

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tiotraxa 7 microgram/dosis inhalatiepoeder in harde capsule

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat watervrij tiotropiumbromide, overeenkomend met 8,8 microgram tiotropium. De afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de Vertical-Haler[®] verlaat) bevat 7,0 microgram tiotropium.

Hulpstof met bekend effect:

Een capsule bevat 22 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule.

Transparante harde capsules met een wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tiotraxa is een bronchusverwijder, geïndiceerd voor volwassenen als onderhoudsbehandeling om de symptomen van patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) te verlichten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dit geneesmiddel mag alleen gebruikt worden door middel van inhalatie.

De aanbevolen dosering voor tiotropiumbromide is een inhalatie van de inhoud van een capsule met behulp van de Vertical-Haler[®], eenmaal per dag en steeds op hetzelfde uur van de dag.

De aanbevolen dosis mag niet worden overschreden.

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

Tiotropiumbromide capsules mogen niet worden ingeslikt.

Tiotropiumbromide capsules mogen alleen maar worden geïnhaleerd met de Vertical-Haler[®] die in de verpakking wordt geleverd (zie rubriek 6.6).

De dosis geleverd door één enkele capsule (7 microgram tiotropium) is voldoende en is de standaarddosis voor de behandeling met Tiotraxa.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten kunnen tiotropiumbromide in de aanbevolen dosering gebruiken.

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

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

Pediatrische patiënten

COPD

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

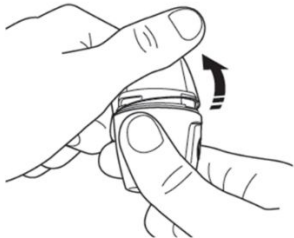
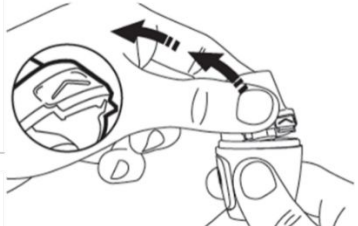
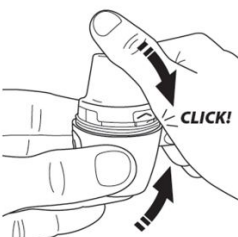
Cystische fibrose

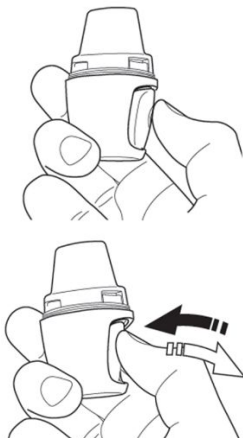
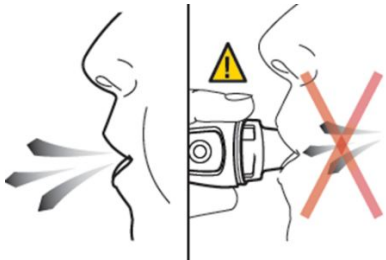
De veiligheid en werkzaamheid van Tiotraxe bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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

	1. Houd de Vertical-Haler® vast en verwijder de beschermdop in een opwaartse beweging vanaf de basis om het mondstuk te onthullen.
	2. Houd de basis van de inhalator vast en open het mondstuk door het omhoog te trekken (druk op het gebied gemarkeerd met '□' omhoog)
	3. Neem direct voor gebruik een Tiotraxe capsule uit de fles en sluit de fles goed af. Plaats één capsule in de centrale kamer zoals geïllustreerd. Zorg ervoor dat de capsule correct binnenin het compartiment is geplaatst.
	4. Sluit het mondstuk stevig tot u een "klik" hoort.

	5. Houd de inhalator met het mondstuk omhoog gericht en druk stevig één keer volledig op de doorbreekknop. Laat vervolgens de knop los. Hierdoor wordt de capsule doorboord en kan de medicatie vrijkomen wanneer u inademt.
	6. Houd de Vertical-Haler® weg van uw mond en adem volledig uit om uw longen van lucht te legen. Blaas niet in de inhalator.
	7. Plaats het mondstuk in uw mond en houd uw hoofd rechtop. Sluit uw lippen stevig om het mondstuk. Druk niet op de zijknop. Adem zo snel en diep mogelijk in tot uw longen vol zijn. Tijdens het inademen zult u de capsule horen of voelen trillen Houd uw adem zo lang als comfortabel is in en haal tegelijkertijd de Vertical-Haler® uit uw mond. Hervat normaal ademen. Herhaal stap 6 en 7 één keer om de capsule volledig leeg te maken.
	8. Na gebruik, open het mondstuk en houd de inhalator naar beneden gericht om de capsule uit de holte te verwijderen. Sluit het mondstuk en plaats de beschermcap erop. Hiermee blijft het schoon en droog Gooi de Vertical-Haler® 6 maanden na het eerste gebruik weg.

Reinigingsinstructies

Reinig de Vertical-Haler® eenmaal per maand. Open de beschermcap en het mondstuk. Spoel de complete inhalator grondig af met warm water om eventueel poeder te verwijderen. Droog deze grondig door overtollig water op een stuk keukenpapier te gieten en daarna te laten drogen met de beschermcap en het mondstuk open.

Het duurt 24 uur om het aan de lucht te drogen, dus maak het meteen schoon nadat u het hebt gebruikt, zodat het klaar is voor uw volgende dosis. Indien nodig kan de buitenkant van het mondstuk worden gereinigd met een vochtige, maar niet natte tissue.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik

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

Na toediening van tiotropiumbromide inhalatiepoeder kunnen onmiddellijke overgevoeligheidsreacties optreden.

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

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

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

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

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

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

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

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met galactose-intolerantie, totaal lactase-tekort of het glucose-galactose malabsorptiesyndroom (zeldzame erfelijke aandoeningen) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. De hulpstof lactose kan kleine hoeveelheden melkeiwitten bevatten die een allergische reactie zouden kunnen veroorzaken.

Om een juiste toediening van het medicijn te garanderen, dient de patiënt te worden getraind in het gebruik van de inhalator door een arts of andere zorgprofessional.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of tiotropiumbromide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Ondanks onderzoeken bij knaagdieren die hebben aangetoond dat de uitscheiding van tiotropiumbromide in de moedermelk slechts in kleine hoeveelheden plaatsvindt, wordt het gebruik van Tiotraxe niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding. Tiotropiumbromide is een langwerkende stof. De beslissing om de borstvoeding verder te zetten of te stoppen dient gemaakt te worden met inachtneming van het verwachte voordeel van het geven van borstvoeding voor het kind en het verwachte voordeel van de Tiotraxe therapie bij de vrouw.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met de samenvatting van de bijwerkingen

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

De frequentie wordt gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), niet vaak ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan op grond van de beschikbare gegevens niet worden geschat).

Systeem Orgaan Klasse/MedDRA voorkeursterm	Frequentie
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	
Dehydratie	Niet bekend
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Duizeligheid	Niet vaak
Hoofdpijn	Niet vaak

Smaakstoornissen	Niet vaak
Slapeloosheid	Zelden
<u>Oogaandoeningen</u>	
Wazig zien	Niet vaak
Glaucoom	Zelden
Verhoogde oogboldruk	Zelden
<u>Hartaandoeningen</u>	
Atriumfibrilleren	Niet vaak
Supraventriculaire tachycardie	Zelden
Tachycardie	Zelden
Hartkloppingen	Zelden
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	
Faryngitis	Niet vaak
Stemstoornis	Niet vaak
Hoest	Niet vaak
Bronchospasmen	Zelden
Neusbloeding	Zelden
Laryngitis	Zelden
Sinusitis	Zelden
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	
Droge mond	Vaak
Gastro-oesofagale reflux aandoening	Niet vaak
Constipatie	Niet vaak
Orofaryngeale candidiasis	Niet vaak
Intestinale obstructie, waaronder paralytische ileus	Zelden
Gingivitis	Zelden
Glossitis	Zelden
Dysfagie	Zelden
Stomatitis	Zelden
Misselijkheid	Zelden
Tandcariës	Niet bekend
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen, immuunsysteemaandoeningen</u>	
Huiduitslag	Niet vaak
Urticaria	Zelden
Pruritus	Zelden
Overgevoeligheid (waaronder snelle reacties)	Zelden
Angio-oedeem	Zelden
Anafylactische reactie	Niet bekend
Huidinfectie, huidulcer	Niet bekend
Droge huid	Niet bekend
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	
Zwelling van gewrichten	Niet bekend
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	
Dysurie	Niet vaak

Urineretentie	Niet vaak
Urineweginfectie	Zelden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

Andere speciale patiëntengroepen

De anticholinerge bijwerkingen kunnen met de leeftijd toenemen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Hoge dosissen tiotropiumbromide kunnen leiden tot anticholinerge verschijnselen en symptomen.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, inhalatie medicatie, anticholinergica

ATC-code: R03B B04.

Werkingsmechanisme

Tiotropiumbromide is een specifieke antagonist van de muscarinereceptoren met langdurige werking, in de klinische geneeskunde vaak anticholinergicum genoemd. Door binding aan de muscarinereceptoren in het bronchiaal glad spierweefsel, remt tiotropiumbromide de cholinerge (bronchoconstrictieve) werking van acetylcholine, dat vrijkomt uit de para-sympathische zenuwuuiteinden. Het heeft een gelijksoortige affiniteit voor de subtypes muscarinereceptoren M1 tot M5. In de luchtwegen vertoont tiotropiumbromide een competitief en reversibel antagonisme voor de

M3 receptoren, hetgeen leidt tot relaxatie. De effecten zijn dosisafhankelijk en duren langer dan 24 uur. De lange werkingsduur is waarschijnlijk toe te schrijven aan de zeer langzame dissociatie van de M3 receptoren. De dissociatie-halfwaardetijd is significant langer dan die van ipratropium. Als N-quaternair anticholinergicum is tiotropiumbromide bronchusselectief bij toediening per inhalatie, met een acceptabele therapeutische marge alvorens systemische anticholinerge effecten kunnen optreden.

Farmacodynamische effecten

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

Electrofysiologie van het hart

Electrofysiologie: in een specifieke QT-studie met 53 gezonde vrijwilligers werd bij toediening van tiotropiumbromide 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 uitgevoerd bij 2.663 patiënten, waarvan er 1.308 tiotropiumbromide kregen. Het 1-jarige programma bestond uit twee placebo-gecontroleerde studies en twee studies met een actieve controle (ipratropium). De twee 6 maanden durende studies waren zowel salmeterol- als placebo-gecontroleerd. Deze studies omvatten metingen van de longfunctie en klinische parameters zoals dyspneu, exacerbaties en gezondheids-gerelateerde kwaliteit van het leven.

Longfunctie

Tiotropiumbromide gaf bij één toediening per dag een significante verbetering van de longfunctie [geforceerd expiratoir secondevolume (FEV1) en geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC)] binnen 30 minuten na de eerste dosis en deze werd gedurende 24 uur gehandhaafd.

De farmacodynamische steady state werd binnen een week bereikt met maximale bronchodilatatie op de derde dag. Tiotropiumbromide gaf een significante verbetering van de ochtend- en de avond PEFR (peak expiratory flow rate= expiratoire piekstroom), die dagelijks bij de patiënt werd gemeten. De bronchodilatatoire effecten van tiotropiumbromide werden gehandhaafd gedurende het volledige jaar van toediening, zonder aanwijzingen van tolerantie.

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

Klinische studies (tot 12 maanden)

Dyspneu, inspanningsvermogen

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

De invloed van de verbetering van dyspneu op het inspanningsvermogen is onderzocht bij 433 patiënten met matige tot ernstige COPD in twee gerandomiseerde, dubbelblind, 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 zien van het symptoom gelimiteerd uithoudingsvermogen, tijdens fietsergonometrie op 75% van het maximale inspanningsvermogen in vergelijking met placebo.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Tiotropiumbromide 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 tiotropiumbromide 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 tiotropiumbromide groep ten opzichte van 48,2% in de placebo-groep ($p=0,029$). Het gemiddelde verschil tussen beide groepen was 4,19 eenheden ($p=0,001$, betrouwbaarheidsinterval 1,69 – 6,68). De verbetering van de subdomeinen van de SGRQ-score was 8,19 eenheden voor "symptomen", 3,91 eenheden voor "activiteit" en 3,61 eenheden voor "invloed op dagelijks leven". De verbetering van elk van deze afzonderlijke subdomeinen was statistisch significant.

COPD-exacerbaties

In een gerandomiseerd, 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).

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

Tabel 1: overzicht van exacerbatie eindpunten

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

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

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

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

¹ Tiotropium Handihaler 18 microgram inhalatiepoeder levert 10 microgram.

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, dubbelblind 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 was gelijk voor tiotropiumbromide en placebo. Er was een afname van 16% op het risico op overlijden tijdens de behandeling. De incidentie van overlijden was 4,79 per 100 patiëntenjaren in de placebogroep vs. 4,10 per 100 patiëntenjaren in de tiotropiumgroep (hazard ratio (tiotropium/placebo) = 0,84, 95% BI = 0,73, 0,97). Behandeling met tiotropiumbromide 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 inhalatieoplossing te vergelijken (5.694 patiënten kregen tiotropiumbromide inhalatiepoeder, 5.711 patiënten kregen tiotropiumbromide 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 tiotropiumbromide inhalatiepoeder tijdens het onderzoek numeriek vergelijkbaar met die van tiotropiumbromide inhalatieoplossing (hazard ratio [tiotropiumbromide inhalatiepoeder / tiotropiumbromide 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 tiotropiumbromide inhalatiepoeder en 756 dagen voor tiotropiumbromide inhalatieoplossing. Het bronchusverwijdende effect van tiotropiumbromide inhalatiepoeder werd gehandhaafd gedurende 120 weken en was vergelijkbaar met dat van tiotropiumbromide inhalatieoplossing. Het gemiddelde verschil in dal-FEV1 voor tiotropiumbromide inhalatiepoeder versus tiotropiumbromide inhalatieoplossing was 0,010 liter (95% BI -0,018 tot 0,038 liter).

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) Algemeen

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

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

Absorptie: na inhalatie van het poeder door jonge gezonde vrijwilligers bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid 19,5%, wat doet vermoeden dat de fractie die de longen bereikt een hoge biologische beschikbaarheid heeft. Orale oplossingen van tiotropium hebben een absolute biologische beschikbaarheid van 2-3%. De maximale tiotropiumbromide plasmaconcentraties werden 5-7 minuten na inhalatie waargenomen. In de steady state waren de maximale plasmaspiegels van tiotropiumbromide bij COPD-patiënten 12,9 pg/ml en de plasmaspiegels daalden daarna snel volgens een multi-compartimentenmodel. De minimale plasmaconcentraties in de steady state bedroegen 1,71 pg/ml.

Distributie: tiotropium wordt voor 72% gebonden aan plasma-eiwitten en vertoont een distributievolume van 32 l/kg. Lokale concentraties in de longen zijn onbekend, maar de wijze van toediening duidt op veel hogere concentraties in de longen. Studies bij ratten tonen aan dat tiotropiumbromide de bloed-hersenbarrière niet significant passeert.

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

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

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

c) Speciale patiëntengroepen

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten: Zie rubriek 4.2.

d) Relatie farmacokinetiek / farmacodynamie

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

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

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

Schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling konden alleen met voor de moeder toxische dosissen worden aangetoond. Tiotropiumbromide was niet teratogeen bij ratten en konijnen. In een algemene reproductie- en vruchtbaarheidsstudie bij ratten was er bij iedere dosering geen aanwijzing dat er enig ongewenst effect optrad op de vruchtbaarheid of het paringsgedrag bij de behandelde ouders of hun nakomelingen.

Respiratoire (irritatie) en urogenitale (prostatitis) veranderingen en schadelijke effecten op de reproductie werden waargenomen bij lokale of systemische blootstelling van meer dan 5-maal de therapeutische blootstelling. Studies naar de genotoxiciteit en carcinogenese duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud: Lactose-monohydraat en lactose (die melkeiwitten bevatten)

Capsuleomhulsel: Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Gooi het Vertical-Haler®-apparaat 6 maanden na het eerste gebruik weg. Verwijder.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (fles in aluminium zakje) ter bescherming tegen vocht en licht.

Na het openen van het zakje, houd de fles zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht en licht. Gebruik de capsules binnen de komende 60 dagen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles afgesloten met een polypropyleen schroefdop die een geïntegreerd droogmiddel bevat. Elke fles bevat 30 capsules en wordt geleverd in een doos met een inhalator gemaakt van plastic materialen.

De fles wordt bewaard in een gelamineerd aluminium zakje (polyethyleen-aluminium-polyethyleentereftalaat) voordat deze in de kartonnen doos wordt geplaatst.

Enkelvoudige-dosis inhalator (Vertical-Haler®): Het witte inhalatorlichaam is gemaakt van acrylonitril-butadien-styreen, de blauwe drukknoppen kunnen gemaakt zijn van acrylonitril-butadien-styreen of styreen-acrylonitril en styreen-butadien-copolymeer. De transparante lichtblauwe kap kan gemaakt zijn van acrylonitril-butadien-styreen of polypropyleen. Naalden en veren zijn gemaakt van roestvrij staal.

Een verpakking met 30 capsules (één fles verpakt in een aluminium zakje) en 1 Vertical-Haler®.

Een verpakking met 60 capsules (twee flessen individueel verpakt in een aluminium zakje) en 1 Vertical-Haler®.

Een verpakking met 90 capsules (drie flessen individueel verpakt in een aluminium zakje) en 1 Vertical-Haler®.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
1080 Brussel
België
Tel. +32 2 411 48 28

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

BE662530

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/04/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website FAGG:
<http://bijsluiters.fagg-afmps.be>