

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spiriva Respimat 2,5 microgram, oplossing voor inhalatie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De afgegeven dosis is 2,5 microgram tiotropium per inhalatie (1 therapeutische dosis bestaat uit 2 inhalaties), dit komt overeen met 3,124 microgram tiotropiumbromide monohydraat. De afgegeven dosis is de dosis die het mondstuk verlaat en dus de dosis die de patiënt inhaleert.

Voor een complete lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor inhalatie
Heldere, kleurloze oplossing voor inhalatie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tiotropium 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

Het geneesmiddel is alleen bedoeld voor inhalatie. De patroon kan alleen worden gebruikt in de Respimat inhalator (zie rubriek 4.2).

Twee inhalaties uit de Respimat inhalator vormen één therapeutische dosis.

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 5 microgram tiotropium, bestaand uit 2 inhalaties uit de Respimat inhalator, éénmaal daags, steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

De aanbevolen dosering dient niet overschreden te worden.

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 \leq 50 ml/min), zie rubrieken 4.4 en 5.2.

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

Kinderen:

Spiriva Respimat wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid en effectiviteit (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Om het juiste gebruik van het geneesmiddel te garanderen dient de patiënt een demonstratie over het gebruik van de inhalator te krijgen van een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Gebruiksaanwijzing voor patiënten



SPIRIVA Respimat inhalator en de SPIRIVA Respimat patroon

Plaatsen van de patroon en gereedmaken voor gebruik

De volgende stappen (1-6) zijn noodzakelijk vóór het eerste gebruik:



- 1 Houd de groene kap (A) gesloten, druk op de veiligheidsknop (E) en trek de doorzichtige houder (G) los.



2a

- 2 Neem de patroon (H) uit de verpakking. Duw het **smalle uiteinde** van de patroon in de inhalator tot deze op zijn plaats klikt. De patroon moet **voorzichtig** tegen een hard oppervlak worden geduwd om er zeker van te zijn dat hij volledig op zijn plaats zit (2b).

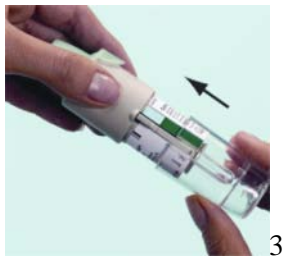
Verwijder de patroon niet meer als hij eenmaal in de inhalator is geplaatst.



2b

- 3 Schuif de doorzichtige houder terug op zijn plaats (G).

Verwijder deze houder niet meer.



3

Het gereedmaken van de SPIRIVA Respimat inhalator voor het eerste gebruik



4

- 4 Houd de SPIRIVA Respimat inhalator rechtop, met de groene kap (A) gesloten. Draai de houder (G) in de richting van de rode pijlen op het etiket totdat deze klikt (een halve draai).



5

- 5 Open de groene kap (A) tot deze helemaal openklapt.



6

- 6 Richt de SPIRIVA Respimat inhalator naar de grond. Druk op de ontspanner (D). Sluit de groene kap (A).

Herhaal de stappen 4, 5 en 6 totdat er een wolk te zien is.

Herhaal dan stappen 4, 5 en 6 nog driemaal om zeker te zijn dat de inhalator gereed is voor gebruik.

Uw SPIRIVA Respimat inhalator is nu klaar voor gebruik.

Het aantal beschikbare doses wordt niet beïnvloed door deze handelingen. Na het gereedmaken zal uw SPIRIVA Respimat inhalator 60 inhalaties (komt overeen met 30 therapeutische doses) kunnen leveren.

Het gebruik van de SPIRIVA Respimat inhalator

**U dient deze inhalator SLECHTS EENMAAL PER DAG te gebruiken.
Neem bij ieder gebruik TWEE INHALATIES.**



- I** Houd de SPIRIVA Respimat inhalator rechtop, met de groene kap (A) dicht, om te vermijden dat er per ongeluk een dosis vrijkomt. Draai de houder (G) in de richting van de rode pijlen op het etiket tot de klik (een halve draai).



- II** Open de groene kap (A) tot deze helemaal openklapt. Adem langzaam en diep uit en sluit dan de lippen om het uiteinde van het mondstuk zonder de luchtgaten (C) af te dekken. Richt de SPIRIVA Respimat inhalator naar uw keelholte.

Terwijl u langzaam en diep inademt door uw mond drukt u op de ontspanner (D) en blijft u zo lang als u kan langzaam inademen. Houd uw adem 10 seconden in of zo lang als voor u comfortabel is.

- III** Herhaal de stappen I en II om er voor te zorgen dat u een volledige dosis krijgt.

U dient deze inhalator SLECHTS EENMAAL PER DAG te gebruiken.

Sluit de groene kap tot het volgende gebruik van de SPIRIVA Respimat inhalator.

Als de SPIRIVA Respimat inhalator langer dan 7 dagen niet is gebruikt, richt dan één inhalatie naar de grond. Als de SPIRIVA Respimat langer dan 21 dagen niet is gebruikt, herhaal dan de stappen 4 tot en met 6 tot een wolk te zien is. Herhaal dan stap 4 tot en met 6 nog drie keer.

Wanneer moet u een nieuwe SPIRIVA Respimat inhalator gaan gebruiken



De SPIRIVA Respimat inhalator bevat 60 inhalaties (30 therapeutische doses). De dosismeter geeft ongeveer aan hoeveel doses er nog over zijn. Als de pijl in het rode gebied van de schaalverdeling terecht komt, is er nog voor ongeveer 7 dagen (14 inhalaties) over. Dit is wanneer u een nieuw recept voor SPIRIVA Respimat moet gaan halen.

Als de pijl het einde van de schaalverdeling bereikt (dat wil zeggen dat alle 30 doses zijn gebruikt), is de patroon leeg en blokkeert de SPIRIVA Respimat inhalator automatisch. De doorzichtige houder kan dan niet meer gedraaid worden.

Iedere SPIRIVA Respimat inhalator moet na uiterlijk 3 maanden van gebruik worden weggegooid ook al is de patroon nog niet helemaal leeg.

Hoe onderhoudt u de inhalator

Maak het mondstuk, inclusief het metalen deel in het mondstuk, minstens een keer in de week schoon met een vochtige doek of tissue.

Een lichte verkleuring van het mondstuk beïnvloedt de werking van de SPIRIVA Respimat inhalator niet.

Maak, indien nodig, de buitenkant van uw SPIRIVA Respimat inhalator schoon met een vochtige doek.

4.3 Contra-indicaties

Spiriva Respimat is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor tiotropiumbromide, atropine of derivaten zoals ipratropium of oxitropium, of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Na toediening van tiotropiumbromide oplossing voor inhalatie kunnen onmiddellijke overgevoeligheidsreacties optreden.

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

Geneesmiddelen voor inhalatie kunnen inhalatie-geïnduceerde bronchospasmen veroorzaken.

Spiriva Respimat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die bekend zijn met hartritmestoornissen (zie 5.1).

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

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat oogcontact met het geneesmiddel 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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Voor tiotropiumbromide zijn geen gedocumenteerde klinische gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap beschikbaar. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit in samenhang met maternale toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Spiriva Respimat dient daarom alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt wanneer het duidelijk geïndiceerd is.

Het is niet bekend of tiotropiumbromide bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Gebaseerd op studies in knaagdieren kan gesteld worden dat alleen een kleine hoeveelheid tiotropiumbromide overgaat in de moedermelk. Desondanks wordt het gebruik van Spiriva Respimat 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 Spiriva Respimat 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 Spiriva Respimat therapie bij de vrouw.

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

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

4.8 Bijwerkingen

a) Algemene beschrijving

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

b) Tabel met bijwerkingen volgens de MedDRA terminologie

De frequenties die zijn weergegeven in de tabel zijn gebaseerd op ruwe incidentiecijfers van bijwerkingen (dat wil zeggen gebeurtenissen toegeschreven aan tiotropium) waargenomen in de tiotropiumgroep (2802 patiënten), in samengevoegde gegevens van 5 placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een behandelduur die varieerde van twaalf weken tot 1 jaar.

De frequentie wordt middels de volgende afspraak 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).

MedDRA voorkeursterm	Frequentie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Dehydratie	niet bekend*
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Duizeligheid	soms
Hoofdpijn	soms
Slapeloosheid	niet bekend*
<i>Oogaandoeningen</i>	
Glaucoom	zelden
Verhoogde oogbldruk	zelden
Wazig zien	zelden
<i>Hartaandoeningen</i>	
Atriumfibrilleren	soms
Hartkloppingen	soms
Supraventriculaire tachycardie	soms
Tachycardie	soms
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Hoest	soms
Neusbloeding	soms
Faryngitis	soms
Stemstoornis	soms
Bronchospasmen	zelden
Laryngitis	zelden
Sinusitis	niet bekend*

<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Droge mond	vaak
Obstipatie	soms
Orofaryngeale candidiasis	soms
Dysfagie	soms
Gastro-oesofageale reflux aandoening	zelden
Tandcariës	zelden
Gingivitis	zelden
Glossitis	zelden
Stomatitis	zelden
Intestinale obstructie, waaronder paralytische ileus	niet bekend*
Misselijkheid	niet bekend*
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen, Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Huiduitslag	soms
Pruritus	soms
Angioneurotisch oedeem	zelden
Urticaria	zelden
Huidinfectie/huidulcus	zelden
Droge huid	zelden
Overgevoeligheid (waaronder snelle reacties)	niet bekend*
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Gewrichtszwelling	niet bekend*
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Urineretentie	soms
Moeilijkheden bij het urineren	soms
Urineweginfectie	zelden

* frequentie niet bekend, geen bijwerkingen gemeld bij 2802 patiënten

c) Informatie over de afzonderlijke ernstige en/of vaak voorkomende bijwerkingen

In gecontroleerde klinische studies werden als ongewenste effecten het vaakst anticholinerge effecten gezien, zoals een droge mond, die bij ongeveer 3,2% van de patiënten voorkwam.

In 5 klinische studies leidde een droge mond ertoe dat 3 van de 2802 patiënten die met tiotropium werden behandeld met het onderzoek stopten (0,1%).

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

Aanvullende informatie over speciale patiëntengroepen

De anticholinerge effecten kunnen met het stijgen van de leeftijd toenemen.

4.9 Overdosering

Hoge doseringen tiotropiumbromide kunnen leiden tot anticholinerge verschijnselen en symptomen.

Er traden echter geen systemische anticholinerge bijwerkingen op na een enkelvoudige geïnhalede dosis tot 340 microgram tiotropiumbromide bij gezonde vrijwilligers.

Verder zijn er geen relevante bijwerkingen, behalve droge mond, droge keel en droog neusslijmvlies, waargenomen na 14 dagen waarin gezonde vrijwilligers werden behandeld met doseringen tot 40 microgram tiotropium oplossing voor inhalatie, uitgezonderd uitgesproken afname van de speekselvloed vanaf dag 7. In vier langlopende studies bij COPD-patiënten met een dagelijkse dosering van 10 microgram tiotropium oplossing voor inhalatie gedurende 4-48 weken zijn geen significante bijwerkingen waargenomen.

Acute intoxicatie door onopzettelijke orale inname van tiotropium oplossing voor inhalatie is onwaarschijnlijk aangezien tiotropium een lage orale biologische beschikbaarheid heeft.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: anticholinergica
ATC-code: R03B B04

Tiotropiumbromide is een langwerkende, specifieke muscarinereceptorantagonist. Het heeft een gelijke affiniteit voor de subtypen muscarinereceptoren M₁ tot M₅. In de luchtwegen vertoont tiotropiumbromide een competitief en reversibele binding aan de M₃ receptoren in de bronchiale gladde musculatuur, het cholinerge (bronchoconstrictieve) effect van acetylcholine antagoneerend, hetgeen leidt tot relaxatie van de bronchiale gladde spieren. De effecten zijn dosisafhankelijk en houden langer dan 24 uur aan. Als N-quaternair anticholinergicum is tiotropiumbromide topicaal (broncho-) selectief bij toediening per inhalatie, met een acceptabele therapeutische breedte alvorens systemische anticholinerge effecten kunnen optreden.

Dissociatie van vooral de M₃ receptoren is erg langzaam, wat resulteert in een significante langere dissociatie halfwaardetijd dan ipratropiumbromide. Dissociatie van M₂ receptoren is sneller dan van M₃, wat in functionele in-vitro studies tot uitdrukking kwam als (kinetisch bepaalde) selectiviteit voor het subtype receptor M₃ boven M₂. De hoge potentie, de trage receptordissociatie en topicaal (broncho-) selectiviteit komen klinisch tot uiting in een significante en langwerkende bronchodilatatie bij patiënten met COPD.

Het klinisch ontwikkelingsprogramma bestond uit twee 1-jaar durende, twee 12-weeken durende en twee 4-weeken durende gerandomiseerde, dubbelblinde studies met 2901 COPD patiënten (1038 patiënten gebruikten een dosering van 5 microgram tiotropiumbromide). Het 1-jarig programma bestond uit twee placebogecontroleerde studies. De twee 12-weeken studies waren studies met een actieve controle (ipratropium) en placebo gecontroleerd. Alle zes studies omvatten metingen van de longfunctie. Daarbij omvatten de twee 1-jarige studies gezondheidsuitkomsten voor wat betreft dyspneu, gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven en het effect op exacerbaties.

In de bovengenoemde studies gaf tiotropium oplossing voor inhalatie bij éénmaal daagse toediening een significante verbetering in longfunctie (geforceerd expiratoir secondevolume, FEV₁ en geforceerde expiratoire vitale capaciteit, FVC) binnen 30 minuten na toediening van de eerste dosis, vergeleken met placebo (FEV₁ gemiddelde verbetering na 30 minuten: 0,113 liter; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,102 tot 0,125 liter, p< 0.0001). Deze verbetering in de

longfunctie hield 24 uur aan bij steady state vergeleken met placebo (FEV₁ gemiddelde verbetering: 0,122 liter; 95% BI: 0,106 tot 0,138 liter, p< 0, 0001).
Farmacodynamische steady state werd binnen een week bereikt.

Spiriva Respimat gaf significante verbetering van de ochtend en avond PEFR (*peak expiratory flow rate* = expiratoire piekstroom), die dagelijks bij de patiënt werd gemeten, vergeleken met placebo (PEFR gemiddelde verbetering: gemiddelde verbetering 's ochtends 22 L/min 95% BI: 18 tot 55 L/min, p< 0.0001; 's avonds 26 L/min; 95% BI: 23 tot 30 L/min, p< 0.0001). Het gebruik van Spiriva Respimat resulteerde in een afname van het gebruik van rescue bronchusverwijdende medicatie vergeleken met placebo (gemiddelde afname van rescue gebruik van 0,66 keer per dag, 95% BI: 0,51 tot 0,81 keer per dag, p< 0.0001).

De bronchusverwijdende effecten van tiotropiumbromide werden gehandhaafd gedurende de éénjarige periode van toediening zonder aanwijzingen van tolerantie.

Het volgende gezondheidsgerelateerde effect is aangetoond in de 1 jaar-studies:

(a) Spiriva Respimat gaf een significante verbetering van dyspneu (berekend met de Transition Dyspnea Index) vergeleken met placebo (gemiddelde verbetering 1,05 eenheden 95% BI: 0,73 tot 1,38 eenheden, p< 0.0001). Deze verbetering werd gehandhaafd gedurende de gehele behandelingsperiode.

(b) De verbetering van de gemiddelde totale score van de evaluatie van patiënten van hun kwaliteit van leven (gemeten met gebruik van de St. George's Respiratory Questionnaire) van Spiriva Respimat vergeleken met placebo aan het einde van de twee 1-jaar studies was 3,5 eenheden (95% BI: 2,1 tot 4,9, p< 0.0001). Een afname van 4 eenheden wordt als klinisch relevant beschouwd.

(c) COPD-exacerbaties

In drie 1-jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies resulteerde de behandeling met Spiriva Respimat in een significante afname van de kans op een COPD-exacerbatie in vergelijking met placebo. COPD-exacerbaties werden gedefinieerd als 'een combinatie van tenminste twee respiratoire gebeurtenissen/symptomen met een duur van 3 of meer dagen, die een verandering van de medicatie vereist (het voorschrijven van antibiotica en/of orale corticosteroïden en/of een significante verandering van de voorgeschreven respiratoire geneesmiddelen)'. De behandeling met Spiriva Respimat resulteerde in een significante afname van de kans op een ziekenhuisopname, vanwege een COPD-exacerbatie (significant aangetoond in de grote exacerbatie studie die voldoende bewijskracht bezat).

De analyse van de samengevoegde gegevens van twee fase III studies en de afzonderlijke analyse van een extra exacerbatie studie wordt weergegeven in tabel 1. Alle respiratoire geneesmiddelen, behalve anticholinergica en langwerkende bèta-agonisten waren toegestaan als bijkomende behandeling, dat wil zeggen snelwerkende bèta-agonisten, inhalatiecorticosteroïden en xanthines. Daarnaast waren langwerkende bèta-agonisten wel toegestaan in de exacerbatie studie.

Tabel 1: Statistische analyse van COPD-exacerbaties en COPD-exacerbaties met ziekenhuisopname bij patiënten met matige tot zeer ernstige COPD.

Studie (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Eindpunt	Spiriva Respimat	Placebo	% risico vermindering (95% CI) ^a	p-waarde
1-jaar fase III studies, analyse van de	Aantal dagen tot eerste COPD exacerbatie	160 ^a	86 ^a	29 (16 tot 40) ^b	<0.0001 ^b
	Gemiddelde exacerbatie	0.78 ^c	1.00 ^c	22	0.002 ^c

Studie (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Eindpunt	Spiriva Respimat	Placebo	% risico vermindering (95% CI) ^a	p-waarde
samengevoegde gegevens ^d (670, 653)	incidentie per patiënt-jaar			(8 tot 33) ^c	
	Tijd tot eerste ziekenhuisopname voor een COPD exacerbatie			25 (-16 tot 51) ^b	0.20 ^b
	Gemiddelde incidentie per patiënt-jaar voor een exacerbatie met ziekenhuisopname	0.09 ^c	0.11 ^c	20 (-4 tot 38) ^c	0.096 ^c
1-jaar fase IIIb exacerbatie studie (1939, 1953)	Aantal dagen tot eerste COPD exacerbatie	169 ^a	119 ^a	31 (23 tot 37) ^b	<0.0001 ^b
	Gemiddelde exacerbatie incidentie per patiënt-jaar	0.69 ^c	0.87 ^c	21 (13 tot 28) ^c	<0.0001 ^c
	Tijd tot eerste ziekenhuisopname voor een COPD exacerbatie			27 (10 tot 41) ^b	0.003 ^b
	Gemiddelde incidentie per patiënt-jaar voor een exacerbatie met ziekenhuisopname	0.12 ^c	0.15 ^c	19 (7 tot 30) ^c	0.004 ^c

^a Tijd tot eerste gebeurtenis: dagen van behandeling tot wanneer 25% van de patiënten tenminste één COPD-exacerbatie / COPD exacerbatie met ziekenhuisopname heeft gehad. *In studie A kreeg 25% van de patiënten die placebo gebruikten voor dag 112 een exacerbatie, terwijl bij Spiriva Respimat gebruik 25% van de patiënten voor dag 173 een exacerbatie kreeg (p=0.09); in studie B kreeg 25% van de patiënten die placebo gebruikten een exacerbatie voor dag 74, terwijl bij Spiriva Respimat gebruik 25% van de patiënten voor dag 149 een exacerbatie kreeg (p<0,0001).*

^b Hazard ratio's zijn berekend met een Cox proportioneel hazard model. Het percentage risico-reductie is: 100 (1-hazard ratio).

^c Poisson regressie. Risico reductie is 100(1 - rate ratio).

^d Bij het opzetten van de studies werd het samenvoegen van de gegevens al vastgelegd in het studie-ontwerp. In afzonderlijke analyses van de twee 1-jaar studies waren de exacerbatie-eindpunten significant verbeterd.

In een retrospectieve, gepoolde analyse van placebogecontroleerde studies met Spiriva Respimat (drie van 1 jaar en één van 6 maanden), waarin 6096 patiënten waren opgenomen, werd een numerieke toename gezien van de mortaliteit door alle oorzaken bij patiënten die met Spiriva Respimat werden behandeld (68; incidentiecijfer 2,64 gevallen per 100 patiëntjaren) in vergelijking met placebobehandelde patiënten (51; incidentiecijfer 1,98), waaruit blijkt dat de 'rate ratio' (95%-betrouwbaarheidsinterval) voor de geplande behandelingsperiode 1,33 (0,93, 1,92) is; de extra mortaliteit werd gezien bij patiënten **die bekend zijn met ritmestoornissen**.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) Algemeen

Tiotropiumbromide is een niet-chirale quaternaire ammoniumverbinding en is weinig oplosbaar in water. Tiotropiumbromide wordt toegediend middels een oplossing voor inhalatie, toegediend via de Respimat inhalator. Ongeveer 40% van de geïnhaleerde dosis komt in de longen terecht, het doelorgaan, het overige deel komt in het maagdarmkanaal terecht. Sommige van de farmacokinetische gegevens die hieronder staan vermeld, zijn verkregen met hogere doseringen dan therapeutisch aanbevolen.

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

Absorptie: na inhalatie van de oplossing door jonge gezonde vrijwilligers doen de gegevens over de excretie in de urine vermoeden dat ongeveer 33% van de geïnhaleerde dosis de systemische circulatie bereikt. Gezien de chemische structuur van de verbinding (quaternaire ammoniumverbinding) en uit in-vitro experimenten is het te verwachten dat tiotropiumbromide slecht wordt geabsorbeerd in het maagdarmkanaal (10-15%). Orale oplossingen van tiotropiumbromide hebben een absolute biologische beschikbaarheid van 2-3%. Bij steady state waren de piek plasmaspiegels van tiotropiumbromide in COPD-patiënten 10,5-11,7 pg/ml, gemeten 10 minuten na toediening met de RespiMat inhalator van een dosis van 5 microgram, en de plasmaspiegels daalden daarna snel volgens een multi-compartimentenmodel. Steady state dal plasmaconcentraties waren 1,49-1,68 pg/ml. Het is niet te verwachten dat voedsel de absorptie van deze quaternaire ammoniumverbinding beïnvloedt.

Distributie: het geneesmiddel wordt voor 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 tiotropiumbromide de bloed-hersenbarrière vrijwel niet passeert.

Metabolisme: het metabolisme is gering. Dit werd aangetoond door de renale excretie van 74% onveranderd geneesmiddel na een intraveneuze dosis in jonge vrijwilligers. De tiotropiumbromide-ester wordt non-enzymatisch gesplitst in een alcohol (N-methylscopine) en een zuur (dithienylglycolzuur) die inactief zijn op muscarinereceptoren. In-vitro experimenten met humane levermicrosomen en humane hepatocyten laten zien dat een zeker gedeelte van het geneesmiddel (<20% van de dosis na intraveneuze toediening) wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP) afhankelijke oxidatie en daarop volgende glutathionconjugatie tot een diversiteit aan fase-II metabolieten.

In vitro studies in humane levermicrosomen laten zien dat de enzymatische route kan worden geremd door de CYP 2D6 (en 3A4) remmers kinidine, ketoconazol en gestodeen. Dus CYP 2D6 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 tiotropiumbromide, zelfs in suprathérapeutische concentraties, CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A niet.

Eliminatie: de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt na inhalatie tussen de 5 en 6 dagen. De totale klaring was 880 ml/min na een intraveneuze dosis in jonge gezonde vrijwilligers, met een interindividuele variabiliteit van 22%. Intraveneus toegediend tiotropiumbromide wordt grotendeels onveranderd uitgescheiden met de urine (74%). Na toediening van de oplossing voor inhalatie is de urine-excretie 20,1 – 29,4 % van de dosis, de rest van het grotendeels niet in de darm geabsorbeerde geneesmiddel wordt met de faeces uitgescheiden. De renale klaring van tiotropiumbromide is groter dan de creatinineklaring, hetgeen wijst op actieve secretie in de urine.

Lineariteit/Non-lineariteit: tiotropiumbromide vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen de therapeutische breedte na zowel intraveneuze toediening, na droge poeder inhalatie en na inhalatie van de oplossing.

c) Speciale patiëntenpopulaties

Oudere patiënten: zoals te verwachten voor alle hoofdzakelijk renaal geklaarde geneesmiddelen is er een verband tussen ouderdom en afgenomen renale klaring van tiotropiumbromide (326 ml/min in COPD-patiënten < 58 jaar tot 163 ml/min in COPD-patiënten > 70 jaar). Dit kan worden verklaard door een verminderde renale functie.

De excretie van tiotropiumbromide in urine na inhalatie nam af van 14% (jonge gezonde vrijwilligers) tot ongeveer 7% (COPD-patiënten), hoewel de plasmaconcentraties bij COPD-

patiënten van hogere leeftijd niet significant veranderden vergeleken met de inter- en intra-individuele variabiliteit (43% stijging van de AUC_{0-4h} na droge poeder inhalatie).

Patiënten met nierinsufficiëntie: evenals bij andere geneesmiddelen die hoofdzakelijk renale klaring ondergaan, staat renale insufficiëntie in verband met verhoogde plasmaconcentraties van het geneesmiddel en verminderde renale klaring na zowel intraveneuze toediening als na droge poeder inhalatie. Milde renale insufficiëntie (CL_{CR} 50-80 ml/min) die vaak voorkomt bij oudere patiënten verhoogde de tiotropiumbromide plasmaconcentraties enigszins (39% stijging van de AUC_{0-4h} na intraveneuze infusie). Bij COPD-patiënten met matige tot ernstige renale insufficiëntie ($CL_{CR} < 50$ ml/min) had de intraveneuze toediening van tiotropiumbromide een verdubbeling van de plasmaconcentraties tot gevolg (82% stijging van de AUC_{0-4h}), hetgeen werd bevestigd door plasmaconcentraties na zowel droge poeder inhalatie als inhalatie van de oplossing met de Respimat inhalator.

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

Kinderen: zie 4.2.

d) Relatie farmacokinetiek / farmacodynamiek

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 tiotropiumbromide. Kenmerkend voor dieren werden verminderde voedselconsumptie, verminderde gewichtstoename, droge mond en neus, verminderde traanvocht- en speekselproductie, mydriasis en versnelde hartslag waargenomen. Andere relevante effecten die werden gezien in studies naar de toxiciteit bij herhaalde dosering waren; lichte irritatie van de luchtwegen 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. Tiotropiumbromide was niet teratogeen in ratten of konijnen. De respiratoire (irritatie) en urogenitale (prostatitis) veranderingen en de reproductietoxiciteit werden waargenomen bij lokale of systemische exposure van meer dan 5 maal de therapeutische exposure. Studies naar de genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

benzalkoniumchloride
dinatriumedetaat
gezuiverd water
zoutzuur 3,6% (voor pH correctie)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Gebruik de patroon niet langer dan 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking (soort en materiaal), die in contact komt met het geneesmiddel:
polyethyleen/polypropyleen patroon met een polypropyleen dop met een geïntegreerde siliconen afsluitring waarin de oplossing zich bevindt. De patroon is omhuld door een aluminium cilinder.

Verpakkingsgroottes en meegeleverde hulpmiddelen:

Enkele verpakking:	1 Respimat inhalator en 1 patroon, levert 60 inhalaties (30 therapeutische doses)
Dubbele verpakking:	2 enkele verpakkingen die ieder 1 Respimat inhalator en 1 patroon bevatten, die elk 60 inhalaties (30 therapeutische doses) leveren
Drievoudige verpakking:	3 enkele verpakkingen die ieder 1 Respimat inhalator en 1 patroon bevatten, die elk 60 inhalaties (30 therapeutische doses) leveren
Achtvoudige verpakking:	8 enkele verpakkingen die ieder 1 Respimat inhalator en 1 patroon bevatten, die elk 60 inhalaties (30 therapeutische doses) leveren

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere eisen

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

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

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

Spiriva Respimat 2,5 microgram, oplossing voor inhalatie is in het register ingeschreven onder RVG 34382.

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

24 september 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening: 06-09-2010 betreft 4.4, 4.8 en 5.1