

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules</i>	<i>DE/H/7368</i> <i>RVG 129473</i>	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 1 van 19

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstof met bekend effect:

Een capsule bevat 5,204 milligram lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsules.

Ondoorzichtige, groene capsule met een afmeting van 16 mm x 5,8 mm met daarin het inhalatiepoeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor tiotropiumbromide is een eenmaal daagse inhalatie van de inhoud van een capsule met behulp van de Vertical-Haler, steeds op hetzelfde tijdstip van de dag. **U moet 2 keer inademen met dezelfde capsule.**

De aanbevolen dosering dient niet overschreden te worden.

Tiotropium CF capsules dienen alleen te worden geïnhaleerd met behulp van de Vertical-Haler.

Speciale patiëntengroepen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules	DE/H/7368 RVG 129473	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 2 van 19

Ouderen

Oudere patiënten kunnen tiotropium in de aanbevolen dosering gebruiken.

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Patiënten met leverinsufficiëntie kunnen tiotropium 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 Tiotropium CF 18 microgram bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Alleen bedoeld voor inhalatie.

De capsule dient niet te worden ingeslikt.

De capsule mag alleen vlak voor het gebruik van de inhalator uit de blisterverpakking worden gehaald!

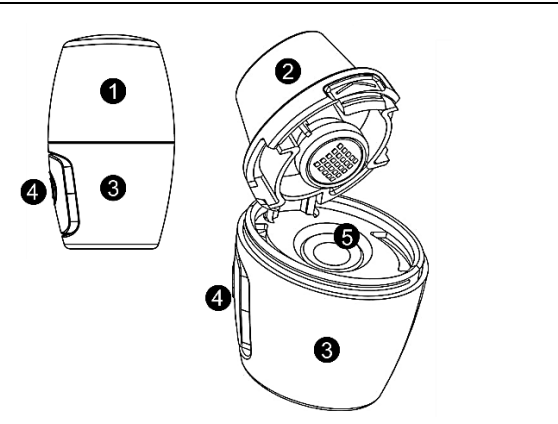
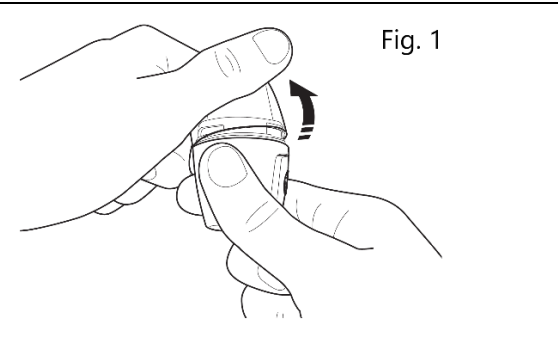
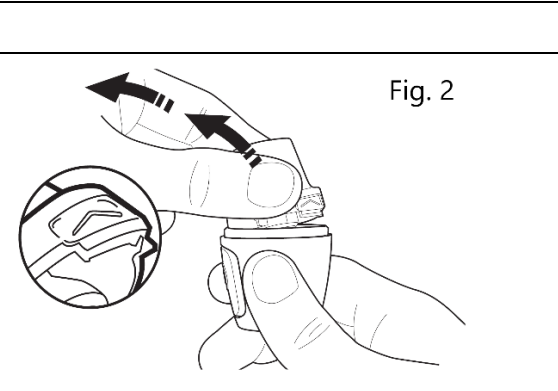
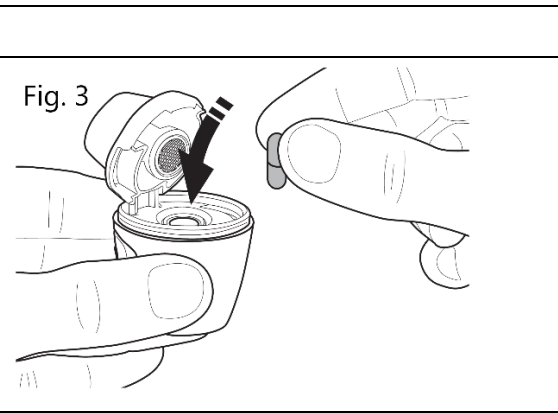
Om er zeker van te zijn dat dit geneesmiddel op de juiste manier wordt toegediend, moet de patiënt goed uitgelegd krijgen hoe de inhalator gebruikt moet worden, door een arts of een andere medisch deskundige.

Instructies voor het gebruik van de inhalator

De patiënt moet worden geadviseerd om de instructies van de arts voor het gebruik van Tiotropium CF zorgvuldig op te volgen. De Vertical-Haler is speciaal ontworpen voor Tiotropium CF. Het mag niet worden gebruikt om andere medicijnen in te nemen. De Vertical-Haler kan tot 90 dagen worden gebruikt om de medicatie toe te dienen.

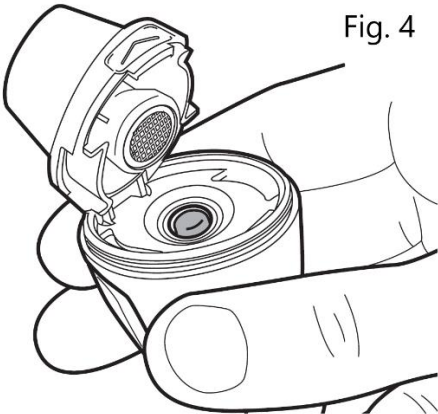
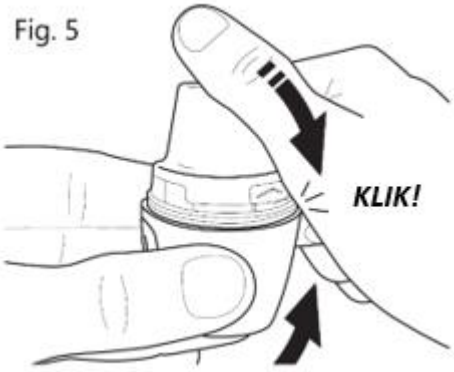
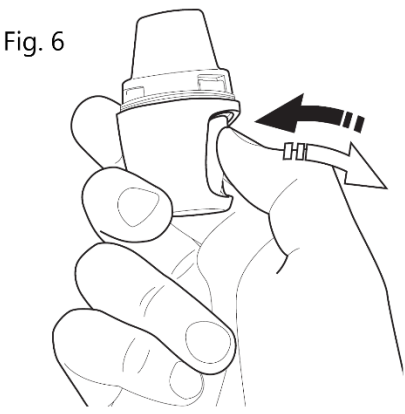
Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules</i>	DE/H/7368 RVG 129473	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 3 van 19

		Vertical-Haler - uitleg van verschillende onderdelen 1 Dop 2 Mondstuk 3 Basis 4 Drukknop 5 Capsule kamer
		1. De dop verwijderen Houd de Vertical-Haler vast en verwijder de dop door deze van de basis te trekken om het mondstuk bloot te leggen zoals afgebeeld (Fig. 1).
		2. Openen Om de Vertical-Haler te openen, houdt u de zijkanten van de basis vast. Druk met uw vingertop op het met "Λ" gemarkeerde gebied (zoals weergegeven op de vergrote afbeelding). Open de inhalator door het mondstuk uit de basis omhoog te trekken zoals afgebeeld (Fig. 2).
		3. De capsule inbrengen Houd de Vertical-Haler geopend naar boven. Plaats de capsule in de capsulekamer (Fig. 3). Let op: De capsule mag alleen vlak voor het gebruik van de inhalator uit de blisterverpakking worden gehaald!

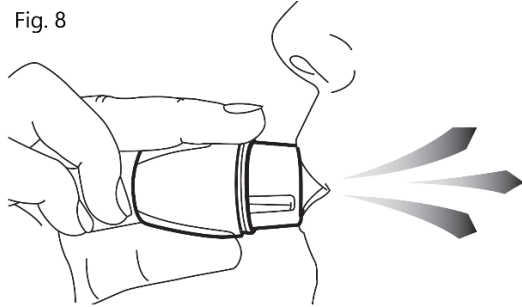
Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules</i>	DE/H/7368 RVG 129473	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 4 van 19

	Zorg ervoor dat de capsule correct is geplaatst (Fig. 4).
	4. Sluiten van het compartiment Sluit het mondstuk stevig tegen de basis totdat u een "klik" hoort (Fig. 5).
	5. Prikken in de capsule Houd de Vertical-Haler vast met het mondstuk naar boven. Druk eenmaal stevig op de knop totdat deze volledig verborgen is (Fig. 6). Laat de knop weer los. Hierdoor wordt de capsule doorboord, zodat u de medicatie kunt inhaleren wanneer u inademt. Let op: Als u stap 5 moet herhalen, opent u de capsulekamer (Fig. 2) om er zeker van te zijn dat de capsulehuls correct is geplaatst (Fig. 4).

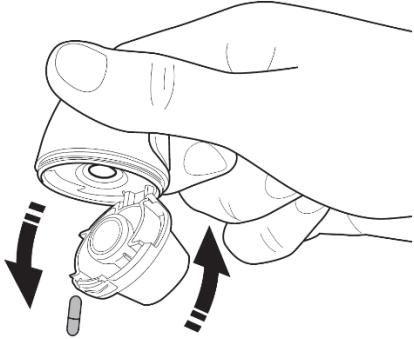
Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules</i>	<i>DE/H/7368</i> <i>RVG 129473</i>	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		

Fig. 7 	6. Bereid je voor op gebruik Houd de Vertical-Haler uit de buurt van uw mond en adem uit terwijl u alle lucht uit uw longen blaast (zie Fig. 7) Blaas niet in de Vertical-Haler.
Fig. 8 	7. Inademing Houd de volgende ademhaling vast met het hoofd rechtop, sluit je lippen rond het mondstuk. Adem langzaam en zo diep mogelijk in (Fig. 8). U hoort een trillend geluid van de capsule die in de capsulekamer draait voor de verspreiding van het geneesmiddel. Adem in tot uw longen vol zijn; houd dan uw adem zo lang mogelijk in en haal tegelijkertijd de Vertical-Haler uit uw mond. Haal vervolgens weer normaal adem. Herhaal stap 6 en 7 nog een keer. U moet 2 keer inhaleren met dezelfde capsule.
	Let op: Wanneer u de inhalator vasthoudt tijdens het inhaleren, zorg er dan voor dat u de luchtwegen aan de zijkanten van het mondstuk niet blokkeert. Dit kan de luchtstroom in de inhalator belemmeren, waardoor de beweging van de capsule en de verspreiding van het geneesmiddel worden verminderd. Duw het mondstuk niet naar beneden tijdens het inhaleren. Dit kan de beweging van de capsule blokkeren.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules	DE/H/7368 RVG 129473	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 6 van 19

	Uw Vertical-Haler schoonmaken Open na gebruik het mondstuk. Houd de inhalator naar beneden gericht om de capsule uit de capsulekamer te verwijderen. Reinig het mondstuk en de capsulekamer met een schone, droge doek. Als alternatief kan een zachte, schone borstel worden gebruikt om achtergebleven poeder in de capsulekamer te verwijderen. Sluit het mondstuk en plaats de dop erop. Hierdoor blijft de inhalator voor droog poeder schoon en droog. Indien nodig moet de buitenkant van het mondstuk worden schoongemaakt met een vochtige doek.
---	---

De capsules bevatten een kleine hoeveelheid poeder. De capsule is dus slechts gedeeltelijk gevuld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor atropine of derivaten daarvan, bijvoorbeeld ipratropium of oxitropium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tiotropium, een bronchusverwijder in eenmaal daagse onderhoudsdosering, dient niet te worden gebruikt als aanvangsbehandeling van acute episoden van bronchospasmen, zoals “rescue therapie”.

Na toediening van tiotropiumbromide inhalatiepoeder kunnen onmiddellijke overgevoeligheidsreacties optreden.

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

Geneesmiddelen voor inhalatie kunnen inhalatie-geïnduceerde bronchospasmen veroorzaken.

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 tiotropium bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van ≤ 50 ml/min) alleen te worden gebruikt

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules	DE/H/7368 RVG 129473	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 7 van 19

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 erop gewezen te worden dat oogcontact met het inhalatiepoeder vermeden dient te worden. Ze dienen te worden geïnformeerd dat oogcontact een 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 versnellen of verergeren. Wanneer één of meerdere van deze symptomen zich voordoen, dienen patiënten het gebruik van tiotropiumbromide onmiddellijk te staken en een arts te raadplegen.

De droge mond die wordt waargenomen bij de behandeling met anticholinergica, zou op de lange termijn kunnen samengaan met cariës.

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

Hulpstoffen

Tiotropium CF bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

De hulpstof lactose 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, is tiotropiumbromide inhalatiepoeder in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt. Er zijn hieruit geen klinische aanwijzingen voor geneesmiddelinteractie gekomen. 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 gebruik van een LABA of ICS.

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

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 rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel kan het gebruik van Tiotropium CF tijdens de zwangerschap beter vermeden worden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tiotropiumbromide wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Gebaseerd op

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules</i>	<i>DE/H/7368</i> <i>RVG 129473</i>	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 8 van 19

studies in knaagdieren kan gesteld worden dat alleen een kleine hoeveelheid tiotropiumbromide overgaat in de moedermelk. Desondanks wordt het gebruik van tiotropium niet aanbevolen aan vrouwen die borstvoeding geven. Tiotropiumbromide is een langwerkende stof. Een besluit om de borstvoeding te continueren/stoppen of te continueren/stoppen met de tiotropium behandeling dient gemaakt te worden met inachtneming van het verwachte voordeel van het geven van borstvoeding voor het kind en het verwachte voordeel van de tiotropium 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 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Van de genoemde bijwerkingen kunnen velen worden toegeschreven aan de anticholinerge eigenschappen van Tiotropium CF.

Tabel met de samenvatting van de bijwerkingen

De frequenties 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 (9647 patiënten) van 28 gepoolde placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken met een behandelingsduur variërend van vier weken tot vier jaar.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules</i>	<i>DE/H/7368</i> <i>RVG 129473</i>	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 9 van 19

Systeem Orgaan Klasse/MedDRA voorkeursterm	Frequentie
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	
Overgevoeligheid (waaronder snelle reacties)	zelden
Anafylactische reactie	niet bekend
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	
Dehydratie	niet bekend
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Duizeligheid	soms
Hoofdpijn	soms
Smaakstoornissen	soms
Slapeloosheid	zelden
<u>Oogaandoeningen</u>	
Wazig zien	soms
Glaucoom	zelden
Verhoogde oogboldruk	zelden
<u>Hartaandoeningen</u>	
Atriumfibrilleren	soms
Supraventriculaire tachycardie	zelden
Tachycardie	zelden
Hartkloppingen	zelden
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	
Faryngitis	soms
Stemstoornis	soms
Hoest	soms
Bronchospasmen	zelden
Neusbloeding	zelden
Laryngitis	zelden
Sinusitis	zelden
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	
Droge mond	vaak
Gastro-oesofagale reflux aandoening	soms

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules</i>	<i>DE/H/7368</i> <i>RVG 129473</i>	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 10 van 19

Obstipatie	soms
Orofaryngeale candidiasis	soms
Intestinale obstructie, waaronder paralytische ileus	zelden
Gingivitis	zelden
Glossitis	zelden
Dysfagie	zelden
Stomatitis	zelden
Misselijkheid	zelden
Tandcariës	niet bekend
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	
Huiduitslag	soms
Urticaria	zelden
Pruritus	zelden
Angio-oedeem	zelden
Huidinfectie, huidulcer	niet bekend
Droge huid	niet bekend
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	
Zwelling van gewrichten	niet bekend
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	
Dysurie	soms
Urineretentie	soms
Urineweginfectie	zelden

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 9647 patiënten tot staken van de behandeling (0,2% van de behandelde patiënten).

Ernstige bijwerkingen overeenkomstig de anticholinerge effecten zijn onder andere glaucoom, obstipatie en darmobstructie waaronder paralytische ileus en urineretentie.

Andere speciale patiëntengroepen

Bij hogere leeftijd kan de incidentie van anticholinerge bijwerkingen toenemen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules	DE/H/7368 RVG 129473	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 11 van 19

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 tiotropium kunnen leiden tot anticholinerge verschijnselen en symptomen.

Er traden echter geen systemische anticholinerge bijwerkingen op na een enkelvoudige geïnhaleerde dosis tot 340 microgram tiotropiumbromide in gezonde vrijwilligers. Verder 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 multiple dose studie in 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

Tiotropium 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 tiotropium 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 tiotropium 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 receptor en vertoont daarbij een significant langere dissociatie-halfwaardetijd dan ipratropium. Als N-quaternair anticholinergicum is tiotropium topicaal (broncho-) selectief bij toediening per inhalatie, met een acceptabele therapeutische breedte alvorens systemische anticholinerge effecten kunnen optreden.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules	DE/H/7368 RVG 129473	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 12 van 19

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 in 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 2663 patiënten (1308 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

Tiotropium gaf bij eenmaal daagse toediening een significante verbetering in longfunctie (geforceerd expiratoir secondevolume, FEV₁ en geforceerde expiratoire 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.

Tiotropium gaf significante verbetering van de ochtend en avond PEF_R (*peak expiratory flow rate*= expiratoire piekstroom), die dagelijks bij de patiënt werd gemeten. De bronchodilatatoire effecten van tiotropium werden gehandhaafd gedurende de eenjarige periode van toediening zonder aanwijzingen van tolerantie.

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

Klinische studies (tot 12 maanden)

Dyspneu, inspanningsvermogen

Tiotropium 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, dubbelblind, placebo-gecontroleerde onderzoeken. Deze onderzoeken lieten na 6 weken behandeling met Tiotropium 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 in vergelijking met placebo.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules	DE/H/7368 RVG 129473	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 13 van 19

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Tiotropium verbeterde significant de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, vastgesteld via de ‘St. George’s Respiratory Questionnaire’ (SGRQ) totale score in een gerandomiseerd, dubbelblind placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek van 9 maanden met 492 patiënten. Het deel van de patiënten dat met tiotropium 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 tiotropium 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 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 1829 patiënten met matige tot zeer ernstige COPD verminderde tiotropium 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 tiotropium 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, dubbelblind, dubbel-dummy studie met parallelle groepen werd een behandeling met eenmaal daags 18 microgram tiotropium vergeleken met een behandeling van tweemaal daags 50 microgram salmeterol HFA pMDI (dosis-aërosol). Gemeten werd het effect op het optreden van matige tot ernstige exacerbaties bij 7376 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 (Vertical- Haler) N = 3707	Salmeterol 50 microgram (HFA pMDI) N = 3669	Ratio (95% BI)	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 exacerbaties, n (%) [*]	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules	DE/H/7368 RVG 129473	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 14 van 19

Patiënten met ≥ 1 ernstige exacerbaties (ziekenhuisopname), n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001
---	-----------	-----------	---------------------	--------

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 covariabelen; 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 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.

³ De patiënten aantallen 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 tiotropium 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). Tiotropium 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 tiotropium) bleef de verbetering in FEV₁ door tiotropium constant gedurende 4 jaar, vergeleken met placebo. Een groter deel van de patiënten voltooidde ≥ 45 maanden behandeling in de tiotropium groep, vergeleken met de placebogroep (63,8% vs. 55,4%, p<0,001). De jaarlijkse afnamesnelheid van FEV₁ was gelijk voor tiotropium 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 patiënten jaren 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 patiënten jaren, 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 tiotropium inhalatiepoeder en tiotropium inhalatieoplossing te vergelijken (5694 patiënten kregen tiotropium inhalatiepoeder, 5711 patiënten kregen tiotropium inhalatieoplossing). 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 tiotropium inhalatiepoeder tijdens het onderzoek numeriek vergelijkbaar met die van tiotropium inhalatieoplossing (hazard ratio [tiotropium inhalatiepoeder/tiotropium inhalatieoplossing] 1,02 met een 95% BI van 0,97 tot 1,08). De mediane tijd tot de eerste COPD-exacerbatie was 719 dagen voor tiotropium inhalatiepoeder en 756 dagen voor tiotropium inhalatieoplossing.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules	DE/H/7368 RVG 129473	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 15 van 19

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

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemeen

Tiotropium is een niet-chirale quaternaire ammoniumverbinding en is weinig oplosbaar in water. Tiotropium 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.

Algemene eigenschappen van het werkzame bestanddeel na toediening van het geneesmiddel

Absorptie

Na inhalatie door jonge 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 tiotropium plasmaconcentraties werden 5-7 minuten na inhalatie waargenomen.

Bij steady state waren de piek plasmaspiegels van tiotropium in COPD-patiënten 12,9 pg/ml en de plasmaspiegels daalden daarna snel volgens een multi-compartimentenmodel. Steady state dal plasmaconcentraties waren 1,71 pg/ml. De systemische blootstelling aan tiotropium na inhalatie van tiotropium via de Vertical-Haler-inhalator was vergelijkbaar met tiotropium geïnhaleerd via de inhalatie-oplossing inhalator.

Distributie

Tiotropium heeft een plasma-eiwitbinding van 72% aan plasma-eiwitten gebonden 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 in ratten tonen aan dat tiotropium de bloed-hersenbarrière vrijwel niet passeert.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules</i>	<i>DE/H/7368</i> <i>RVG 129473</i>	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 16 van 19

Biotransformatie

Het metabolisme is gering. Dit werd aangetoond door de renale excretie van 74% onveranderd geneesmiddel na een intraveneuze dosis in jonge vrijwilligers. De tiotropium-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 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 glutathion conjugatie tot een diversiteit aan fase-II metabolieten.

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 klein gedeelte van de dosis. In humane levermicrosomen remt tiotropium, zelfs in supra-therapeutische concentraties, CYP1A1, 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 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 klaring van tiotropium is groter dan de creatinineklaring, hetgeen wijst op actieve secretie in de urine. Na chronische eenmaal daagse 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 te verwachten voor alle hoofdzakelijk renaal geklaarde 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 in 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules	DE/H/7368 RVG 129473	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 17 van 19

Patiënten met leverinsufficiëntie: van leverinsufficiëntie is geen relevante invloed te verwachten op de farmacokinetiek van tiotropium. Tiotropium wordt hoofdzakelijk geklaard via renale eliminatie (74% bij jonge gezonde vrijwilligers) en eenvoudige non-enzymatische splitsing van de ester 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.

Pediatrische patiënten: Zie rubriek 4.2.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Er is geen direct verband tussen de farmacokinetiek en farmacodynamiek.

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 tiotropium. 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 in 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 in ratten.

Schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling konden alleen bij toxische maternale doseringen worden aangetoond. Tiotropium was niet teratogeen bij ratten of 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.

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

Capsule inhoud:

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules</i>	<i>DE/H/7368</i> <i>RVG 129473</i>	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 18 van 19

Lactosemonohydraat (kan kleine hoeveelheden melkeiwitten bevatten)

Capsulewand:

Gelatine (E441)
Water, gezuiverd
Macrogol 4000 (E1521)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Briljant Blauw (E133)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Gooi Vertical-Haler na 90 dagen weg.

De capsule moet direct na het openen van de blisterverpakking worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Voor de bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Door hitte afgedichte Aluminium/Aluminium doordrukblisterverpakking met 5 of 10 capsules.

De Vertical-Haler is een inhalatie-apparaat voor enkelvoudige dosering, gemaakt van acrylonitril-butadien-styreen (ABS) plastic materialen en roestvrij staal. Materialen die op het moment van inademing in direct contact komen met het product zijn: roestvrij staal 304 (naalden die de capsule doorboren), acrylonitril-butadien-styreen-ABS (vormt de verbinding tussen de capsulekamer en het mondstuk waardoor het medicijn stroomt).

Verpakkingsgrootten:

- Kartonnen doos met Vertical-Haler-apparaat en 10 capsules
- Kartonnen doos met Vertical-Haler-apparaat en 15 capsules
- Kartonnen doos met Vertical-Haler-apparaat en 30 capsules
- Kartonnen doos met Vertical-Haler-apparaat en 60 capsules
- Kartonnen doos met Vertical-Haler-apparaat en 90 capsules

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tiotropium CF 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules</i>	<i>DE/H/7368</i> <i>RVG 129473</i>	
tiotropium		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 19 van 19

- Ziekenhuisverpakking: kartonnen doos met Vertical-Haler-apparaat en 5x30 capsules (bundelverpakking)
- Kartonnen doos met twee Vertical-Haler-apparaten en 60 capsules
- Kartonnen doos met drie Vertical-Haler-apparaten en 90 capsules
- Ziekenhuisverpakking: kartonnen doos met 5x60 capsules (bundelverpakking)
- Kartonnen doos met 30 capsules
- Kartonnen doos met 60 capsules
- Kartonnen doos met 90 capsules

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtsstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 129473

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Department of Regulatory Affairs	Date: 2024-06	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	----------	--------------