de blisterverpakking



A. Deel de Spiriva blisterverpakking langs de perforatielijn in twee helften.



B. Trek de folie vanaf het vrije uiteinde naar achter tot één capsule helemaal zichtbaar wordt. **Doe dit pas vlak vóór het gebruik.** Wanneer per vergissing een tweede capsule aan de lucht wordt blootgesteld, moet deze weggegooid worden.



C. Haal de capsule eruit.

De Spiriva capsules bevatten slechts een kleine hoeveelheid poeder en zijn dus maar gedeeltelijk gevuld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof, of voor atropine of derivaten zoals ipratropium of oxitropium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tiotropiumbromide, een bronchusverwijder voor éénmaaldaagse onderhoudsbehandeling, mag niet worden gebruikt als aanvangsbehandeling van acute episoden van bronchospasmen, dus niet voor urgentietherapie.

Na toediening van tiotropiumbromide inhalatiepoeder kunnen onmiddellijke overgevoeligheidsreacties optreden.

Omwille van de anticholinerge werking dient tiotropiumbromide met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met gesloten-hoek-glaucoom, prostaathyperplasie of blaashalsobstructie (zie rubriek 4.8).

Per inhalatie toegediende geneesmiddelen kunnen bronchospasmen veroorzaken toe te schrijven aan de toedieningsweg.

Tiotropium dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een recent myocardinfarct (<6 maanden), onstabiele of levensbedreigende cardiale aritmie of cardiale aritmie waarvoor in het afgelopen jaar een interventie of verandering in medicamenteuze behandeling nodig is geweest of ziekenhuisopname voor hartfalen (NYHA-klasse III of IV) in het afgelopen jaar. Deze patiënten werden uitgesloten van de klinische studies en deze aandoeningen kunnen mogelijk beïnvloed worden door het anticholinerge werkingsmechanisme.

Aangezien bij een afgenomen nierfunctie de plasmaconcentraties stijgen, mag tiotropiumbromide bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinine clearance van ≤ 50 ml/min) alleen maar worden gebruikt indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's. Er is geen lange-termijn ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2.).

Patiënten dienen te worden gewaarschuwd dat contact van het inhalatiepoeder met het oog moet vermeden worden. Ze dienen te worden geïnformeerd dat oogcontact gesloten-hoek-glaucoom, pijn of een onaangenaam gevoel in de ogen, tijdelijk wazig zien, visuele halo's of gekleurde beelden gecombineerd met rode ogen door congestie van de conjunctivae en een oedeem van de cornea, kan uitlokken of verergeren. Wanneer één of meerdere van deze symptomen zich voordoen, dient de patiënt het gebruik van tiotropiumbromide te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen.

De droge mond, die wordt waargenomen bij de behandeling met anticholinergica, kan op lange termijn samengaan met tandcariës.

Tiotropiumbromide dient niet vaker dan éénmaal per dag te worden gebruikt (zie rubriek 4.9).

Spiriva capsules bevatten 5,5 mg lactose monohydraat. Deze hoeveelheid veroorzaakt gewoonlijk geen problemen bij patiënten met een lactose-intolerantie. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. De hulpstof lactosemonohydraat kan kleine hoeveelheden melkeiwitten bevatten die een allergische reactie zouden kunnen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel er geen formele interactiestudies zijn uitgevoerd, werd tiotropiumbromide inhalatiepoeder in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt. Er zijn hieruit geen klinische aanwijzingen voor geneesmiddelen-interactie gekomen. Dit geldt voor sympathicomimetische bronchusverwijders, methylxanthines en orale en geïnhalerde corticosteroïden, courant gebruikt bij de behandeling van COPD.

Er werd geen verandering in de blootstelling aan tiotropium gevonden bij gebruik van een LABA of ICS.

Gelijktijdige toediening van tiotropiumbromide en andere anticholinergica is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van tiotropium bij zwangere vrouwen. Er zijn geen directe of indirecte schadelijke reproductietoxische effecten gevonden in dierstudies bij klinisch relevante doseringen (zie 5.3). Als voorzorgsmaatregel kan het gebruik van Spiriva tijdens de zwangerschap beter vermeden worden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tiotropiumbromide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Gebaseerd op studies op knaagdieren kan gesteld worden dat een kleine hoeveelheid tiotropiumbromide overgaat in de moedermelk. Desondanks wordt het gebruik van Spiriva niet aanbevolen aan vrouwen die borstvoeding geven. Tiotropiumbromide is een langwerkende stof. De beslissing om de borstvoeding verder te zetten of te stoppen dient gemaakt te worden met inachtneming van het verwachte voordeel van het geven van borstvoeding voor het kind en het verwachte voordeel van de Spiriva therapie bij de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid en tiotropium. Een niet-klinisch onderzoek met tiotropium heeft geen aanwijzing gegeven dat er schadelijke effecten op de vruchtbaarheid kunnen optreden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de geschiktheid om voertuigen te besturen en op het vermogen om machines te bedienen. Het optreden van duizeligheid, wazig zien of hoofdpijn kan effect hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Van de genoemde bijwerkingen kunnen er vele worden toegeschreven aan de anticholinerge eigenschappen van Spiriva.

Tabel met de samenvatting van de bijwerkingen

De frequenties, weergegeven in onderstaande tabel, zijn gebaseerd op onbewerkte incidentiecijfers van bijwerkingen (dat wil zeggen gebeurtenissen toegeschreven aan tiotropium) waargenomen in de tiotropiumgroep (9.647 patiënten) van 28 gepoolde placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken met een behandelingsduur variërend van vier weken tot vier jaar.

De frequenties worden als volgt gedefiniëerd:

Zeer vaak: > 1/10; Vaak: > 1/100 en < 1/10; Soms: > 1/1.000 en < 1/100; Zelden: > 1/10.000 en < 1/1.000; Zeer zelden: < 1/10.000; Niet bekend: kan niet uit de beschikbare gegevens worden afgeleid.

Systeem Orgaan Klasse/MedDRA voorkeursterm	Frequentie
--	------------

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Dehydratie	niet bekend
------------	-------------

Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheid	soms
Hoofdpijn	soms
Smaakstoornissen	soms
Slapeloosheid	zelden

Oogaandoeningen

Wazig zien	soms
Glaucoom	zelden
Verhoogde oogboldruk	zelden
<i>Hartaandoeningen</i>	
Atriumfibrilleren	soms
Supraventriculaire tachycardie	zelden
Tachycardie	zelden
Hartkloppingen	zelden
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Faryngitis	soms
Stemstoornis	soms
Hoest	soms
Bronchospasmen	zelden
Neusbloeding	zelden
Laryngitis	zelden
Sinusitis	zelden
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Droge mond	vaak
Gastro-oesofagale reflux aandoening	soms
Constipatie	soms
Orofaryngeale candidiasis	soms
Intestinale obstructie, waaronder paralytische ileus	zelden
Gingivitis	zelden
Glossitis	zelden
Dysfagie	zelden
Stomatitis	zelden
Misselijkheid	zelden
Tandcariës	niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen, immuunsysteemaandoeningen</i>	
Huiduitslag	soms
Urticaria	zelden
Pruritus	zelden
Overgevoeligheid (waaronder snelle reacties)	zelden
Angio-oedeem	zelden
Anafylactische reactie	niet bekend
Huidinfectie, huidulcer	niet bekend

Droge huid	niet bekend
------------	-------------

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zwelling van gewrichten	niet bekend
-------------------------	-------------

Nier- en urinewegaandoeningen

Dysurie	soms
---------	------

Urineretentie	soms
---------------	------

Urineweginfectie	zelden
------------------	--------

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De vaakst geobserveerde bijwerkingen in gecontroleerd klinisch onderzoek zijn anticholinerge bijwerkingen zoals droge mond, wat voorkwam in 4% van de patiënten. In 28 klinische studies leidde een droge mond tot het staken van de behandeling bij 18 van de 9.647 met tiotropium behandelde patiënten (0,2%).

Ernstige bijwerkingen eigen aan de anticholinerge effecten zijn onder andere glaucoom, constipatie en darmobstructie, met mogelijk paralytische ileus, en urineretentie.

Andere speciale patiëntengroepen

De anticholinerge bijwerkingen kunnen met de leeftijd toenemen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 - 1210 Brussel

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Website : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Hoge dosissen tiotropiumbromide kunnen leiden tot anticholinerge verschijnselen en symptomen.

Bij gezonde vrijwilligers traden echter geen systemische anticholinerge bijwerkingen op na een enkelvoudige geïnhalede dosis tot 340 microgram tiotropiumbromide. Verder zijn er geen relevante bijwerkingen, behalve droge mond, waargenomen na 7 dagen behandeling van gezonde vrijwilligers met dosissen tot 170 microgram tiotropiumbromide. In een multiple dose studie bij COPD patiënten, behandeld met een maximale dagelijkse dosering van 43 microgram tiotropiumbromide gedurende vier weken, werden geen significante ongewenste effecten waargenomen.

Acute intoxicatie door onbewuste orale inname van tiotropiumbromide capsules is onwaarschijnlijk aangezien tiotropium een lage orale biologische beschikbaarheid heeft.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, inhalatie medicatie, anticholinergica
ATC-code: R03B B04.

Werkingsmechanisme

Tiotropiumbromide is een specifieke antagonist van de muscarinereceptoren met langdurige werking, in de klinische geneeskunde vaak anticholinergicum genoemd. Door binding aan de muscarinereceptoren in het bronchiaal glad spierweefsel, remt tiotropiumbromide de cholinerge (bronchoconstrictieve) werking van acetylcholine, dat vrijkomt uit de para-sympathische zenuwuiteinden. Het heeft een gelijksoortige affiniteit voor de subtypes muscarinereceptoren M₁ tot M₅. In de luchtwegen vertoont tiotropiumbromide een competitief en reversibel antagonisme voor de M₃ receptoren, hetgeen leidt tot relaxatie. De effecten zijn dosisafhankelijk en duren langer dan 24 uur. De lange werkingsduur is waarschijnlijk toe te schrijven aan de zeer langzame dissociatie van de M₃ receptoren. De dissociatie-halfwaardetijd is significant langer dan die van ipratropium. Als N-quaternair anticholinergicum is tiotropiumbromide bronchusselectief bij toediening per inhalatie, met een acceptabele therapeutische marge alvorens systemische anticholinerge effecten kunnen optreden.

Farmacodynamische effecten

De bronchodilatatie is hoofdzakelijk een lokaal effect (op de luchtwegen), en geen systemisch effect.

De dissociatie van M₂ receptoren gebeurt sneller dan die van de M₃ receptoren, wat in functionele in-vitro studies tot uitdrukking kwam als een sterkere (kinetisch gecontroleerde) selectiviteit voor het subtype receptor M₃ dan voor M₂. Het hoge bindingsvermogen en de trage receptordissociatie komen klinisch tot uiting in een significante en langdurige bronchodilatatie bij patiënten met COPD.

Electrofysiologie van het hart

Electrofysiologie: in een specifieke QT studie met 53 gezonde vrijwilligers werd bij toediening van Spiriva 18 microgram en 54 microgram (dit is driemaal de therapeutische dosis) gedurende 12 dagen het QT-interval van het ECG niet significant verlengd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinisch ontwikkelingsprogramma bestond uit vier 1 jaar durende en twee 6 maanden durende gerandomiseerde, dubbel-blinde studies uitgevoerd bij 2.663 patiënten, waarvan er 1.308 tiotropiumbromide kregen. Het 1-jarige programma bestond uit twee placebo-gecontroleerde studies en twee studies met een actieve controle (ipratropium). De twee 6 maanden durende studies waren zowel salmeterol- als placebo-gecontroleerd. Deze studies omvatten metingen van de longfunctie en klinische parameters zoals dyspneu, exacerbaties en gezondheids-gerelateerde kwaliteit van het leven.

Longfunctie

Tiotropiumbromide gaf bij één toediening per dag een significante verbetering van de longfunctie [geforceerd expiratoir secondevolume (FEV₁) en geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC)] binnen 30 minuten na de eerste dosis en deze werd gedurende 24 uur gehandhaafd. De farmacodynamische steady state werd binnen een week bereikt met maximale bronchodilatatie op de derde dag. Tiotropiumbromide gaf een significante verbetering van de ochtend- en de avond PEFR (*peak expiratory flow rate*= expiratoire piekstroom), die dagelijks bij de patiënt werd gemeten. De bronchodilatatoire effecten van tiotropiumbromide werden gehandhaafd gedurende het volledige jaar van toediening, zonder aanwijzingen van tolerantie.

Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische studie bij 105 COPD-patiënten toonde aan dat de bronchodilatatie gehandhaafd werd gedurende het volledige interval van 24 uur tussen 2 toedieningen in vergelijking met het placebo, ongeacht of het geneesmiddel 's ochtends of 's avonds werd toegediend.

Klinische studies (tot 12 maanden)

Dyspneu, inspanningsvermogen

Tiotropiumbromide gaf een significante verbetering van de dyspneu (berekend met de Mahler Transitional Dyspnea Index). Deze verbetering werd gehandhaafd gedurende de gehele behandelingsperiode.

De invloed van de verbetering van dyspneu op het inspanningsvermogen is onderzocht bij 433 patiënten met matige tot ernstige COPD in twee gerandomiseerde, dubbel-blind, placebo-gecontroleerde onderzoeken. Deze onderzoeken lieten na 6 weken behandeling met Spiriva een significante verbetering, van 19,7% (onderzoek A) en 28,3% (Onderzoek B) zien van het symptoom gelimiteerd uithoudingsvermogen, tijdens fietsergonometrie op 75% van het maximale inspanningsvermogen zien van het symptoom gelimiteerd uithoudingsvermogen, tijdens fietsergonometrie op 75% van het maximale inspanningsvermogen in vergelijking met placebo.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Spiriva verbeterde significant de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, vastgesteld via de 'St. George's Respiratory Questionnaire' (SGRQ) totale score in een gerandomiseerd, dubbel blind placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek van 9 maanden met 492 patiënten. Het deel van de patiënten dat met Spiriva werd behandeld en een klinisch relevante verbetering bereikte van de SGRQ totale score (dit is > 4 eenheden) was 10,9% hoger vergeleken met placebo (59,1% in de Spiriva groep ten opzichte van 48,2% in de placebo groep (p=0,029). Het gemiddelde verschil tussen beide groepen was 4,19 eenheden (p=0,001, betrouwbaarheidsinterval 1,69 – 6,68). De verbetering van de subdomeinen van de SGRQ-score was 8,19 eenheden voor "symptomen", 3,91 eenheden voor "activiteit" en 3,61 eenheden voor "invloed op dagelijks leven". De verbetering van elk van deze afzonderlijke subdomeinen was statistisch significant.

COPD-exacerbaties

In een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 1829 patiënten met matige tot zeer ernstige COPD verminderde tiotropiumbromide statistisch significant het percentage patiënten dat exacerbaties van COPD ondervond (32,2% tot 27,8%) en verminderde het aantal exacerbaties statistisch significant met 19% (1,05 tot 0,85 gevallen per patiëntjaar). Bovendien werd 7,0% van de patiënten in de tiotropiumbromide groep tegenover 9,5% van de patiënten in de placebogroep opgenomen in het ziekenhuis als gevolg van een COPD-exacerbatie (p=0,056). Het aantal opnames in het ziekenhuis veroorzaakt door COPD werd verminderd met 30% (0,25 tot 0,18 gevallen per patiëntjaar).

In een eenjarige gerandomiseerde, dubbel-blind, dubbel-dummy studie met parallele groepen werd een behandeling met eenmaal daags 18 microgram Spiriva vergeleken met een behandeling van tweemaal daags 50 microgram salmeterol HFA pMDI (dosisaërosol). Gemeten werd het effect op het optreden van matige tot ernstige exacerbaties bij 7.376 patiënten met COPD en een geschiedenis van exacerbaties in het jaar voorafgaand aan de studie.

Tabel 1: overzicht van exacerbatie eindpunten

Eindpunt	Spiriva 18 microgram (HandiHaler) N = 3.707	Salmeterol 50 microgram (HFA pMDI) N = 3.669	Ratio (95% CI)	p- waarde
Tijd (dagen) tot eerste exacerbatie†	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Tijd tot eerste ernstige exacerbatie (ziekenhuisopname) §	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Patiënten met ≥1 exacerbaties, n (%)*	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Patiënten met ≥1 ernstige exacerbaties (ziekenhuisopname), n (%)*	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001

† Tijd (dagen) verwijst naar het eerste kwartiel van patiënten. Analyse van de tijd tot de gebeurtenis is gedaan door middel van het 'Cox's proportional hazards regression model' met (gepoolde) behandelcentrum en behandeling als covariabelen; ratio verwijst naar hazard ratio.

§ Analyse van de tijd tot de gebeurtenis is gedaan door middel van het 'Cox's proportional hazards regression model' met (gepoolde) behandelcentrum en behandeling als covariabelen; ratio verwijst naar hazard ratio. Tijd (dagen) voor het eerste kwartiel van patiënten kan niet berekend worden, omdat het aantal patiënten met ernstige exacerbaties te laag is.

* De patiëntenaantallen met deze gebeurtenis zijn geanalyseerd met de Cochran-Mantel-Haenszel test gestratificeerd door gepoolde behandelcentra; ratio verwijst naar de risico-ratio.

Vergeleken met salmeterol verlengde Spiriva de tijd tot de eerste exacerbatie (187 dagen vs 145 dagen), met een risicoreductie van 17% (hazard ratio, 0,83; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 0,77 tot 0,90; P<0,001). Spiriva verlengde ook de tijd tot de eerste ernstige exacerbatie (ziekenhuisopname) (hazard ratio, 0,72; 95% BI, 0,61 tot 0,85; P<0,001).

Langetermijnstudies (langer dan 1 jaar, tot 4 jaar)

In een 4 jaar durend gerandomiseerd, dubbel blind placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek met 5993 gerandomiseerde patiënten (3006 patiënten kregen placebo en 2987 Spiriva) bleef de verbetering in FEV₁ door Spiriva constant gedurende 4 jaar, vergeleken met placebo. Een groter deel van de patiënten voltooide ≥ 45 maanden behandeling in de Spiriva groep, vergeleken met de placebo-groep (63,8% vs. 55,4%, p<0,001). De jaarlijkse afnamesnelheid van FEV₁ was gelijk voor Spiriva en placebo. Er was een afname van 16% op het risico op overlijden tijdens de behandeling. De incidentie van overlijden was 4,79 per 100 patiëntenjaren in de placebogroep vs. 4,10 per 100 patiëntenjaren in de tiotropiumgroep (hazard ratio (tiotropium/placebo) = 0,84, 95% BI = 0,73, 0,97).

Behandeling met Spiriva verlaagde het risico op respiratoir falen (gerapporteerd via bijwerkingenrapportage) met 19% (2,09 vs. 1,68 gevallen per 100 patiëntenjaren, relatief risico (tiotropium/placebo) = 0,81, 95% BI = 0,65, 0,999).

Studie met tiotropium als actieve controle

Er is een grootschalige, gerandomiseerde, dubbelblinde, langetermijnstudie met actieve controle en een observatieperiode tot 3 jaar uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van Spiriva Respimat en Spiriva HandiHaler te vergelijken (5694 patiënten kregen Spiriva via HandiHaler, 5711 patiënten kregen Spiriva Respimat). De primaire eindpunten waren tijd tot de eerste COPD-exacerbatie, tijd tot overlijden door alle oorzaken en in een substudie (van 906 patiënten) de dal-FEV₁ (pre-dosis).

De tijd tot de eerste COPD-exacerbatie was voor Spiriva via HandiHaler tijdens het onderzoek numeriek vergelijkbaar met die van Spiriva Respimat (hazard ratio [Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat] 1,02 met een 95% BI van 0,97 tot 1,08). De mediane tijd tot de eerste COPD-exacerbatie was 719 dagen voor Spiriva via HandiHaler en 756 dagen voor Spiriva Respimat.

Het bronchusverwijdende effect van Spiriva via HandiHaler werd gehandhaafd gedurende 120 weken en was vergelijkbaar met dat van Spiriva Respimat. Het gemiddelde verschil in dal-FEV₁ voor Spiriva via HandiHaler versus Spiriva Respimat was 0,010 liter (95% BI -0,018 tot 0,038 liter).

In de post-marketing TIOSPIR-studie, waarin Spiriva Respimat en Spiriva via HandiHaler werden vergeleken, was de mortaliteit door alle oorzaken inclusief vitale status tijdens de studie met Spiriva via HandiHaler en Spiriva Respimat vergelijkbaar, de hazard ratio (Spiriva HandiHaler/Spiriva Respimat) = 1,04, 95% BI 0,91 -1,19).

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spiriva in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD en cystische fibrose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) Algemeen

Tiotropiumbromide is een niet-chirale quaternaire ammoniumverbinding en is weinig oplosbaar in water. Tiotropiumbromide wordt toegediend bij wijze van inhalatie van droog poeder. Bij toediening per inhalatie wordt het merendeel van de dosis in het maagdarmkanaal opgeslaan, en een kleiner deel in het target-orgaan, de longen. Veel van de farmacokinetische gegevens die hieronder vermeld staan, zijn verkregen met hogere doseringen dan therapeutisch aanbevolen.

b) Algemene eigenschappen van het werkzame bestanddeel na toediening van het geneesmiddel

Absorptie: na inhalatie van het poeder door jonge gezonde vrijwilligers bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid 19,5%, wat doet vermoeden dat de fractie die de longen bereikt een hoge biologische beschikbaarheid heeft. Orale oplossingen van tiotropium hebben een absolute biologische beschikbaarheid van 2-3%. De maximale tiotropiumbromide plasmaconcentraties werden 5-7 minuten na inhalatie waargenomen. Het is niet te verwachten dat inname van voedsel de absorptie van deze quaternaire ammoniumverbinding beïnvloedt.

In de steady state waren de maximale plasmaspiegels van tiotropiumbromide bij COPD-patiënten 12,9 pg/ml en de plasmaspiegels daalden daarna snel volgens een multi-compartimentenmodel. Daarna daalden ze snel volgens een multi-compartimenteel model. De minimale plasmaconcentraties in de steady state bedroegen 1,71 pg/ml. De systemische blootstelling aan tiotropium na inhalatie van tiotropium via de HandiHaler-inhalator was vergelijkbaar met tiotropium geïnhaleerd via de Respimat inhalator.

Distributie: en de plasmaspiegels daalden daarna snel volgens een multi-compartimentenmodel. Lokale concentraties in de longen zijn onbekend, maar de wijze van toediening duidt op veel hogere concentraties in de longen. Studies bij ratten tonen aan dat tiotropiumbromide de bloed-hersenbarrière niet significant passeert.

Biotransformatie: het metabolisme van tiotropiumbromide is gering. Dit werd aangetoond door de renale excretie van 74% onveranderd geneesmiddel na toediening van een intraveneuze dosis bij jonge vrijwilligers. De tiotropiumbromide-ester wordt non-enzymatisch gesplitst in een alcohol (N-methylscopine) en een zuur (dithienylglycolzuur) die inactief zijn op muscarine receptoren. In vitro experimenten met humane levermicrosomen en humane hepatocyten tonen aan dat een klein deel van het geneesmiddel (<20% van de intraveneus toegediende dosis) wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP) afhankelijke oxydatie en daarop volgende glutathion conjugatie tot een reeks fase-II metabolieten. In vitro studies op humane levermicrosomen maken duidelijk dat de enzymatische route kan worden geremd door remmers van CYP 2D6 (en 3A4), kinidine, ketoconazol en gestodeen. De iso-enzymes CYP 2D6 en 3A4 zijn dus betrokken bij de metabole route die verantwoordelijk is voor de eliminatie van een klein gedeelte van de dosis. In humane levermicrosomen heeft tiotropiumbromide, zelfs in supra-therapeutische concentraties, geen remmend effect op de iso-enzymes CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A.

Eliminatie: de effectieve halfwaardetijd van tiotropium ligt tussen de 27 en 45 uur bij COPD patiënten. De totale klaring was 880 ml/min na een intraveneuze dosis aan jonge vrijwilligers. Intraveneus toegediend tiotropium wordt grotendeels onveranderd uitgescheiden met de urine (74%). Na droge poeder inhalatie door COPD-patiënten tot steady state is de urinaire excretie 7% (1,3 µg) van het onveranderd geneesmiddel na 24 uur, de rest van het grotendeels niet in de darm geabsorbeerde geneesmiddel wordt met de faeces uitgescheiden. De renale clearance van tiotropium is groter dan de creatinineclearance, wat wijst op urinaire secretie. Na chronische eenmaaldaagse inhalatie door COPD-patiënten werd de farmacologische steady state bereikt op dag 7, daarna trad geen accumulatie meer op.

Lineariteit/non-lineariteit: tiotropium vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen de therapeutische breedte onafhankelijk van de formulering.

c) Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten: zoals te verwachten voor alle hoofdzakelijk renaal uitgescheiden geneesmiddelen, vermindert de renale clearance van tiotropium met de leeftijd (365 ml/min bij COPD-patiënten < 65 jaar tot 271 ml/min bij COPD-patiënten ≥65 jaar). Dit resulteerde niet in een corresponderende stijging van de AUC_{0-6,ss} of C_{max,ss} waarden.

Patiënten met nierinsufficiëntie: na eenmaal daagse inhalatie van tiotropium tot steady state door COPD-patiënten resulteerde milde nierinsufficiëntie (CL_{CR} 50-80 ml/min) in een enigszins verhoogde AUC_{0-6,ss} (tussen 1,8% en 30% hoger) en vergelijkbare C_{max,ss}-waarden in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie (CL_{CR} >80 ml/min).

Bij COPD-patiënten met matige tot ernstige renale insufficiëntie (CL_{CR} <50 ml/min) had de intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis tiotropium een verdubbeling van de totale blootstelling tot gevolg (82% hogere AUC_{0-4h} en 52% hogere C_{max}) in vergelijking met COPD-patiënten met een normale nierfunctie, hetgeen werd bevestigd door plasmaconcentraties na droge poeder inhalatie.

Patiënten met leverinsufficiëntie: van leverinsufficiëntie is geen relevante invloed te verwachten op de farmacokinetiek van tiotropium. Tiotropium wordt hoofdzakelijk renaal uitgescheiden (74% bij jonge gezonde vrijwilligers) en gemetaboliseerd door eenvoudige non-enzymatische splitsing van de "liaison" esters tot farmacologisch inactieve producten.

Japanse patiënten met COPD: bij een indirecte vergelijking van verschillende studies was de gemiddelde piekplasmaconcentratie van tiotropium 10 minuten na inhalatie van tiotropium bij steady state 20% tot 70% hoger bij COPD patiënten van Japanse afkomst in vergelijking met COPD patiënten van Kaukasische afkomst, maar er waren geen aanwijzingen voor een hogere mortaliteit of cardiaal risico bij patiënten van Japanse afkomst in vergelijking met patiënten van Kaukasische afkomst. Er zijn onvoldoende farmacokinetische data beschikbaar over andere etniciteiten of rassen.

Pediatrie patiënten: Zie rubriek 4.2.

d) Relatie farmacokinetiek / farmacodynamie

Er is geen enkel direct verband tussen de farmacokinetiek en de farmacodynamie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veel effecten die in de klassieke studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening en reproductietoxiciteit zijn waargenomen, kunnen worden verklaard door de anticholinerge eigenschappen van tiotropiumbromide. Bij dieren werden verminderde voedselconsumptie, verminderde gewichtstoename, droge mond en neus, verminderde traanvocht- en speekselproductie, mydriasis en versneld hartritme waargenomen. Andere relevante effecten die werden gezien in studies naar de toxiciteit bij herhaalde toediening waren: lichte irritatie van de luchtwegen bij ratten en muizen, gekenmerkt door rinitis en veranderingen van het epitheel van de neusholte en de larynx, en prostatitis gepaard gaande met eiwitachtige neerslag en lithiasis in de blaas van ratten.

Schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling konden alleen met voor de moeder toxische dosissen worden aangetoond. Tiotropiumbromide was niet teratogeen bij ratten en konijnen. In een algemene reproductie- en vruchtbaarheidsstudie bij ratten was er bij iedere dosering geen aanwijzing dat er enig ongewenst effect optrad op de vruchtbaarheid of het paringsgedrag bij de behandelde ouders of hun nakomelingen. Respiratoire (irritatie) en urogenitale (prostatitis) veranderingen en schadelijke effecten op de reproductie werden waargenomen bij lokale of systemische blootstelling van meer dan 5 maal de therapeutische blootstelling. Studies naar de genotoxiciteit en carcinogenese duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (kan kleine hoeveelheden melkeiwitten bevatten).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na het beginnen van de blisterverpakking: gebruik binnen de volgende 9 dagen.

Na 12 maanden gebruik dient de HandiHaler vervangen te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC/aluminium peel-off blisterverpakking met 10 capsules.

De HandiHaler is een inhalatieapparaat voor enkelvoudige dosering, gemaakt van acrylonitril-butadieen-styreen (ABS) plastic materialen en roestvrij staal. De capsule opening is gemaakt van methyl-methacrylaat-acrylonitril-butadieen-styreen (MABS) of polycarbonaat (PC) plastic materiaal.

Verpakkingsgroottes en meegeleverde hulpmiddelen:

- Kartonnen doos met 30 capsules (3 blisterverpakkingen)
- Kartonnen doos met 60 capsules (6 blisterverpakkingen)
- Kartonnen doos met 90 capsules (9 blisterverpakkingen)
- Kartonnen doos met HandiHaler en 10 capsules (1 blisterverpakking)
- Kartonnen doos met HandiHaler en 30 capsules (3 blisterverpakkingen)
- Kliniekverpakking: verpakking met 5 kartonnen dozen van 30 capsules plus HandiHaler
- Kliniekverpakking: verpakking met 5 kartonnen dozen van 60 capsules.

Verder is een verpakking beschikbaar met een HandiHaler in een kartonnen doos.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE236047

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/05/2002

B. Datum van laatste hernieuwing : 09/12/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023