

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spiriva 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstof: lactosemonohydraat

Voor een complete lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsules.

Lichtgroene harde capsule, met de productcode TI 01 en het bedrijfslogo op de capsule geprint.

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

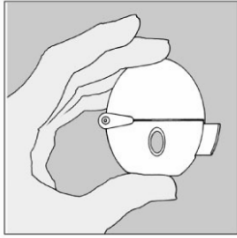
De aanbevolen dosering voor tiotropiumbromide is een eenmaal daagse inhalatie van de inhoud van een capsule met behulp van de HandiHaler, steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

De aanbevolen dosering dient niet overschreden te worden.

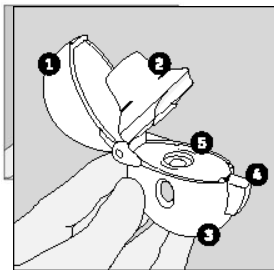
De capsules dienen niet te worden ingeslikt.

Tiotropiumbromide dient alleen te worden geïnhaleerd met behulp van de HandiHaler.

Wijze van toediening:

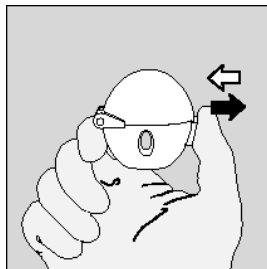


Als uw arts of apotheker u instructies heeft gegeven over het gebruik van Spiriva en de HandiHaler zorg dan dat u die instructies nauwkeurig opvolgt. De HandiHaler is speciaal ontworpen voor Spiriva. U dient hem niet te gebruiken voor de inhalatie van andere geneesmiddelen. U kunt de HandiHaler een jaar lang gebruiken om uw geneesmiddel te inhaleren.

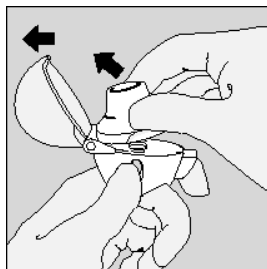


De HandiHaler

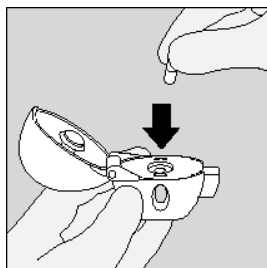
- ❶ beschermkap
- ❷ mondstuk
- ❸ capsulehouder
- ❹ drukknop
- ❺ opening voor de capsule



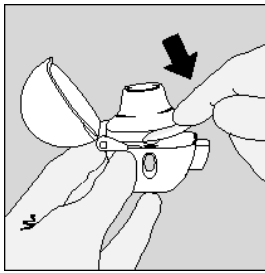
1. Klap de beschermkap open door de drukknop (❹) volledig in te drukken en los te laten.



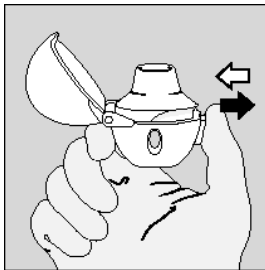
2. Open de beschermkap volledig. Klap daarna het mondstuk open.



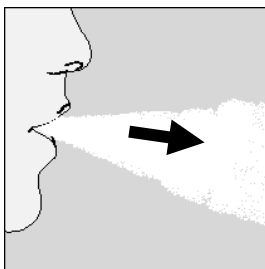
3. Haal een Spiriva capsule uit de strip (direct voor gebruik, zie 'Openen van de blisterverpakking') en stop deze in de opening (❺). Het maakt niet uit welke kant van de capsule naar boven wijst.



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

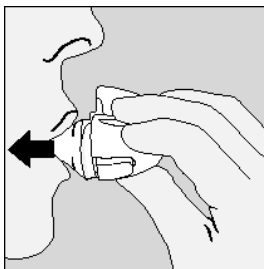


5. Houd de HandiHaler met het mondstuk naar boven gericht en druk de groene knop in één keer helemaal in. Laat de knop vervolgens weer los. Door het indrukken van de groene knop worden er gaatjes in de capsule geprikt, zodat het geneesmiddel uit de capsule kan vrijkomen als u inhaleert.



6. Adem volledig uit.

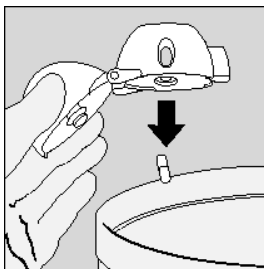
Belangrijk: let er bij het uitademen op, dat u niet in het mondstuk uitademt



7. Breng na volledige uitademing de HandiHaler naar uw mond en sluit uw lippen stevig rond het mondstuk. Houd uw tanden niet op elkaar. Houd uw hoofd rechtop en adem langzaam en diep in, met voldoende kracht zodat u de capsule hoort of voelt trillen. Adem volledig in. Houd vervolgens uw adem enkele tellen vast en haal de HandiHaler uit uw mond. Adem rustig uit.

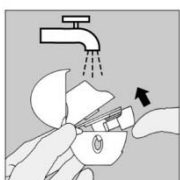
Haal vervolgens weer normaal adem.

Herhaal stap 6 en 7 nog één maal. De capsule is dan voldoende leeg.



8. Open het mondstuk weer. Tik de gebruikte capsule eruit en gooi hem weg. Sluit het mondstuk en de beschermkap en berg uw HandiHaler op.

Schoonmaken van de HandiHaler



Maak de HandiHaler één maal per maand schoon.

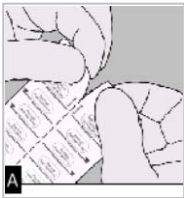
Open de beschermkap en het mondstuk. Open de capsulehouder door de drukknop (4) op te tillen.

Spoel de HandiHaler helemaal uit met lauwwarm water om achtergebleven poederresten te verwijderen. Droog de HandiHaler grondig door het achtergebleven water op een tissue eruit te tikken. Laat de HandiHaler vervolgens aan de lucht drogen en laat daarbij de beschermkap, mondstuk en de capsulehouder open.

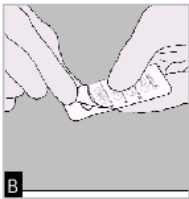
Het duurt ongeveer 24 uur voordat de HandiHaler helemaal droog is. Maak hem daarom direct na gebruik schoon, zodat hij klaar is voor uw volgende inhalatie.

Tussentijds kan de buitenkant van de HandiHaler zonodig met een vochtige maar niet natte tissue worden schoongemaakt.

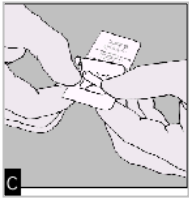
Openen van de blisterverpakking



A. Deel de blisterverpakking langs de perforatielijn in twee helften.



B. Trek de folie naar achteren vanaf het vrije uiteinde tot aan de lijn met het woord 'stop' (**pas vlak voor het gebruik**). Hiermee wordt één capsule zichtbaar. Als per ongeluk een tweede capsule zichtbaar wordt, dan moet deze capsule weggegooid worden.



C. Haal de capsule eruit.

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

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 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen.

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

Kinderen: de veiligheid en effectiviteit van tiotropiumbromide inhalatiepoeder bij kinderen zijn niet vastgesteld en derhalve dient tiotropiumbromide niet te worden gebruikt bij patiënten onder 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Tiotropiumbromide inhalatiepoeder is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor tiotropiumbromide, atropine of derivaten zoals ipratropium of oxitropium, of voor de hulpstof lactose monohydraat, dat melkproteïne bevat.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Na toediening van tiotropiumbromide inhalatiepoeder kunnen onmiddellijke overgevoeligheidsreacties optreden.

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

Geneesmiddelen voor inhalatie kunnen inhalatie-geïnduceerde bronchospasmen veroorzaken.

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. Farmacokinetische eigenschappen).

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat oogcontact met het inhalatiepoeder vermeden dient te worden. Ze dienen te worden geïnformeerd dat oogcontact een nauwe-kamerhoek glaucoom, pijn of een onaangenaam gevoel in de ogen, tijdelijk wazig zien, visuele halo's of gekleurde beelden gecombineerd met rode ogen door zwelling van de conjunctiva en oedeem van de cornea, kan versnellen of verergeren. Wanneer één of meerdere van deze symptomen zich voordoen, dienen patiënten het gebruik van tiotropiumbromide onmiddellijk te staken en een arts te raadplegen.

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

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

Spiriva capsules bevatten 5,5 mg lactose monohydraat

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel er geen formele interactiestudies zijn uitgevoerd, is tiotropiumbromide inhalatiepoeder in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt. Er zijn hieruit geen klinische aanwijzingen voor geneesmiddel-interactie gekomen. Dit geldt voor sympathicomimetica, methylxanthines en orale 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. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit in samenhang met maternale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentiële gevaar voor de mens is niet bekend. Spiriva dient daarom alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt wanneer het duidelijk geïndiceerd is.

Het is niet bekend of tiotropiumbromide wordt uitgescheiden in de menselijke 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 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 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 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, wazig zien of hoofdpijn 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 Spiriva.

b) Tabel met bijwerkingen

De frequenties toegekend aan de bijwerkingen die zijn weergegeven in de tabel zijn gebaseerd op ruwe incidentiecijfers van bijwerkingen (dat wil zeggen gebeurtenissen toegeschreven aan tiotropium) waargenomen in de tiotropiumgroep (9.149 patiënten) van 26 gepoolde placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken met een behandelingsduur variërend van vier weken tot vier jaar.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

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

MedDRA voorkeursterm	Frequentie¹
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	
Dehydratie	niet bekend*
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Duizeligheid	soms
Hoofdpijn	soms
Smaakstoornissen	soms
Slapeloosheid	zelden
<u>Oogaandoeningen</u>	
Wazig zien	soms
Glaucoom	zelden
Verhoogde oogboldruk	zelden
<u>Hartaandoeningen</u>	
Atriumfibrilleren	soms
Supraventriculaire tachycardie	zelden
Tachycardie	zelden
Hartkloppingen	zelden
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	
Faryngitis	soms
Stemstoornis	soms
Hoest	soms
Bronchospasmen	zelden
Neusbloeding	zelden
Laryngitis	zelden
Sinusitis	zelden
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	
Droge mond	vaak
Stomatitis	soms

Gastro-oesofagale reflux aandoening	soms
Obstipatie	soms
Misselijkheid	soms
Intestinale obstructie, waaronder paralytische ileus	zelden
Gingivitis	zelden
Glossitis	zelden
Orafaryngeale candidiasis	zelden
Dysfagie	zelden
Tandcariës	niet bekend*
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen, Immuunsysteemaandoeningen</u>	
Huiduitslag	soms
Urticaria	zelden
Pruritus	zelden
Overgevoeligheid (waaronder snelle reacties)	zelden
Angioneurotisch oedeem	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	soms
Urineretentie	soms
Urineweginfectie	zelden

*geen gebeurtenissen toegeschreven aan tiotropium bij 9149 patiënten behandeld met tiotropium, er wordt echter verondersteld dat de bijwerkingen samenhangen met het gebruik van tiotropium.

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

In gecontroleerde klinische studies waren de meest geziene bijwerkingen anticholinerge bijwerkingen zoals droge mond, wat bij ongeveer 4% van de patiënten optrad. Droge mond leidde in 26 klinische studies bij 18 van de 9149 patiënten tot staken van de behandeling (0,2% van de behandelde patiënten).

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

Extra informatie over speciale patiëntengroepen

Bij hogere leeftijd kan de incidentie van anticholinerge bijwerkingen 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 geïnhaleerde dosis tot 340 microgram tiotropiumbromide in gezonde vrijwilligers.

Verder zijn er geen relevante bijwerkingen, behalve droge mond, waargenomen na 7 dagen waarin gezonde vrijwilligers werden behandeld met doseringen tot 170 microgram tiotropiumbromide. In een multiple dose studie in COPD patiënten met een maximale dagelijkse dosering van 43 microgram tiotropiumbromide gedurende vier weken zijn geen significante bijwerkingen waargenomen.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anticholinergica
ATC-code: R03B B04

Tiotropiumbromide is een langwerkende, specifieke muscarine receptor antagonist, in de klinische geneeskunde vaak een anticholinergicum genoemd. Door binding aan de muscarine receptoren in het gladde spierweefsel van de bronchi, remt tiotropiumbromide de cholinerge (bronchoconstrictieve) werking van acetylcholine, dat vrijkomt uit de parasympatische zenuwuiteinden. Het heeft een gelijke affiniteit voor de subtypen muscarine receptoren M₁ tot M₅. In de luchtwegen vertoont tiotropiumbromide een competitief en reversibel antagonisme voor de M₃ receptoren, hetgeen leidt tot relaxatie.

De effecten zijn dosisafhankelijk en duren langer dan 24 uur. De lange werkingsduur is waarschijnlijk toe te schrijven aan de zeer langzame dissociatie van de M₃ receptor en vertoont daarbij een significant langere dissociatie-halfwaardetijd dan ipratropium.

Als N-quaternair anticholinergicum is tiotropiumbromide topicaal (broncho-) selectief bij toediening per inhalatie, met een acceptabele therapeutische breedte alvorens systemische anticholinerge effecten kunnen optreden.

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

Electrofysiologie: in een specifieke QT studie met 53 gezonde vrijwilligers werd bij toediening van Spiriva 18 microgram en 54 microgram (dit is driemaal de therapeutische dosis) gedurende 12 dagen het QT-interval van het ECG niet significant verlengd.

Het klinisch ontwikkelingsprogramma bestond uit vier 1 jaar durende en twee 6 maanden durende gerandomiseerde, dubbel-blinde studies met 2663 patiënten (1308 kregen tiotropiumbromide). Het 1-jarig programma bestond uit twee placebogecontroleerde studies en twee studies met een actieve controle (ipratropium). De twee 6 maanden studies waren zowel salmeterol als placebo gecontroleerd. Deze studies omvatten metingen van de longfunctie en gezondheid voor wat betreft dyspnoe, exacerbaties en gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven.

In de bovengenoemde studies gaf tiotropiumbromide bij eenmaal daagse toediening een significante verbetering in longfunctie (geforceerd expiratoir secondevolume, FEV₁ en geforceerde expiratoire vitale capaciteit, FVC) binnen 30 minuten na de eerste dosis en deze werd gehandhaafd gedurende 24

uur. Farmacodynamische steady state werd binnen een week bereikt met maximale bronchodilatatie op de derde dag.

Tiotropiumbromide gaf significante verbetering van de ochtend en avond PEFR (*peak expiratory flow rate*= expiratoire piekstroom), die dagelijks bij de patiënt werd gemeten.

De bronchodilatatoire effecten van tiotropiumbromide werden gehandhaafd gedurende de eenjarige periode van toediening zonder aanwijzingen van tolerantie.

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

Het volgende gezondheidsgerelateerde effect is aangetoond in de lange termijn (6 maanden en 1 jaar) studies:

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

De invloed van de verbetering van dyspnoe op het inspanningsvermogen is onderzocht bij 433 patiënten met matige tot ernstige COPD in twee gerandomiseerde, dubbel-blind, placebo-gecontroleerde onderzoeken. Deze onderzoeken lieten na 6 weken behandeling met Spiriva een significante verbetering, van 19,7%, zien van het symptoom gelimiteerd uithoudingsvermogen, tijdens fietsergonometrie op 75% van het maximale inspanningsvermogen (Onderzoek A: 640 seconden met Spiriva versus 535 seconden met placebo, vergeleken met een uitgangswaarde voor behandeling van 492 seconden) en met 28,3% (Onderzoek B: 741 seconden met Spiriva versus 577 seconden met placebo, vergeleken met een uitgangswaarde voor behandeling van 537 seconden).

In een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 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 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).

SPIRIVA verbeterde significant de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, vastgesteld via de 'St. George's Respiratory Questionnaire' (SGRQ) totale score in een gerandomiseerd, dubbel blind placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek van 9 maanden met 492 patiënten. Het deel van de patiënten dat met Spiriva 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 SPIRIVA groep ten opzichte van 48,2% in de placebo groep ($p=0,029$)). Het gemiddelde verschil tussen beide groepen was 4,19 eenheden ($p=0,001$, betrouwbaarheidsinterval 1,69 – 6,68). De verbeteringen van de subdomeinen van de SGRQ-score waren 8,19 eenheden voor het subdomein 'symptomen', 3,91 eenheden voor het subdomein 'activiteit' en 3,61 eenheden voor het subdomein 'invloed op het dagelijks leven'. De verbeteringen van al deze aparte subdomeinen waren statistisch significant.

In een 4 jaar durend gerandomiseerd, dubbel blind placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek met 5993 gerandomiseerde patiënten (3006 patiënten kregen placebo en 2987 Spiriva) was de verbetering in FEV₁ door Spiriva aanhoudend gedurende 4 jaar, vergeleken met placebo. Een groter deel van de patiënten voltooide ≥ 45 maanden behandeling in de Spiriva groep, vergeleken met de placebo-groep (63,8% vs. 55,4%, $p<0,001$). De jaarlijkse afnamesnelheid van FEV₁ was gelijk voor Spiriva 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 Spiriva 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).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) Algemeen

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

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

Absorptie: na inhalatie door jonge vrijwilligers doet de absolute biologische beschikbaarheid van 19,5% vermoeden dat de fractie die de longen bereikt een hoge biologische beschikbaarheid heeft. Gezien de chemische structuur van de verbinding (quaternaire ammonium verbinding) 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%.

Maximale tiotropiumbromide plasmaconcentraties werden 5 minuten na inhalatie waargenomen. 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. Bij steady state waren de piek plasmaspiegels van tiotropiumbromide in COPD-patiënten 17-19 pg/ml, gemeten 5 minuten na een droge poeder inhalatie van een dosis van 18 microgram, en de plasmaspiegels daalden daarna snel volgens een multi-compartimentenmodel. Steady state dal plasmaconcentraties waren 3-4 pg/ml.

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 muscarine receptoren.

In-vitro experimenten met humane levermicrosomen en humane hepatocyten laten zien dat een zeker gedeelte van het geneesmiddel (<20% van de dosis na intraveneuze toediening) wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP) afhankelijke oxidatie en daarop volgende glutathion conjugatie tot een diversiteit aan fase-II metabolieten.

In vitro studies in humane levermicrosomen laten zien dat de enzymatische route kan worden geremd door de CYP2D6 (en 3A4) remmers kinidine, ketoconazol en gestodeen.

Dus CYP2D6 en 3A4 zijn betrokken bij de metabole route die verantwoordelijk is voor de eliminatie van een klein gedeelte van de dosis.

In humane levermicrosomen remt tiotropiumbromide, zelfs in supra-therapeutische concentraties, CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A niet.

Eliminatie: de terminale eliminatie-halfwaardetijd bedraagt na inhalatie tussen de 5 en 6 dagen. De totale klaring was 880 ml/min na een intraveneuze dosis in jonge vrijwilligers, met een interindividuele variabiliteit van 22%. Intraveneus toegediend tiotropiumbromide wordt grotendeels onveranderd uitgescheiden met de urine (74%). Na droge poeder inhalatie van tiotropiumbromide is de urinaire excretie 14% 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. Na chronische éénmaal daagse inhalatie door COPD-patiënten werd de farmacologische steady state bereikt na 2-3 weken, daarna trad geen accumulatie meer op.

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

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 droge poeder inhalatie.

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

Kinderen: Zie rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening

d) Relatie farmacokinetiek / farmacodynamie

Er is geen direct verband tussen de farmacokinetiek en farmacodynamie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veel effecten die in conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit zijn waargenomen, kunnen worden verklaard door de anticholinerge eigenschappen van tiotropiumbromide.

Kenmerkend voor dieren, werden verminderde voedselconsumptie, verminderde gewichtstoename, droge mond en neus, verminderde traanvocht- en speekselproductie, mydriasis en versnelde hartslag waargenomen.

Andere relevante effecten die werden gezien in studies naar de toxiciteit bij herhaalde dosering waren; lichte irritatie van de luchtwegen 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, embryofetale 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

Lactose monohydraat (bevat melkproteïne)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na openen van de strip: 9 dagen

12 maanden na eerste gebruik dient de HandiHaler vervangen te worden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium / PVC / Aluminium blisterverpakkingen met 10 capsules

De HandiHaler is een inhalatie-apparaat voor enkelvoudige dosering, gemaakt van plastic materialen (ABS) en roestvrij staal.

Verpakkingsgroottes en meegeleverde hulpmiddelen:

- Kartonnen doosje met 30 capsules (3 blister strips)
- Kartonnen doosje met 60 capsules (6 blister strips)
- Kartonnen doosje met 90 capsules (9 blister strips)
- Kartonnen doosje met HandiHaler
- Kartonnen doosje met HandiHaler en 10 capsules (1 blister strip)
- Kartonnen doosje met HandiHaler en 30 capsules (3 blister strips)
- Ziekenhuisverpakking: bundelverpakking met 5 doosjes van 30 capsules plus HandiHaler
- Ziekenhuisverpakking: bundelverpakking met 5 doosjes van 60 capsules

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 18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules is in het register ingeschreven onder RVG 26191.

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

9 oktober 2001 / 9 oktober 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 5.1: 12 april 2010

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen