

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tiotropium ADOH 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 22,5 microgram tiotropiumbromidemonohydraat equivalent aan 18 microgram tiotropium.

De afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de RS01-inhalator verlaat) is 10 microgram tiotropium.

Hulpstof met bekend effect

Elke capsule bevat 12,48 milligram lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule.

Transparante harde capsules met het inhalatiepoeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tiotropium is geïndiceerd als bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling voor symptoomverlichting bij patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor inhalatie.

De aanbevolen dosering van tiotropiumbromide is inhalatie van de inhoud van één capsule eenmaal daags met de RS01-inhalator, elke dag op dezelfde tijd.

De aanbevolen dosis mag niet worden overschreden.

Tiotropiumbromidecapsules zijn uitsluitend bedoeld voor inhalatie en niet voor orale inname.

Tiotropiumbromidecapsules mogen niet worden ingeslikt.

Tiotropiumbromide dient alleen te worden geïnhaleerd met de RS01-inhalator.

Speciale populaties

Geriatrische patiënten kunnen tiotropiumbromide in de aanbevolen dosis gebruiken.

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen tiotropiumbromide in de aanbevolen dosis 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 dosis gebruiken (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

COPD

Er is geen relevante toepassing bij pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar) voor de indicatie vermeld in rubriek 4.1.

Cystische fibrose

De veiligheid en werkzaamheid van Tiotropium ADOH 18 microgram bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

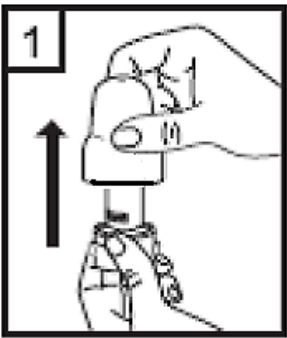
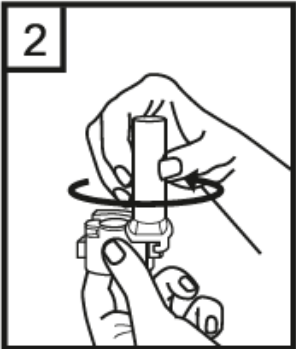
Om een juiste toediening van het geneesmiddel te garanderen moet de patiënt van de arts of een andere zorgprofessional uitleg krijgen over het gebruik van de RS01-inhalator.

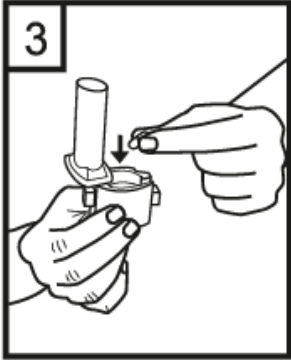
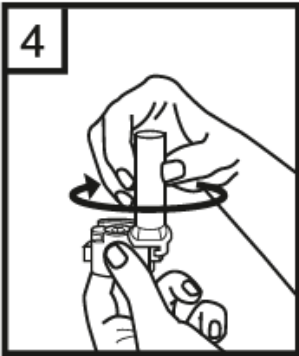
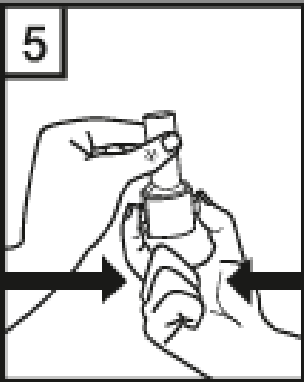
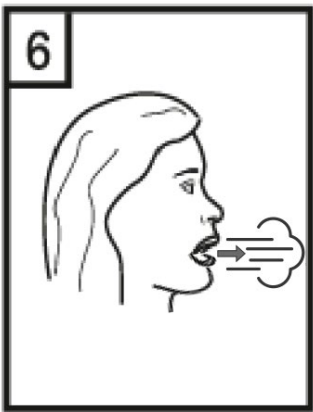
Instructies voor hanteren en gebruik

Houd u precies aan de instructies van uw arts over het gebruik van Tiotropium ADOH. De RS01-inhalator is speciaal ontwikkeld voor Tiotropium ADOH. U mag deze niet gebruiken voor het gebruik van andere geneesmiddelen. U kunt uw RS01-inhalator gebruiken tot u alle medicatie in deze doos heeft gebruikt.

Instructies voor gebruik

Houd u aan de instructies van uw arts. Neem niet meer dan de aanbevolen dosis.

	1-Verwijder de dop van het mondstuk.
	2-Houd de onderkant van het hulpmiddel stevig vast en draai het mondstuk in de richting van de pijl, zoals aangegeven op het hulpmiddel, om het te openen.
	3-Zorg ervoor dat uw vingers volledig droog zijn. Neem één capsule uit de verpakking en plaats deze horizontaal in de capsulekamer aan de onderkant van het hulpmiddel. Het is belangrijk de capsule pas vlak voor gebruik uit de verpakking te nemen. BELANGRIJK: Plaats de capsule niet in het mondstuk!

	
	4-Sluit het hulpmiddel door het mondstuk terug te draaien tot u een 'klik' hoort.
	5-Poeder vrijmaken uit de capsule: • Houd het hulpmiddel rechtop waarbij het mondstuk naar boven wijst. • Prik de capsule in door de knoppen aan de zijkant tegelijk en maar één keer in te drukken. BELANGRIJK: De capsule kan in dit stadium uiteenvallen en er kunnen stukjes van de capsule tijdens inhalatie in uw mond of keel komen. Dit is echter volledig onschadelijk omdat de capsule eetbaar is.
	6-Adem volledig uit. BELANGRIJK: Let erop dat u nooit in het mondstuk uitademt.
	7-Het poeder in uw luchtwegen inhaleren: • Plaats het mondstuk in uw mond en

	houd uw hoofd iets achterover. • Plaats uw lippen stevig rond het mondstuk. • Adem lang, langzaam en zo diep mogelijk in door de RS01-inhalator. • Houd uw adem zo lang mogelijk vast en neem de RS01-inhalator uit uw mond. Adem uit door uw neus. BELANGRIJK: U moet een zoemend geluid horen vlak boven de capsulekamer. Als u het geluid niet hoort, open dan de capsulekamer en controleer of de capsule vastzit. Herhaal dan stap 6 en 7. Druk NIET opnieuw op de knoppen om de capsule vrij te maken.
8-Open de capsulekamer en controleer of er poeder is achtergebleven. Zo ja, herhaal dan stap 6, 7 en 8.	
9-Verwijder na gebruik de lege capsule en gooi deze weg. Volg dezelfde instructies, zoals aanbevolen door uw arts, voor eventuele andere capsules.	
10-Vee het mondstuk en de capsulekamer af met een DROGE, schone doek om eventuele stofresten te verwijderen. Dit kan ook met een schone, zachte borstel. Gebruik GEEN water om het hulpmiddel te reinigen. Sluit daarna eerst het mondstuk en plaats de dop weer terug.	

Spoel na gebruik van uw RS01-inhalator altijd uw mond, gorgel met water en spuug dit uit. Dit kan helpen schimmelinfecties (moniliasis) in uw mond te voorkomen.

Reinigen:

Veeg het mondstuk en de capsulekamer af met een droge, schone doek om eventuele stofresten te verwijderen. Dit kan ook met een schone, zachte borstel.
Gebruik geen water om het hulpmiddel te reinigen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tiotropiumbromide als eenmaaldaagse bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling dient niet te worden gebruikt voor de aanvangsbehandeling van acute episoden van bronchospasme, d.w.z. als reddingstherapie.

Na toediening van tiotropiumbromide inhalatiepoeder kunnen onmiddellijke overgevoeligheidsreacties optreden.

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

Inhalatiemedicatie kan inhalatie-geïnduceerde bronchospasmen veroorzaken.

Tiotropium moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een recent myocardinfarct <6 maanden geleden; instabiele of levensbedreigende hartritmestoornissen of hartritmestoornissen waarvoor interventie of een wijziging in medicamenteuze behandeling in het afgelopen jaar nodig was; een ziekenhuisopname voor hartfalen (NYHA klasse III of IV) in het afgelopen jaar. Deze patiënten werden uitgesloten van de klinische onderzoeken en deze aandoeningen kunnen worden beïnvloed door het anticholinerge werkingsmechanisme.

Aangezien de plasmaconcentratie stijgt bij een verminderde nierfunctie bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min), dient tiotropiumbromide alleen te worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Er is geen langetermijnervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Patiënten moeten erop worden gewezen dat moet worden voorkomen dat het geneesmiddelpoeder in hun ogen komt. Ze moeten worden geïnformeerd dat dit nauwekamerhoekglaucoom, pijn of een onaangenaam gevoel in de ogen, tijdelijks wazig zien, visuele halo's of gekleurde beelden gepaard gaande met rode ogen door conjunctivale congestie en cornea-oedeem kan veroorzaken of verergeren. Wanneer een combinatie van deze oogsymptomen optreedt, moeten de patiënten stoppen met het gebruik van tiotropiumbromide en onmiddellijk een specialist raadplegen.

Een droge mond, wat is waargenomen bij anticholinerge behandeling, kan op lange termijn gepaard gaan met tandcariës.

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

Tiotropium ADOH capsules bevatten 12,48 mg lactosemonohydraat. Deze hoeveelheid veroorzaakt gewoonlijk geen problemen bij patiënten met lactose-intolerantie. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. De hulpstof lactosemonohydraat kan kleine hoeveelheden melkeiwitten bevatten die allergische reacties kunnen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel er geen formele onderzoeken naar interacties zijn uitgevoerd, is tiotropiumbromide inhalatiepoeder gelijktijdig gebruikt met andere geneesmiddelen zonder klinische aanwijzingen voor geneesmiddelinteracties. Dit geldt onder meer voor sympathicomimetische bronchusverwijders, methylxanthinen, orale en inhalatiesteroïden, doorgaans gebruikt bij de behandeling van COPD.

Het gebruik van LABA of ICS bleek niet van invloed te zijn op de blootstelling aan tiotropium.

De gelijktijdige toediening van tiotropiumbromide met andere anticholinergica bevattende geneesmiddelen is niet onderzocht en wordt daarom afgeraden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tiotropium bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek wijst bij klinisch relevante doses niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel is het raadzaam het gebruik van Tiotropium ADOH tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tiotropiumbromide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gebaseerd op onderzoeken bij knaagdieren die hebben aangetoond dat tiotropiumbromide maar in kleine hoeveelheden in moedermelk wordt uitgescheiden, wordt het gebruik van Tiotropium ADOH

afgeraden tijdens het geven van borstvoeding. Tiotropiumbromide is een langwerkende stof. Bij een besluit om de borstvoeding voort te zetten/te staken of de behandeling met Tiotropium ADOH voort te zetten/te staken dient rekening te worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met Tiotropium ADOH voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn voor tiotropium geen klinische gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid. In een niet-klinisch onderzoek uitgevoerd met tiotropium werden geen aanwijzingen gevonden voor een schadelijk effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het optreden van duizeligheid, wazig zien of hoofdpijn kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Veel van de vermelde bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de anticholinerge eigenschappen van Tiotropium ADOH.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties toegekend aan de onderstaande bijwerkingen zijn gebaseerd op ruwe incidentiecijfers van bijwerkingen (d.w.z. voorvallen toegeschreven aan tiotropium) waargenomen in de groep met tiotropium (9647 patiënten) van 28 gepoolde placebogecontroleerde klinische onderzoeken met behandelperioden variërend van vier weken tot vier jaar.

De frequentie wordt 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).

Systeem/orgaanklasse/MedDRA voorkeursterm	Frequentie
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	
Dehydratie	Niet bekend
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Duizeligheid	Soms
Hoofdpijn	Soms
Smaakstoornissen	Soms
Insomnia	Zelden
<u>Oogaandoeningen</u>	
Wazig zien	Soms
Glaucoom	Zelden
Intra-oculaire druk verhoogd	Zelden
<u>Hartaandoeningen</u>	
Atriale fibrillatie	Soms
Supraventriculaire tachycardie	Zelden
Tachycardie	Zelden
Palpitaties	Zelden

<u>Systeem/orgaanklasse/MedDRA voorkeursterm</u>	<u>Frequentie</u>
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	
Faryngitis	Soms
Dysfonie	Soms
Hoesten	Soms
Bronchospasme	Zelden
Epistaxis	Zelden
Laryngitis	Zelden
Sinusitis	Zelden
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	
Droge mond	Vaak
Gastro-oesofageale refluxziekte	Soms
Constipatie	Soms
Orofaryngeale candidiasis	Soms
Intestinale obstructie, inclusief paralytische ileus	Zelden
Gingivitis	Zelden
Glossitis	Zelden
Dysfagie	Zelden
Stomatitis	Zelden
Nausea	Zelden
Tandcariës	Niet bekend
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen, immuunsysteemaandoeningen</u>	
Huiduitslag	Soms
Urticaria	Zelden
Pruritus	Zelden
Overgevoeligheid (onder meer onmiddellijke reacties)	Zelden
Angio-oedeem	Zelden
Anafylactische reactie	Niet bekend
Huidinfectie, huidulcus	Niet bekend
Droge huid	Niet bekend
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	
Gewrichtszwelling	Niet bekend
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	
Dysurie	Soms
Urineretentie	Soms
Urineweginfectie	Zelden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In gecontroleerde klinische onderzoeken waren de meest waargenomen bijwerkingen anticholinerge bijwerkingen zoals droge mond, wat zich voordeed bij ongeveer 4% van de patiënten.

In 28 klinische onderzoeken leidde droge mond tot stopzetten van de behandeling bij 18 van de 9647 met tiotropium behandelde patiënten (0,2%).

Ernstige bijwerkingen overeenkomend met anticholinerge effecten zijn onder meer glaucoom, constipatie en intestinale obstructie waaronder paralytische ileus evenals urineretentie.

Andere speciale patiëntengroepen

Anticholinerge effecten kunnen toenemen met de leeftijd.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Hoge doses tiotropiumbromide kunnen leiden tot anticholinerge klachten en symptomen.

Na een enkelvoudige geïnhaleerde dosis tot maximaal 340 microgram tiotropiumbromide bij gezonde vrijwilligers werden echter geen systemische anticholinerge bijwerkingen waargenomen. Ook werden er geen relevante bijwerkingen, afgezien van een droge mond, waargenomen na 7 dagen toediening tot 170 microgram tiotropiumbromide bij gezonde vrijwilligers. In een multidosen-onderzoek bij COPD-patiënten met een maximale dagdosis van 43 microgram tiotropiumbromide gedurende vier weken zijn geen significante bijwerkingen waargenomen.

Acute intoxicatie door onopzettelijke orale inname van tiotropiumbromide capsules is onwaarschijnlijk gezien de lage orale biologische beschikbaarheid.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, inhalatiemedicatie, anticholinergica, ATC-code: R03B B04

Werkingsmechanisme

Tiotropiumbromide is een langwerkende, specifieke muscarinereceptorantagonist, in de klinische geneeskunde vaak een anticholinergicum genoemd. Door binding aan de muscarinereceptoren in het gladde spierweefsel van de bronchi remt tiotropiumbromide de cholinerge (bronchoconstrictieve) effecten van acetylcholine, dat vrijkomt uit de parasympathische zenuwuuiteinden. Het heeft een vergelijkbare affiniteit voor de subtypen muscarinereceptoren M_1 tot M_5 . In de luchtwegen vertoont tiotropiumbromide een competitief en reversibel antagonerend effect op de M_3 -receptoren, wat resulteert in relaxatie. Het effect was dosisafhankelijk en hield langer dan 24 uur aan. De lange duur is waarschijnlijk het gevolg van de zeer langzame dissociatie van de M_3 -receptor, met een significant langere dissociatie-halfwaardetijd dan ipratropium. Als een N-quaternair anticholinergicum is tiotropiumbromide topicaal (broncho-) selectief bij toediening via inhalatie, en vertoont daarbij een acceptabele therapeutische breedte voordat er systemische anticholinerge effecten kunnen optreden.

Farmacodynamische effecten

De bronchodilatatie is primair een lokaal effect (op de luchtwegen), geen systemisch effect. De dissociatie van M_2 -receptoren is sneller dan van M_3 , wat in functionele *in vitro* onderzoeken naar voren kwam als (kinetisch bepaalde) selectiviteit voor het subtype receptor M_3 boven M_2 . De hoge potentie en langzame receptordissociatie leiden klinisch tot een significante en langaanhoudende bronchodilatatie bij patiënten met COPD.

Cardiale elektrofysiologie

Elektrofysiologie: In een onderzoek specifiek gericht op het QT-interval met 53 gezonde vrijwilligers leidde tiotropium 18 mcg en 54 mcg (d.w.z. drie keer de therapeutische dosis) gedurende 12 dagen niet tot significante verlenging van het QT-interval op het ECG.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische ontwikkelingsprogramma omvatte vier één jaar durende en twee zes maanden durende gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met 2663 patiënten (1308 kregen tiotropiumbromide). Het één jaar durende programma bestond uit twee placebogecontroleerde onderzoeken en twee onderzoeken met een werkzame controle (ipratropium). De twee onderzoeken van zes maanden hadden beide salmeterol en placebo als controle. Deze onderzoeken omvatten longfunctiemetingen en gezondheidsresultaten wat betreft dyspneu, exacerbaties en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

Longfunctie

Tiotropiumbromide leidde, bij eenmaaldaagse toediening, tot aanzienlijke verbetering van de longfunctie (geforceerd expiratoir volume in één seconde, FEV₁ en geforceerde vitale longcapaciteit, FVC) binnen 30 minuten na de eerste dosis, wat gedurende 24 uur gehandhaafd bleef. Farmacodynamische steady-state werd binnen één week bereikt waarbij de maximale bronchodilatatie op de derde dag werd waargenomen. Tiotropiumbromide verbeterde significant de ochtend en avond PEFR (peak expiratory flow rate) zoals gemeten aan de hand van dagelijkse metingen door de patiënt. De bronchusverwijdende effecten van tiotropium bleven gehandhaafd gedurende de toedieningsperiode van één jaar zonder aanwijzingen voor tolerantie.

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek met 105 COPD-patiënten toonde aan dat bronchodilatatie gehandhaafd bleef gedurende het doseringsinterval van 24 uur vergeleken met placebo ongeacht of het geneesmiddel in de ochtend of de avond werd toegediend.

Klinische onderzoeken (tot 12 maanden)

Dyspneu, inspanningstolerantie

Tiotropiumbromide verbeterde significant dyspneu (zoals beoordeeld met de Transition Dyspnoea Index). Deze verbetering bleef gedurende de hele behandelperiode gehandhaafd.

De invloed van verbetering van dyspneu op de inspanningstolerantie werd onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met 433 patiënten met matige tot ernstige COPD. In deze onderzoeken leverde zes weken behandeling met tiotropium een significante verbetering op van 19,7% (onderzoek A) en 28,3% (onderzoek B) vergeleken met placebo voor de symptoombepaalde duurinspanningstijd tijdens fietsergometrie op 75% van de maximale werkcapaciteit.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

In een 9 maanden durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek met 492 patiënten, verbeterde tiotropium de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zoals bepaald aan de hand van de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) totaalscore. Het percentage patiënten behandeld met tiotropium dat een betekenisvolle verbetering van de SGRQ-totaalscore bereikte (d.w.z. >4 eenheden), was 10,9% hoger dan met placebo (59,1% in de groepen met tiotropium vs. 48,2% in de placebogroep (p=0,029)). Het gemiddelde verschil tussen de groepen was 4,19 eenheden (p=0,001; betrouwbaarheidsinterval: 1,69 – 6,68). De verbeteringen in de subdomeinen van de SGRQ-score waren 8,19 eenheden voor 'symptomen', 3,91 eenheden voor 'activiteit' en 3,61 eenheden voor 'invloed op het dagelijks leven'. De verbeteringen van al deze afzonderlijke subdomeinen waren statistisch significant.

COPD-exacerbaties

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 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 statistisch significant het aantal exacerbaties met 19% (1,05 tot 0,85 voorvallen per patiëntjaar blootstelling). Daarnaast werd 7,0% van de patiënten in de groep met tiotropiumbromide en 9,5% van de patiënten in de placebogroep in het ziekenhuis opgenomen vanwege een COPD-exacerbatie ($p=0,056$). Het aantal ziekenhuisopnamen vanwege COPD nam met 30% af (0,25 tot 0,18 voorvallen per patiëntjaar blootstelling).

Een één jaar durend gerandomiseerd, dubbelblind, 'double-dummy' onderzoek met parallelle groepen vergeleek het effect van behandeling met 18 microgram tiotropium eenmaal daags met dat van 50 microgram salmeterol HFA pMDI tweemaal daags op de incidentie van matige en ernstige exacerbaties bij 7376 patiënten met COPD en een voorgeschiedenis van exacerbaties in het voorgaande jaar.

Tabel 1: Samenvatting van exacerbatie-eindpunten

Eindpunt	Tiotropium 18 microgram N = 3707	Salmeterol 50 microgram (HFA pMDI) N = 3669	Ratio (95%-BI)	p-waarde
Tijd [dagen] tot eerste exacerbatie [†]	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	<0,001
Tijd tot eerste ernstige exacerbatie (met ziekenhuisopname) [§]	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	<0,001
Patiënten met ≥ 1 exacerbatie, n (%) [*]	1277 (34,4)	1414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	<0,001
Patiënten met ≥ 1 ernstige exacerbatie (met ziekenhuisopname), n (%) [*]	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	<0,001

[†] Tijd [dagen] verwijst naar 1ste kwartiel patiënten. Analyse van de tijd tot voorval werd uitgevoerd met het Cox's proportionele hazards regressiemodel met (gepoold) centrum en behandeling als covariabele; ratio verwijst naar hazard ratio.

[§] Analyse van de tijd tot voorval werd uitgevoerd met het Cox's proportionele hazards regressiemodel met (gepoold) centrum en behandeling als covariabele; ratio verwijst naar hazard ratio. De tijd [dagen] voor het 1ste kwartiel patiënten kan niet worden berekend, omdat het percentage patiënten met ernstige exacerbatie te laag is.

^{*} Het aantal patiënten met een voorval werd geanalyseerd met de Cochran-Mantel-Haenszel-toets gestratificeerd door gepoold centrum; ratio verwijst naar risk 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 (met ziekenhuisopname) (hazard ratio, 0,72; 95%-BI, 0,61 tot 0,85; $P<0,001$).

Klinische langetermijnonderzoeken (langer dan 1 jaar, maximaal 4 jaar)

In een 4 jaar durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek met 5993 gerandomiseerde patiënten (3006 kregen placebo en 2987 tiotropium) bleef de verbetering in FEV₁ door tiotropium, vergeleken met placebo, gedurende 4 jaar constant. Een groter percentage patiënten voltooide ≥ 45 maanden behandeling in de groep met tiotropium vergeleken met de placebogroep (63,8% vs. 55,4%, $p<0,001$). De jaarlijks afnamesnelheid van FEV₁ vergeleken met placebo was

vergelijkbaar tussen tiotropium en placebo. Tijdens de behandeling was het risico van overlijden 16% lager. De incidentie van overlijden was 4,79 per 100 patiëntjaren in de placebogroep vs. 4,10 per 100 patiëntjaren in de groep met tiotropium (hazard ratio (tiotropium/placebo) = 0,84; 95%-BI = 0,73, 0,97). Behandeling met tiotropium verlaagde het risico van respiratoir falen (aan de hand van gemelde bijwerkingen) met 19% (2,09 vs. 1,68 gevallen met 100 patiëntjaren, relatief risico (tiotropium/placebo) = 0,81; 95%-BI = 0,65, 0,999).

Onderzoek met tiotropium als werkzame controle

Een grootschalig, gerandomiseerd, dubbelblind langetermijnonderzoek met werkzame controle met een observatieperiode tot 3 jaar, is uitgevoerd ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van tiotropiumbromide inhalatiepoeder en tiotropiumbromide soft mist-inhalator (5694 patiënten kregen tiotropiumbromide inhalatiepoeder; 5711 patiënten kregen tiotropiumbromide soft mist-inhalator). De primaire eindpunten waren de tijd tot eerste COPD-exacerbatie, tijd tot overlijden ongeacht de oorzaak en in een subonderzoek (906 patiënten) de dal-FEV₁ (pre-dosis).

De tijd tot de eerste COPD-exacerbatie was numeriek vergelijkbaar gedurende het onderzoek met tiotropiumbromide inhalatiepoeder en tiotropiumbromide soft mist-inhalator (hazard ratio (tiotropiumbromide inhalatiepoeder/tiotropiumbromide soft mist-inhalator) 1,02 met een 95%-BI van 0,97 tot 1,08). Het mediane aantal dagen tot eerste COPD-exacerbatie was 719 dagen voor tiotropiumbromide inhalatiepoeder en 756 dagen voor tiotropiumbromide soft mist-inhalator.

Het bronchusverwijdende effect van tiotropiumbromide inhalatiepoeder bleef gedurende 120 weken gehandhaafd en was vergelijkbaar met tiotropiumbromide soft mist-inhalator. Het gemiddelde verschil in dal-FEV₁ voor tiotropiumbromide inhalatiepoeder versus tiotropiumbromide soft mist-inhalator was 0,010 liter (95%-BI -0,018 tot 0,038 liter).

In een postmarketing onderzoek waarin tiotropiumbromide soft mist-inhalator werd vergeleken met tiotropiumbromide inhalatiepoeder, was de mortaliteit ongeacht de oorzaak, inclusief de follow-up van de vitale status, vergelijkbaar gedurende het onderzoek met tiotropiumbromide inhalatiepoeder en tiotropiumbromide soft mist-inhalator (hazard ratio (tiotropiumbromide inhalatiepoeder/tiotropiumbromide soft mist-inhalator) 1,04 met een 95%-BI van 0,91 tot 1,19).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tiotropiumbromide is een niet-chirale quaternaire ammoniumverbinding en is nauwelijks oplosbaar in water. Tiotropiumbromide wordt toegediend door droogpoederinhalatie. Over het algemeen slaat bij toediening door inhalatie het grootste deel van de afgegeven dosis neer in het maag-darmkanaal en in mindere mate in het beoogde orgaan, de longen. Veel van de hieronder beschreven farmacokinetische gegevens werden verkregen met hogere doses dan aanbevolen voor behandeling.

Absorptie

Na droogpoederinhalatie door jonge gezonde vrijwilligers duidt de absolute biologische beschikbaarheid van 19,5% erop 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 plasmaconcentraties van tiotropium werden 5-7 minuten na inhalatie waargenomen. Bij steady-state waren de piekplasmaconcentraties van tiotropium bij COPD-patiënten 12,9 pg/ml en namen snel af volgens een multicompartimentale curve. De dalplasmaconcentraties bij steady-state waren 1,71 pg/ml.

De systemische blootstelling na inhalatie van tiotropium met de droogpoederinhalator was vergelijkbaar met tiotropium geïnhaald met de soft mist-inhalator.

Distributie

Tiotropium heeft een plasma-eiwitbinding van 72% en een verdelingsvolume van 32 liter/kg. Lokale concentraties in de longen zijn niet bekend, maar de wijze van toediening duidt op aanzienlijk hogere concentraties in de longen. Onderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat tiotropiumbromide de bloed-hersenbarrière niet in enige relevante mate passeert.

Biotransformatie

De biotransformatie is gering. Dit blijkt uit excretie in de urine van 74% van de onveranderde stof na een intraveneuze dosis aan jonge gezonde vrijwilligers. De ester tiotropiumbromide wordt op niet-enzymatische wijze gesplitst in een alcohol (N-methylscopine) en een zuur (dithienylglycolzuur) die inactief zijn op muscarinereceptoren. *In vitro* experimenten met humane levermicrosomen en humane hepatocyten duiden erop dat een gedeelte van het geneesmiddel (<20% van de dosis na intraveneuze toediening) wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP) -afhankelijke oxidatie gevolgd door glutathionconjugatie tot diverse fase-II-metabolieten.

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

Eliminatie

De effectieve halfwaardetijd van tiotropium varieert tussen 27-45 uur bij COPD-patiënten. De totale klaring was 880 ml/min na een intraveneuze dosis bij jonge gezonde vrijwilligers. Intraveneus toegediende tiotropium wordt voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden (74%). Na droogpoederinhalatie door COPD-patiënten tot steady-state, is de urinaire excretie 7% (1,3 µg) van het onveranderde geneesmiddel in 24 uur; het restant, voornamelijk niet in de darm geabsorbeerd geneesmiddel, wordt met de feces geëlimineerd. De renale klaring van tiotropium is hoger dan de creatinineklaring, wat wijst op secretie in de urine. Na chronische eenmaal daagse inhalatie door COPD-patiënten werd de farmacokinetische steady-state bereikt op dag 7 zonder accumulatie achteraf.

Lineariteit/non-lineariteit

Tiotropium vertoont lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutische bereik, onafhankelijk van de formulering.

Speciale patiëntengroepen

Geriatrische patiënten: Zoals verwacht voor alle voornamelijk renaal uitgescheiden geneesmiddelen, ging een gevorderde leeftijd gepaard met een afname van de 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 overeenkomende toename van de AUC_{0-6,ss} of C_{max,ss} -waarden.

Patiënten met nierinsufficiëntie: Na eenmaal daagse inhalatie van tiotropium tot steady-state bij COPD-patiënten, leidde een lichte mate van nierinsufficiëntie (CL_{CR} 50-80 ml/min) tot een iets hogere AUC_{0-6,ss} (tussen 1,8-30% hoger) en vergelijkbare C_{max,ss} -waarden vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (CL_{CR} >80 ml/min).

Bij COPD-patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (CL_{CR} <50 ml/min) resulteerde intraveneuze toediening van tiotropium tot verdubbeling van de totale blootstelling (82% hogere AUC_{0-4u} en 52% hogere C_{max}) vergeleken met COPD-patiënten met een normale nierfunctie, wat werd bevestigd door plasmaconcentraties na droogpoederinhalatie.

Patiënten met leverinsufficiëntie: Leverinsufficiëntie heeft naar verwachting geen relevante invloed op de farmacokinetiek van tiotropium. Tiotropium wordt voornamelijk geklaard door renale eliminatie

(74% bij jonge gezonde vrijwilligers) en eenvoudige niet-enzymatische estersplitsing tot farmacologisch onwerkzame producten.

Japanse COPD-patiënten: Bij vergelijking van cross-over onderzoeken waren de piekplasmaconcentraties van tiotropium 10 minuten na toediening bij steady-state 20% tot 70% hoger bij Japanse COPD-patiënten dan bij Kaukasische COPD-patiënten na inhalatie van tiotropium, maar er was geen aanwijzing voor een hogere mortaliteit of cardiaal risico bij Japanse patiënten vergeleken met Kaukasische patiënten. Voor andere etniciteiten of rassen zijn er onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten: Zie rubriek 4.2

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Er is geen directe relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veel effecten waargenomen in conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit kunnen worden verklaard door de anticholinerge eigenschappen van tiotropiumbromide. Verminderde voedselconsumptie, geremde gewichtstoename, droge mond en neus, verminderde traanvocht- en speekselproductie, mydriase en verhoogde hartslag waren waarnemingen kenmerkend voor dieren. Andere relevante effecten waargenomen in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering waren: lichte irritatie van de luchtwegen bij ratten en muizen bevestigd door rinitis en epitheelveranderingen van de neusholte en larynx, en prostatitis samen met eiwithoudende afzettingen en lithiasis in de blaas bij ratten.

Schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling konden alleen worden aangetoond bij maternale toxische doses. Tiotropiumbromide was niet teratogeen bij ratten of konijnen. In een algemeen reproductie- en fertiliteitsonderzoek bij ratten was er, ongeacht de dosering, geen indicatie voor enig nadelig effect op de fertiliteit of het paringsgedrag bij een van de behandelde ouderdieren of hun nakomelingen. De respiratoire (irritatie) en urogenitale (prostatitis) veranderingen en reproductietoxiciteit werden waargenomen bij lokale of systemische blootstelling van meer dan vijf keer de therapeutische blootstelling. Onderzoeken naar genotoxiciteit en carcinogeen potentieel lieten geen speciaal risico voor de mens zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (kan kleine hoeveelheden melkeiwitten bevatten).

Harde capsule: het omhulsel van de capsule is gemaakt van 100% hypromellose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na eerste opening van de fles binnen de volgende 30 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Niet in de vriezer bewaren.

De HDPE-fles moet onmiddellijk na uitname van één capsule worden gesloten.

De levensduur van de RS01-inhalator is 90 dagen; de inhalator moet na 90 dagen gebruik worden vervangen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles met PP/HDPE/LDPE schroefdop; de dop bevat silicagel als droogmiddel.

De RS01-inhalator is gemaakt van acrylonitril-butadien-styreen (ABS), roestvrij staal AISI 302 en methylmethacrylaat-acrylonitril-butadien-styreen (MABS).

De RS01-inhalator is een inhalatiehulpmiddel voor toediening van een enkelvoudige dosis, gemaakt van plastic materialen en roestvrijstaal, met een houder, gekleurde dop en gekleurde drukknoppen.

Verpakkingsgrootten en meegeleverde hulpmiddelen:

- Kartonnen doos met één fles met 30 capsules
- Kartonnen doos met twee flessen met 60 capsules
- Kartonnen doos met drie flessen met 90 capsules

In elke kartonnen doos is de RS01-inhalator verpakt/beschikbaar.

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

ADOH B.V.

Godfried Bomansstraat 31

6543 JA Nijmegen

Nederland

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

RVG 131367

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 november 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST