

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tiotrus 10 microgram/dosis inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 16 microgram tiotropiumbromide, overeenkomend met 13 microgram tiotropium. De afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de Zonda-inhalator verlaat) is 10 microgram tiotropium per capsule.

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule bevat 18 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, harde capsule.

Kleurloze en transparante, maat 3 capsules, die wit poeder bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tiotrus is geïndiceerd als een bronchusverwijder voor de onderhoudsbehandeling ter verlichting van symptomen bij patiënten met chronische obstructieve luchtwegaandoeningen (COPD).

Tiotrus is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Wijze van toediening: inhalatie.

Aanbevolen dosering

Volwassenen van 18 jaar en ouder:

Inhalatie van de inhoud van een capsule per dag met behulp van de Zonda-inhalator.

De inhalatie moet steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

De aanbevolen dosering dient niet overschreden te worden.

De afgeleverde dosis van een enkele capsule (10 microgram) is voldoende en is de standaarddosis voor de behandeling met Tiotrus.

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 2

Tiotrus capsules zijn alleen bedoeld voor inhalatie; ze mogen niet worden ingeslikt.

Tiotrus capsules mogen alleen geïnhaleerd worden met behulp van de Zonda-inhalator.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten kunnen tiotropiumbromide in de aanbevolen dosering gebruiken.

Patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring >50 ml/min) 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

Tiotrus mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepassing voor tiotropiumbromide bij pediatrische patiënten voor de indicatie van COPD.

De veiligheid en werkzaamheid van tiotropiumbromide bij cystische fibrose bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Instructies voor gebruik en behandeling

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 de voorschrijvend arts of door een andere medisch deskundige.

De Zonda-inhalator is speciaal ontworpen voor Tiotrus capsules; patiënten dienen hem niet te gebruiken voor de inhalatie van andere geneesmiddelen. Tiotrus capsules dienen alleen te worden geïnhaleerd met de Zonda-inhalator. Patiënten dienen geen andere inhalatoren te gebruiken om Tiotrus capsule te inhaleren. Adviseer de patiënt om de instructies voor gebruik zorgvuldig te volgen. Attendeer de patiënt op de aanvullende afbeeldingen aan de binnenkant van het deksel van de omdoos voor de correcte plaatsing van de capsule in de inhalator. Om verstikkingsgevaar te voorkomen, instrueer de patiënt om **NOOIT** een capsule rechtstreeks in het mondstuk te plaatsen.

De Zonda-inhalator moet alleen worden gebruikt met de meegeleverde fles capsules die in dezelfde verpakking als de inhalator wordt geleverd of in de verpakking die afzonderlijk bij de inhalator wordt geleverd. Hergebruik de inhalator niet voor een andere fles capsules. Gooi de Zonda-inhalator weg na 30 keer gebruiken (15 keer gebruiken indien gecombineerd met de 15 capsules presentatie).

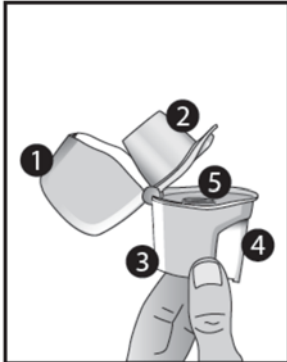
TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

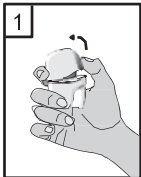
1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 3

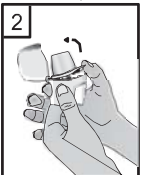


1. Beschermkap
2. Mondstuk
3. Capsulehouder
4. Doordrukknop
5. Opening voor de capsule

1. Duw de beschermkap omhoog.



2. Houd de capsulehouder van de inhalator stevig vast en open het mondstuk door het omhoog te duwen, in de richting van de pijl.

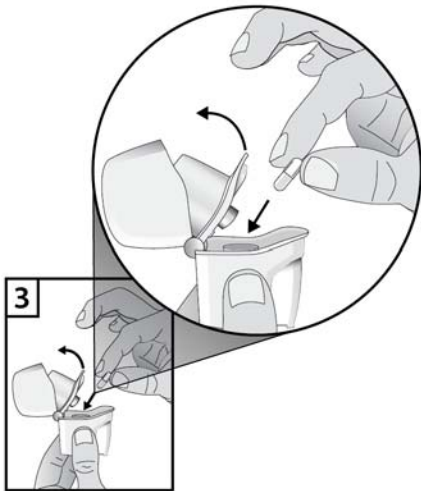


3. Neem direct voor gebruik een Tiotrus-capsule uit de fles en sluit de fles stevig. Plaats een capsule in de opening voor de capsule in de capsulehouder van de inhalator. Bewaar de capsule niet in de Zonda-inhalator.

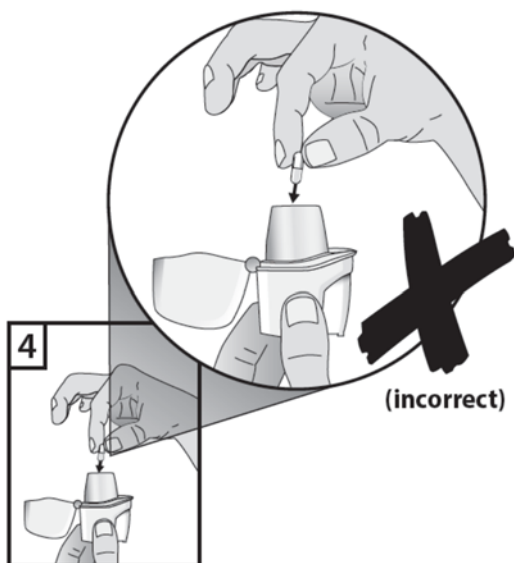
TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

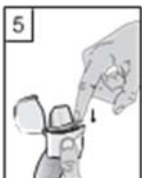
Datum : 7 december 2018
Bladzijde : 4



4. Om verstikkingsgevaar te voorkomen, plaats een capsule NOOIT direct in het mondstuk.



5. Sluit het mondstuk, totdat u een klik hoort, en laat de beschermkap open.



6. Houd de inhalator met het mondstuk naar boven gericht en druk de doordrukknop stevig één keer helemaal in. Laat de knop vervolgens weer los. Hierdoor zal de capsule worden doorboord, waardoor het geneesmiddel uit de capsule kan vrijkomen als u inhaleert.

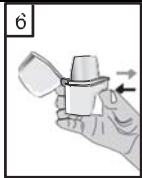
TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

1.3.1 : Productinformatie

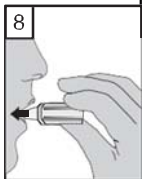
Bladzijde : 5



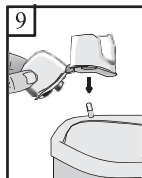
7. Adem volledig uit. Het is belangrijk om dit van het mondstuk afgewend te doen. Voorkom altijd dat u in het mondstuk uitademt.



8. Plaats het mondstuk in uw mond en houd uw hoofd rechtop. Sluit uw lippen om het mondstuk, en adem langzaam en diep genoeg in om de capsule in de capsulehouder te horen of te voelen trillen. Houd uw adem zolang mogelijk in, terwijl u de inhalator uit uw mond haalt. Adem daarna weer normaal. Herhaal stap 7 en 8 om de capsule volledig te legen.



9. Na gebruik het mondstuk weer openen en de lege capsule eruit tikken. Sluit het mondstuk en de beschermkap en berg uw Zonda-inhalator op.



Tiotrus capsules bevatten slechts een kleine hoeveelheid poeder, zodat de capsule slechts gedeeltelijk is gevuld.

Indien noodzakelijk, mag de patiënt na gebruik het mondstuk van de Zonda-inhalator met een droge doek of tissue afvegen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof tiotropiumbromide, atropine of derivaten zoals ipratropium of oxitropium, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, waaronder lactosemonohydraat dat melkeiwit bevat.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 6

Tiotropiumbromide, als een bronchusverwijder in eenmaal daagse onderhoudsdosering, dient niet te worden gebruikt als aanvangsbehandeling van acute episoden van bronchospasmen, dat wil zeggen "noodtherapie".

Na toediening van tiotropiumbromide inhalatiepoeder kunnen onmiddellijke overgevoeligheidsreacties optreden.

Overeenkomend met de anticholinerge werking dient tiotropiumbromide met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nauwe-kamerhoek glaucoom, prostaathyperplasie of blaashalsobstructie (zie rubriek 4.8).

Zoals ook bij andere inhalatietherapieën kunnen paradoxale bronchospasmen optreden met toenemende piepende ademhaling of benauwdheid na een dosering. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchodilatator en dienen onmiddellijk te worden behandeld. Tiotrus moet onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden ingesteld.

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 verminderde nierfunctie de plasmaconcentraties stijgen, dient tiotropiumbromide bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \leq 50 ml/min) alleen te worden gebruikt indien de verwachte voordelen opwegen tegen het potentiële risico. Er is geen lange termijn ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Patiënten dienen gewaarschuwd te worden om te voorkomen dat het inhalatiepoeder in de ogen komt. Ze dienen te worden geïnformeerd dat dit kan leiden tot de vorming van neerslag of dat dit nauwe-kamerhoek glaucoom, pijn of een onaangenaam gevoel in de ogen, tijdelijk wazig zien, visuele halo's of gekleurde beelden gecombineerd met rode ogen door zwelling van de conjunctiva en oedeem van de cornea, kan verergeren. Indien zich een combinatie van deze oogsymptomen ontwikkelt, dienen patiënten onmiddellijk het gebruik van tiotropiumbromide te staken en een arts te raadplegen.

Een droge mond, die wordt waargenomen bij de behandeling met anticholinergica, kan op de lange termijn leiden tot cariës.

Tiotropiumbromide dient niet vaker dan eenmaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.9).

Elke capsule bevat 18 mg lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. De hulpstof lactose kan sporen van melkeiwitten bevatten die reacties kunnen veroorzaken bij diegenen met een ernstige overgevoeligheid of allergisch zijn voor melkeiwitten.

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 7

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel er geen formele interactiestudies zijn uitgevoerd, is tiotropiumbromide-inhalatiepoeder gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen, zonder klinisch bewijs van geneesmiddelinteractie. Dit geldt voor sympathicomimetica, methylxanthines en orale en geïnhaleerde corticosteroïden, doorgaans gebruikt bij de behandeling van COPD.

Er werd geen verandering in de blootstelling aan tiotropium gevonden bij het gebruik van langwerkende β_2 -agonisten (LABA) of geïnhaleerde corticosteroïden (ICS).

Gelijktijdige toediening van tiotropiumbromide en andere anticholinergica-bevattende geneesmiddelen is niet onderzocht en wordt daarom afgeraden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van tiotropium bij zwangere vrouwen. In dierstudies werden geen directe of indirecte schadelijke reproductietoxiciteit aangetoond bij klinisch relevante doseringen (zie 5.3). Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van tiotropiumbromide tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tiotropiumbromide wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Ondanks studies bij knaagdieren waarin is vastgesteld dat tiotropiumbromide slechts in een kleine hoeveelheid overgaat in de moedermelk, wordt het gebruik van tiotropiumbromide niet aanbevolen aan vrouwen die borstvoeding geven. Tiotropiumbromide is een langwerkende verbinding. Een besluit om de borstvoeding te continueren/stoppen of de Tiotrus-behandeling te continueren/stoppen dient gemaakt te worden met inachtneming van het verwachte voordeel van borstvoeding voor het kind en het verwachte voordeel van de Tiotrus-behandeling voor de vrouw.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid 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

Veel van de genoemde bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de anticholinerge eigenschappen van tiotropiumbromide.

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 december 2018
Bladzijde : 8

De frequenties die zijn toegekend aan de bijwerkingen die zijn weergegeven in de tabel zijn gebaseerd op ruwe 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 zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stelsel Orgaan Klasse/MedDRA voorkeursterm	Frequentie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> Dehydratie	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i> Duizeligheid Hoofdpijn Smaakstoornissen Slapeloosheid	Soms Soms Soms Zelden
<i>Oogaandoeningen</i> Wazig zien Glaucoom Verhoogde oogboldruk	Soms Zelden Zelden
<i>Hartaandoeningen</i> Atriumfibrilleren Supraventriculaire tachycardie Tachycardie Hartkloppingen	Soms Zelden Zelden Zelden
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> Faryngitis Stemstoornis Hoest Bronchospasmen Neusbloeding Laryngitis Sinusitis	Soms Soms Soms Zelden Zelden Zelden Zelden
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i> Droge mond Gastro-oesofagale reflux aandoening Obstipatie Orofaryngeale candidiasis Intestinale obstructie, waaronder paralytische ileus	Vaak Soms Soms Soms Zelden

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 9

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, huidzweer	Niet bekend
Droge huid	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Zwelling van gewrichten	Niet bekend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Dysurie	Soms
Urineretentie	Soms
Urineweginfectie	Zelden

Allergische reacties:

De hulpstof lactose kan sporen van melkeiwitten bevatten wat reacties kan veroorzaken bij mensen met ernstige overgevoeligheid of allergie voor melkeiwitten.

Het gebruik van tiotropiumbromide moet onmiddellijk worden gestaakt als er een overgevoelighedsreactie of allergische ontstaat. De gebruikelijke handelingen moeten bij de patiënt worden uitgevoerd.

Paradoxale bronchospasmen

Zoals bij elke inhalatietherapie kunnen, na inname van de dosis, paradoxale bronchospasmen optreden met een onmiddellijke verergering van piepend ademhalen en benauwdheid. Paradoxale bronchospasmen reageren op een snelwerkende bronchusverwijder en moeten onmiddellijk worden behandeld. Tiotrus moet onmiddellijk worden gestopt, de patiënt moet worden beoordeeld en, indien noodzakelijk, een alternatieve therapie moet worden ingesteld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In gecontroleerde klinische studies waren de meest geziene bijwerkingen anticholinerge bijwerkingen zoals droge mond, wat bij ongeveer 4% van de patiënten optrad.

Droge mond leidde, in 28 klinische studies, bij 18 van de 9.647 patiënten tot staken van de behandeling (0,2% van de behandelde patiënten).

Ernstige bijwerkingen overeenkomstig de anticholinerge effecten zijn onder andere glaucoom, obstipatie

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 10

en darmobstructie waaronder paralytische ileus en urineretentie.

Andere speciale patiëntengroepen

Bij hogere leeftijd kan de incidentie van anticholinerge bijwerkingen 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Hoge doseringen tiotropiumbromide kunnen leiden tot anticholinerge verschijnselen en symptomen.

Er traden echter geen systemische anticholinerge bijwerkingen op na een enkelvoudige geïnhaleerde dosis tot 340 microgram tiotropiumbromide bij gezonde vrijwilligers. Daarnaast zijn er geen relevante bijwerkingen, behalve droge mond, waargenomen na 7 dagen waarin gezonde vrijwilligers werden behandeld met doseringen tot 170 microgram tiotropiumbromide. In een multi-dose studie bij COPD-patiënten met een maximale dagelijkse dosering van 43 microgram tiotropiumbromide gedurende vier weken zijn geen significante bijwerkingen waargenomen.

Acute intoxicatie door onopzettelijke 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 langwerkende, specifieke, muscarine receptor antagonist, in de klinische geneeskunde vaak een anticholinergicum genoemd. Door binding aan de muscarine-receptoren in het gladde spierweefsel van de bronchi, remt tiotropiumbromide de cholinerge (bronchoconstrictieve) werking van acetylcholine, dat vrijkomt uit de parasympatische zenuwuiteinden. Het heeft een gelijke affiniteit voor de subtypen muscarine receptoren M₁ tot M₅. In de luchtwegen vertoont tiotropiumbromide een competitief en reversibel antagonisme voor de M₃ receptoren, hetgeen leidt tot relaxatie. Het effect was dosisafhankelijk en duurde langer dan 24 uur. De lange werkingsduur is waarschijnlijk toe te schrijven aan de zeer langzame dissociatie van de M₃ receptor en vertoont daarbij een significant langere dissociatie-halfwaardetijd dan ipratropium. Als N-quaternair anticholinergicum is tiotropiumbromide topicaal (broncho-) selectief bij toediening per inhalatie, met een acceptabele therapeutische breedte alvorens systemische anticholinerge effecten kunnen optreden.

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 december 2018
Bladzijde : 11

Farmacodynamische effecten

De bronchodilatatie is hoofdzakelijk een lokaal effect (op de luchtwegen), en geen systemisch effect. Dissociatie van M₂-receptoren is sneller dan van M₃, wat in functionele *in-vitro* studies tot uitdrukking kwam als (kinetisch bepaalde) selectiviteit voor het subtype receptor M₃ boven M₂. De hoge potentie en trage receptordissociatie komen klinisch tot uiting in een significante en langwerkende bronchodilatatie bij patiënten met COPD.

Electrofysiologie van het hart

Electrofysiologie: in een specifieke QT-studie met 53 gezonde vrijwilligers werd bij toediening van tiotropium 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, dubbelblinde studies met 2.663 patiënten (1.308 kregen tiotropium). Het 1-jarig programma bestond uit twee placebogecontroleerde studies en twee studies met een actieve controle (ipratropium). De twee 6 maanden studies waren zowel salmeterol- als placebo-gecontroleerd. Deze studies omvatten metingen van de longfunctie en gezondheid voor wat betreft dyspneu, exacerbaties en gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven.

Longfunctie

Tiotropiumbromide gaf bij eenmaaldaagse toediening een significante verbetering van de longfunctie (geforceerd expiratievolume in 1 seconde, FEV₁ en geforceerde vitale capaciteit, FVC) binnen 30 minuten na de eerste dosis en deze werd gehandhaafd gedurende 24 uur. Farmacodynamische steady-state werd binnen een week bereikt met maximale bronchodilatatie op de derde dag. Tiotropiumbromide gaf significante verbetering van de ochtend en avond PEF_R (expiratoire piekstroom), die dagelijks bij de patiënt werd gemeten. De bronchodilatatoire effecten van tiotropiumbromide werden gehandhaafd gedurende de eenjarige periode van toediening zonder aanwijzingen van tolerantie.

Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie bij 105 COPD-patiënten toonde aan dat de bronchodilatatie werd gehandhaafd gedurende het doseringsinterval van 24 uur in vergelijking tot placebo, ongeacht of het geneesmiddel 's ochtend of 's avonds werd toegediend.

Klinische studies (tot 12 maanden)

Dyspneu, inspanningstolerantie

Tiotropiumbromide gaf een significante verbetering van dyspneu (berekend met de Transition 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, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken. Deze onderzoeken lieten na 6 weken behandeling met tiotropiumbromide 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 vergeleken met placebo.

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 december 2018
Bladzijde : 12

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

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

COPD-exacerbaties

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 1.829 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 van blootstelling).

In een eenjarige, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy studie met parallelle groepen werd het effect vergeleken van een behandeling met eenmaal daags 18 microgram tiotropiumbromide en van een behandeling met tweemaal daags 50 microgram salmeterol HFA pMDI op het optreden van matige en 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	Tiotropium 18 microgram inhalatie poeder ⁴ N = 3.707	Salmeterol 50 microgram HFA pMDI N = 3.669	Ratio (95% CI)	p-waarde
Tijd (dagen) tot eerste exacerbatie ¹	187	145	0,83 (0,77-0,90)	<0,001
Tijd tot eerste ernstige exacerbatie (ziekenhuisopname) ²	-	-	0,72 (0,61-0,85)	<0,001
Patiënten met ≥1 exacerbatie, n (%) ³	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	<0,001
Patiënten met ≥1 ernstige exacerbatie (ziekenhuisopname), n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 december 2018
Bladzijde : 13

¹ 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 co-variabelen; ratio verwijst naar hazard ratio.

² 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 co-variabelen; 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.

³ De patiëntenaantallen met deze gebeurtenis zijn geanalyseerd met de Cochran-Mantel-Haenszel test gestratificeerd door gepoolde behandelcentra; ratio verwijst naar de risico-ratio.

⁴ Tiotropium 18 microgram inhalatiepoeder levert 10 microgram tiotropium.

Vergeleken met salmeterol verlengde tiotropiumbromide 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; $P < 0,001$). Tiotropiumbromide 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 5.993 gerandomiseerde patiënten (3.006 patiënten kregen placebo en 2.987 tiotropiumbromide) bleef de verbetering in FEV₁ door tiotropiumbromide constant gedurende 4 jaar, vergeleken met placebo. Een groter deel van de patiënten voltooide ≥ 45 maanden behandeling in de tiotropiumbromide groep, vergeleken met de placebo-groep (63,8% vs. 55,4%, $p < 0,001$). De jaarlijkse afnamesnelheid van FEV₁ vergeleken met placebo was gelijk voor tiotropiumbromide en placebo. Gedurende de behandeling was er een verminderde kans op overlijden van 16%. 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 tiotropium 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 tiotropiumbromide inhalatiepoeder en tiotropiumbromide soft mist inhalator te vergelijken (5.694 patiënten kregen tiotropiumbromide-inhalatiepoeder, 5.711 patiënten kregen tiotropiumbromide soft mist inhalator). 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 tiotropiumbromide-inhalatiepoeder gedurende het onderzoek numeriek vergelijkbaar met die van tiotropiumbromide soft mist inhalator (hazard ratio [tiotropiumbromide-inhalatiepoeder/ tiotropiumbromide soft mist inhalator] 1,02 met een 95% BI van 0,97 tot 1,08). De mediane tijd tot de eerste COPD-exacerbatie was 719 dagen voor tiotropiumbromide inhalatiepoeder en 756 dagen voor tiotropiumbromide soft mist inhalator.

Het bronchusverwijdende effect van tiotropiumbromide inhalatiepoeder werd gehandhaafd gedurende 120 weken en was vergelijkbaar met dat van tiotropiumbromide soft mist inhalator. Het gemiddelde verschil in dal-FEV₁ voor tiotropiumbromide-inhalatiepoeder versus tiotropiumbromide soft mist inhalator

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 14

was 0,010 liter (95% BI -0,018 tot 0,038 liter).

In de post-marketingstudie, waarin tiotropiumbromide soft mist inhalator en tiotropiumbromide-inhalatiepoeder werden vergeleken, was de mortaliteit door alle oorzaken inclusief vitale status vergelijkbaar met de studie met tiotropiumbromide-inhalatiepoeder en tiotropiumbromide soft mist inhalator (de hazard ratio (tiotropiumbromide-inhalatiepoeder / tiotropiumbromide soft mist inhalator) = 1,04, 95% BI 0,91 -1,19).

Pediatische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tiotropiumbromide in alle subgroepen van pediatische patiënten met COPD en cystische fibrose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tiotropiumbromide is een niet-chirale, quaternaire ammoniumverbinding en is weinig oplosbaar in water. Tiotropiumbromide wordt toegediend middels droge-poeder-inhalatie. Over het algemeen slaat bij de toedieningsweg per inhalatie het merendeel van de afgegeven dosis neer in het maagdarmkanaal, en een kleiner gedeelte in het bedoelde orgaan, de longen. Veel van de farmacokinetische gegevens die hieronder staan vermeld, zijn verkregen met hogere doseringen dan therapeutisch aanbevolen.

Absorptie

Na inhalatie van droog poeder door jonge gezonde vrijwilligers doet de absolute biologische beschikbaarheid van 19,5% 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%. Maximale tiotropiumbromide-plasmaconcentraties werden 5-7 minuten na inhalatie waargenomen.

Bij steady state waren de piek-plasmaspiegels van tiotropium bij COPD-patiënten 12,9 pg/ml en daalden snel op een multi-compartimenten wijze. Steady-state dal-plasmaconcentraties waren 1,71 pg/ml. De systemische blootstelling na inhalatie van tiotropiumbromide-inhalatiepoeder was vergelijkbaar met tiotropium geïnhaleerd met de soft mist inhalator.

Distributie

Tiotropium heeft een plasma-eiwitbinding van 72% en vertoont een verdelingsvolume van 32 l/kg. Lokale concentraties in de longen zijn onbekend, maar de wijze van toediening duidt op wezenlijk hogere concentraties in de longen. Studies bij ratten tonen aan dat tiotropiumbromide de bloed-hersenbarrière vrijwel niet passeert.

Biotransformatie

De biotransformatie is gering. Dit werd aangetoond door de renale excretie van 74% onveranderde substantie na een intraveneuze dosis bij jonge gezonde vrijwilligers. De tiotropiumbromide-ester wordt niet-enzymatisch gesplitst in een alcohol (N-methylscopine) en een zuur (di-thienyl-glycolzuur) die inactief zijn op muscarine-receptoren. *In-vitro* experimenten met humane levermicrosomen en humane hepatocyten laten zien dat een zeker gedeelte van het geneesmiddel (<20% van de dosis na intraveneuze toediening) wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP)-afhankelijke oxidatie en daarop volgende glutathionconjugatie tot een diversiteit aan fase-II metabolieten.

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 7 december 2018
Bladzijde : 15

In vitro studies in levermicrosomen laten zien dat de enzymatische route kan worden geremd door de CYP2D6 (en 3A4)-remmers, kinidine, ketoconazol en gestodeen. Dus CYP2D6 en 3A4 zijn betrokken bij de metabole route die verantwoordelijk is voor de eliminatie van een kleiner deel van de dosis. In humane levermicrosomen remt tiotropiumbromide, zelfs in supra-therapeutische concentraties, CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A niet.

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 gezonde vrijwilligers. Intraveneus toegediend tiotropium wordt grotendeels onveranderd uitgescheiden met de urine (74%). Na droge-poeder-inhalatie door COPD-patiënten op steady state is de urinaire excretie 7% (1,3 microgram) van het onveranderd geneesmiddel na 24 uur. Het restant, grotendeels zijnde niet-geabsorbeerd geneesmiddel in de darm, wordt uitgescheiden met de feces. De renale klaring van tiotropiumbromide is groter dan de creatinineklaring, hetgeen wijst op secretie in de urine. 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.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten: zoals verwacht voor alle hoofdzakelijk renaal uitgescheiden geneesmiddelen, is er een verband tussen veroudering en afgenomen renale klaring van tiotropium (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 eenmaaldaagse inhalatie van tiotropium aan COPD-patiënten in steady-state, 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 tot patiënten met een normale nierfunctie (CL_{CR} >80 ml/min).

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

Patiënten met leverinsufficiëntie: van leverinsufficiëntie wordt geen relevante invloed verwacht op de farmacokinetiek van tiotropium. Tiotropium wordt hoofdzakelijk geklaard via renale eliminatie (74% bij jonge gezonde vrijwilligers) en eenvoudige niet-enzymatische splitsing van de ester tot farmacologisch inactieve producten.

Japanse patiënten met COPD: bij een 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 tot COPD patiënten van

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 16

Kaukasische afkomst, maar er waren geen aanwijzingen voor een hogere mortaliteit of cardiaal risico bij patiënten van Japanse afkomst in vergelijking tot patiënten van Kaukasische afkomst. Er zijn onvoldoende farmacokinetische data beschikbaar over andere etniciteiten of rassen.

Pediatrische patiënten: Zie rubriek 4.2.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Er is geen direct verband tussen de farmacokinetiek en farmacodynamie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryo/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling konden alleen bij toxische maternale doseringen worden aangetoond. Tiotropiumbromide was niet teratogeen bij ratten of konijnen. In een algemene reproductie- en vruchtbaarheidsstudie bij ratten was er bij geen enkele dosering een aanwijzing voor enig ongewenst effect op de vruchtbaarheid of het paringsgedrag van de behandelde ouders of hun nakomelingen.

De respiratoire (irritatie) en urogenitale (prostatitis) veranderingen en de reproductietoxiciteit werden waargenomen bij lokale of systemische blootstelling van meer dan 5-maal de therapeutische blootstelling. Studies naar de genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (bevat melkeiwit).

Capsule is samengesteld uit hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) algemeen bekend als Hypromellose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 17

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

Na aanbreken: 30 dagen (fles met 15 capsules) of 60 dagen (fles met 30 capsules).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles zorgvuldig gesloten houden. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge-dichtheidspolyethyleen (HDPE) flessen met een polypropyleen (PP) schroefdop met een polyethyleen (PE) veiligheidsring en lage-dichtheidspolyethyleen (LDPE) vochtabsorberende capsule gevuld met silicagel.

Elke fles bevat 15 of 30 capsules, geleverd in een doos met een Zonda-inhalator.

De Zonda-inhalator is een hulpmiddel voor inhalatie voor enkelvoudige dosering, met een groene basis en een dop en een witte drukknop, gemaakt van acrylonitril-butadieenstyreen (ABS) plastic materialen en roestvrij staal.

Enkel stuksverpakking met 15 of 30 capsules en een Zonda-inhalator.

Multiverpakkingen van 60 capsules (2 verpakkingen van 30) en 2 Zonda-inhalatoren of 90 capsules (3 verpakkingen van 30) en 3 Zonda-inhalatoren.

Bundelverpakking: 30 capsules (fles) in een doos gebundeld plus 1 Zonda-inhalator verpakt in een afzonderlijke doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

TIOTRUS 10 MICROGRAM/DOSIS
inhalatiepoeder in harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 december 2018

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 18

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 116447

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2016

Datum verlenging: 25 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18 Februari 2021

1218.6v.EV