

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spiriva Respimat 2,5 microgram, inhalatieoplossing

### **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 de complete lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Inhalatieoplossing  
Heldere, kleurloze inhalatieoplossing

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

##### COPD

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

##### Astma

Spiriva Respimat is geïndiceerd als een additionele bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling voor gebruik bij patiënten van 6 jaar of ouder met ernstige astma die één of meer ernstige astma-exacerbaties hebben doorgemaakt in het voorgaande jaar (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

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, eenmaal daags, steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

De aanbevolen dosering dient niet overschreden te worden.

Bij de behandeling van astma zal het volledige voordelige effect van het geneesmiddel bereikt worden na toediening van verschillende doses. Volwassen patiënten met ernstige astma dienen tiotropium te gebruiken als aanvulling op inhalatiecorticosteroïden ( $\geq 800$  µg budesonide/dag of equivalent) en minstens één onderhoudsbehandeling.

### 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).

### Pediatrische patiënten

#### *Astma*

De aanbevolen dosering voor patiënten van 6 tot en met 17 jaar oud is 5 microgram tiotropium per dag, bestaande uit 2 inhalaties uit de Respimat inhalator, eenmaal daags, steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

Adolescenten (12 – 17 jaar) met ernstige astma dienen tiotropium te gebruiken als aanvulling op inhalatiecorticosteroiden ( $>800 - 1600$   $\mu\text{g}$  budesonide/dag of equivalent) en één onderhoudsbehandeling, of als aanvulling op inhalatiecorticosteroiden (400 – 800  $\mu\text{g}$  budesonide/dag of equivalent) en twee onderhoudsbehandelingen.

Kinderen (6 – 11 jaar) met ernstige astma dienen tiotropium te gebruiken als aanvulling op inhalatiecorticosteroiden ( $>400$   $\mu\text{g}$  budesonide/dag of equivalent) en één onderhoudsbehandeling, of als aanvulling op inhalatiecorticosteroiden (200 – 400  $\mu\text{g}$  budesonide/dag of equivalent) en twee onderhoudsbehandelingen.

De veiligheid en werkzaamheid van Spiriva Respimat zijn bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar met matige astma nog niet vastgesteld. De veiligheid en werkzaamheid van Spiriva Respimat zijn bij kinderen onder de 6 jaar nog niet vastgesteld. De op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2, maar een aanbeveling voor een dosering kan niet worden gegeven.

### COPD

Het gebruik van Spiriva Respimat bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar is bij deze indicatie niet relevant.

### Cystische fibrose

De werkzaamheid en veiligheid van Spiriva Respimat bij deze indicatie is niet vastgesteld (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### Wijze van toediening

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**

### **Introductie**

Spiriva Respimat (tiotropium bromide). Lees deze aanwijzingen voordat u Spiriva Respimat gaat gebruiken. Kinderen moeten Spiriva Respimat gebruiken met de hulp van een volwassene.

U hoeft deze inhalator slechts EENMAAL PER DAG te gebruiken. Neem bij ieder gebruik TWEE INHALATIES.



- Als de Spiriva Respimat 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 onder “Gereedmaken voor het eerste gebruik” tot een wolk te zien is. Herhaal dan stap 4 tot en met 6 nog drie keer.
- Raak de prikker in de doorzichtige houder niet aan.

### Hoe onderhoudt u de Spiriva Respimat

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.





### Wanneer moet u een nieuwe Spiriva Respimat gaan gebruiken



- Uw Spiriva Respimat inhalator bevat 60 inhalaties (30 doses) indien gebruikt zoals aangegeven (twee inhalaties eenmaal per dag).
- De dosimeter geeft ongeveer aan hoeveel doses er nog over zijn.



- Als de dosismeter in het rode gebied van de schaalverdeling terecht komt, moet u een nieuw recept gaan halen; er is nog voor ongeveer 7 dagen (14 inhalaties) over.
- Als de dosismeter het einde van de schaalverdeling bereikt, blokkeert uw Spiriva Respimat automatisch – er kunnen dan geen doses meer vrijkomen. De doorzichtige houder kan dan niet meer gedraaid worden.
- Spiriva Respimat moet drie maanden na het eerste gebruik worden weggegooid ook al is het niet, of niet volledig, gebruikt.

### Gereedmaken voor het eerste gebruik

<p><b>1. Verwijder de doorzichtige houder</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Houd de kap gesloten.</li> <li>• Druk op de veiligheidsknop en trek met uw andere hand tegelijkertijd stevig de doorzichtige houder los.</li> </ul>	
<p><b>2. Plaats de patroon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaats het smalle uiteinde van de patroon in de inhalator.</li> <li>• Plaats de inhalator op een hard oppervlak en duw deze stevig naar beneden tot deze op zijn plaats klikt.</li> <li>• Verwijder de patroon niet meer als deze eenmaal in de inhalator is geplaatst.</li> </ul>	
<p><b>3. Plaats de doorzichtige houder terug</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schuif de doorzichtige houder terug totdat deze klikt.</li> <li>• Verwijder deze doorzichtige houder niet meer.</li> </ul>	
<p><b>4. Draai</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Houd de kap gesloten.</li> <li>• Draai de doorzichtige houder in de richting van de pijlen op het etiket totdat deze klikt (een halve draai).</li> </ul>	

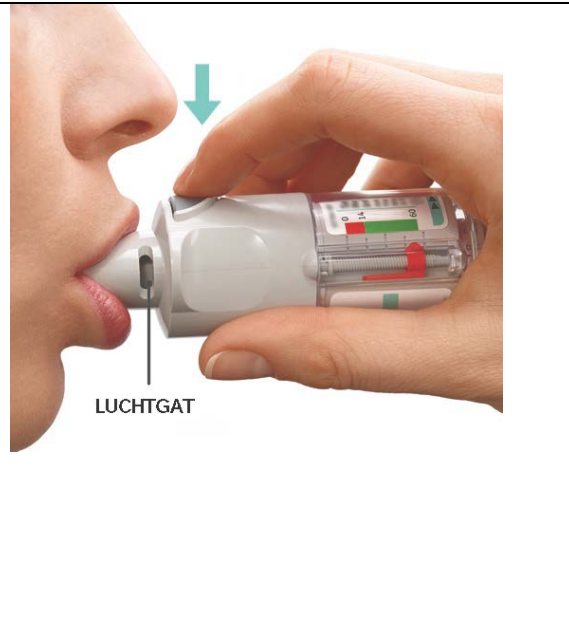
<p><b>5. Open</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Open de kap totdat deze helemaal openklapt.</li> </ul>	
<p><b>6. Druk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Richt de inhalator naar de grond.</li> <li>• Druk op de ontspanner.</li> <li>• Sluit de kap.</li> <li>• Herhaal de stappen 4-6 totdat er een wolk te zien is.</li> <li>• Herhaal de stappen 4-6 nog driemaal, <b>nadat de wolk te zien is.</b></li> </ul> <p>Uw inhalator is nu klaar voor gebruik. Deze stappen hebben geen invloed op het aantal beschikbare doses. Na het gereedmaken zal uw inhalator 60 inhalaties (komt overeen met 30 therapeutische doses) kunnen afgeven.</p>	

### Dagelijks gebruik

<p><b>DRAAI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Houd de kap gesloten.</li> <li>• <b>DRAAI</b> de doorzichtige houder in de richting van de pijlen op het etiket totdat deze klikt (een halve draai).</li> </ul>	
<p><b>OPEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OPEN</b> de kap totdat deze helemaal openklapt.</li> </ul>	

**DRUK**

- Adem langzaam en volledig uit.
- Sluit uw lippen om het uiteinde van het mondstuk zonder de luchtgaten af te dekken. Richt de inhalator naar uw keelholte.
- Terwijl u langzaam en diep inademt door uw mond, **DRUKT** u op de ontspanner en blijft u langzaam zo lang als voor u comfortabel is inademen.
- Houd uw adem 10 seconden in of zo lang als voor u comfortabel is.
- Herhaal Draai, Open, Druk, zodat u in totaal 2 inhalaties binnenkrijgt.
- Sluit de kap tot het volgende gebruik van de inhalator.



#### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor tiotropiumbromide, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor atropine of derivaten zoals ipratropium of oxitropium.

#### 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 of voor het verlichten van acute symptomen. In het geval van een acute aanval dient een snelwerkende bèta-2-agonist gebruikt te worden.

Spiriva Respimat dient niet te worden gebruikt als monotherapie voor astma. Astmapatiënten moeten worden geadviseerd om ontstekingsremmende medicatie (d.w.z. inhalatiecorticosteroiden) onveranderd te blijven gebruiken nadat gestart is met Spiriva Respimat, zelfs wanneer hun symptomen verbeteren.

Na toediening van tiotropiumbromide inhalatieoplossing 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.

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

Aangezien bij een verminderde nierfunctie de plasmaconcentraties stijgen, dient tiotropiumbromide bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van  $\leq 50$  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).

Het gebruik van Spiriva Respimat wordt niet aanbevolen voor gebruik bij cystische fibrose (CF). Indien gebruikt bij patiënten met cystische fibrose kan Spiriva Respimat de symptomen van CF laten toenemen (bijv. ernstige bijwerkingen, tijdelijke verslechtering van de longfunctie en infecties van de luchtwegen).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Hoewel er geen formele interactiestudies zijn uitgevoerd, is tiotropiumbromide gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die gebruikelijk zijn bij de behandeling van COPD en astma. Er zijn hieruit geen klinische aanwijzingen voor geneesmiddel-interacties gekomen. Dit geldt voor sympathicomimetische bronchusverwijders, methylxanthines, orale en inhalatiecorticosteroiden, antihistaminica, mucolytica, leukotriënen-modifiers, cromonen en anti-IgE-behandeling.

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

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

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

##### Borstvoeding

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.

### Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het optreden van duizeligheid of wazig zien 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 vele worden toegeschreven aan de anticholinerge eigenschappen van tiotropiumbromide.

#### Tabel met de samenvatting van de bijwerkingen

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, in samengevoegde gegevens van 7 placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met COPD (3282 patiënten) en 12 placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen en pediatrie astmapatiënten (1930 patiënten) met een behandelduur die varieerde van vier 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).

<b>Systeem Orgaan klasse/MedDRA voorkeursterm</b>	<b>Frequentie COPD</b>	<b>Frequentie Astma</b>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
Dehydratie	niet bekend	niet bekend
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Duizeligheid	soms	soms
Hoofdpijn	soms	soms
Slapeloosheid	zelden	soms
<b>Oogaandoeningen</b>		
Glaucoom	zelden	niet bekend
Verhoogde oogbldruk	zelden	niet bekend
Wazig zien	zelden	niet bekend
<b>Hartaandoeningen</b>		
Atriumfibrilleren	zelden	niet bekend
Hartkloppingen	zelden	soms
Supraventriculaire tachycardie	zelden	niet bekend
Tachycardie	zelden	niet bekend



Systeem Orgaan klasse/MedDRA voorkeursterm	Frequentie COPD	Frequentie Astma
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
Hoest	soms	soms
Faryngitis	soms	soms
Stemstoornis	soms	soms
Neusbloeding	zelden	zelden
Bronchospasmen	zelden	soms
Laryngitis	zelden	niet bekend
Sinusitis	niet bekend	niet bekend
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		
Droge mond	vaak	soms
Obstipatie	soms	zelden
Orofaryngeale candidiasis	soms	soms
Dysfagie	zelden	niet bekend
Gastro-oesofageale reflux aandoening	zelden	niet bekend
Tandcariës	zelden	niet bekend
Gingivitis	zelden	zelden
Glossitis	zelden	niet bekend
Stomatitis	niet bekend	zelden
Intestinale obstructie, waaronder paralytische ileus	niet bekend	niet bekend
Misselijkheid	niet bekend	niet bekend
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen, Immuunsysteemaandoeningen</b>		
Huiduitslag	soms	soms
Pruritus	soms	zelden
Angioneurotisch oedeem	zelden	zelden
Urticaria	zelden	zelden
Huidinfectie/huidulcus	zelden	niet bekend
Droge huid	zelden	niet bekend
Overgevoeligheid (waaronder snelle reacties)	niet bekend	zelden
Anafylactische reactie	niet bekend	niet bekend
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		
Gewrichtszwelling	niet bekend	niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		
Urineretentie	soms	niet bekend
Moeilijkheden bij het urineren	soms	niet bekend
Urineweginfectie	zelden	zelden

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In gecontroleerde klinische studies bij patiënten met COPD werden als ongewenste effecten gewoonlijk anticholinerge effecten gezien, zoals een droge mond, die bij ongeveer 2,9% van de patiënten voorkwam. Bij astmapatiënten was de incidentie van een droge mond 0,83%.

In 7 klinische studies bij patiënten met COPD leidde een droge mond ertoe dat 3 van de 3282 patiënten die met tiotropium werden behandeld met het onderzoek stopten (0,1%). Er werd geen melding gemaakt van patiënten die stopten vanwege een droge mond in de 12 klinische studies bij astmapatiënten (1930 patiënten).

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

#### Pediatrische patiënten

De veiligheidsdatabase bevat 560 pediatrische patiënten (296 patiënten van 1 tot en met 11 jaar, en 264 patiënten van 12 tot en met 17 jaar oud) uit 5 placebogecontroleerde klinische studies, met behandelperiodes variërend van 12 weken tot 1 jaar. De frequentie, soorten en ernst van de bijwerkingen in de pediatrische populatie zijn gelijk aan die van volwassenen.

#### Andere speciale patiëntengroepen

De anticholinerge effecten kunnen met het stijgen van 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **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 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 inhalatieoplossing, uitgezonderd uitgesproken afname van de speekselvloed vanaf dag 7.

## **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 langwerkende, specifieke muscarinereceptorantagonist. Het heeft een gelijke affiniteit voor de subtypen muscarinereceptoren M<sub>1</sub> tot M<sub>5</sub>. In de luchtwegen vertoont tiotropiumbromide een competitief en reversibele binding aan de M<sub>3</sub> 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.

#### Farmacodynamische effecten

Dissociatie van vooral de M<sub>3</sub> receptoren is erg langzaam, wat resulteert in een significante langere dissociatie halfwaardetijd dan ipratropiumbromide. Dissociatie van M<sub>2</sub> receptoren is sneller dan van M<sub>3</sub>, wat in functionele in-vitro studies tot uitdrukking kwam als (kinetisch bepaalde) selectiviteit voor het subtype receptor M<sub>3</sub> boven M<sub>2</sub>. De hoge potentie, de trage receptordissociatie en topicaal (broncho-) selectiviteit komen klinisch tot uiting in een significante en langwerkende bronchodilatatie bij patiënten met COPD en astma.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij COPD

Het klinisch Fase 3 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.

### Placebogecontroleerde studies

#### Longfunctie

Tiotropium inhalatieoplossing gaf bij eenmaal daagse toediening een significante verbetering in longfunctie (geforceerd expiratoir secondevolume, FEV<sub>1</sub> en geforceerde expiratoire vitale capaciteit, FVC) binnen 30 minuten na toediening van de eerste dosis, vergeleken met placebo (FEV<sub>1</sub> 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 (FEV<sub>1</sub> 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.

### Dyspneu, gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven, COPD-exacerbaties in langetermijnstudies met een duur van 1 jaar

#### Dyspneu

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.

#### Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

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.

#### 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 ten minste 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 corticosteroiden 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, inhalatiecorticosteroiden 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 <sub>Spiriva</sub> , N <sub>placebo</sub> )	Eindpunt	Spiriva Respimat	Placebo	% risico vermindering (95% CI) <sup>a</sup>	p-waarde
1-jaar fase III studies, analyse van de samengevoegde gegevens <sup>d</sup>  (670, 653)	Aantal dagen tot eerste COPD exacerbatie	160 <sup>a</sup>	86 <sup>a</sup>	29 (16 tot 40) <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup>
	Gemiddelde exacerbatie incidentie per patiënt-jaar	0,78 <sup>c</sup>	1,00 <sup>c</sup>	22 (8 tot 33) <sup>c</sup>	0,002 <sup>c</sup>
	Tijd tot eerste ziekenhuisopname voor een COPD exacerbatie			25 (-16 tot 51) <sup>b</sup>	0,20 <sup>b</sup>
	Gemiddelde incidentie per patiënt-jaar voor een exacerbatie met ziekenhuisopname	0,09 <sup>c</sup>	0,11 <sup>c</sup>	20 (-4 tot 38) <sup>c</sup>	0,096 <sup>c</sup>
1-jaar fase IIIb exacerbatie studie  (1939, 1953)	Aantal dagen tot eerste COPD exacerbatie	169 <sup>a</sup>	119 <sup>a</sup>	31 (23 tot 37) <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup>
	Gemiddelde exacerbatie incidentie per patiënt-jaar	0,69 <sup>c</sup>	0,87 <sup>c</sup>	21 (13 tot 28) <sup>c</sup>	<0,0001 <sup>c</sup>
	Tijd tot eerste ziekenhuisopname voor een COPD exacerbatie			27 (10 tot 41) <sup>b</sup>	0,003 <sup>b</sup>
	Gemiddelde incidentie per patiënt-jaar voor een exacerbatie met ziekenhuisopname	0,12 <sup>c</sup>	0,15 <sup>c</sup>	19 (7 tot 30) <sup>c</sup>	0,004 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Tijd tot eerste gebeurtenis: dagen van behandeling tot wanneer 25% van de patiënten ten minste 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 ( $p<0,0001$ ).

<sup>b</sup> Hazard ratio's zijn berekend met een Cox proportioneel hazard model. Het percentage risico-reductie is:  $100(1 - \text{hazard ratio})$ .

<sup>c</sup> Poisson regressie. Risico reductie is  $100(1 - \text{rate ratio})$ .

<sup>d</sup> 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.

### Langetermijnstudie 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 Spiriva Respimat en Spiriva HandiHaler te vergelijken (5711 patiënten kregen Spiriva Respimat, 5694 patiënten kregen Spiriva via HandiHaler). 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-FEV<sub>1</sub> (pre-dosis).

De tijd tot eerste COPD-exacerbatie was voor Spiriva Respimat tijdens het onderzoek numeriek vergelijkbaar met die van Spiriva via HandiHaler (hazard ratio [Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler] 0,98 met een 95% BI van 0,93 tot 1,03). De mediane tijd tot de eerste COPD-exacerbatie was 756 dagen voor Spiriva Respimat en 719 dagen voor Spiriva via HandiHaler.

Het bronchusverwijdende effect van Spiriva Respimat werd gehandhaafd gedurende 120 weken en was vergelijkbaar met dat van Spiriva via HandiHaler. Het gemiddelde verschil in dal-FEV<sub>1</sub> voor Spiriva Respimat versus Spiriva via HandiHaler was -0,010 liter (95% BI -0,038 tot 0,018 liter).

In de post-marketing TIOSPIR-studie, waarin Spiriva Respimat en Spiriva via HandiHaler werden vergeleken, was de mortaliteit door alle oorzaken (inclusief de vitale toestand) vergelijkbaar. (de hazard ratio (Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler) = 0,96, 95% BI 0,84 -1,09. De blootstelling aan behandeling was respectievelijk 13.135 en 13.050 patiëntjaren.

In de placebogecontroleerde studies met follow-up van de vitale status tot aan het einde van de beoogde behandelperiode liet Spiriva Respimat een numerieke toename van de mortaliteit door alle oorzaken zien in vergelijking met placebo (rate ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) van 1,33 (0,93, 1,92) met blootstelling aan behandeling met Spiriva Respimat van 2574 patiëntjaren, een hoger risico op overlijden werd waargenomen bij patiënten met bekende ritmestoornissen. Spiriva via HandiHaler liet een afname van het risico op overlijden van 13% zien (hazard ratio inclusief follow-up van de vitale status (tiotropium/placebo) = 0,87; 95% BI, 0,76 tot 0,99). De blootstelling aan behandeling met Spiriva HandiHaler bedroeg 10.927 patiëntjaren. Er was geen hoger risico op overlijden bij patiënten met ritmestoornissen zowel in de placebogecontroleerde studie met Spiriva Handihaler als in de TIOSPIR-studie waarin Spiriva Respimat met de Handihaler werd vergeleken.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij astma

Het klinische fase 3-programma voor volwassen patiënten met persisterende astma omvatte twee 1 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij in totaal 907 astmapatiënten (453 kregen Spiriva Respimat) die een combinatie van een ICS ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budesonide/dag of equivalent) met een LABA kregen. In de studies waren longfunctiemetingen en ernstige exacerbaties als primaire eindpunten opgenomen.

### PrimoTinA-astma-studies

In de twee 1 jaar durende studies bij patiënten die symptomatisch bleven bij een onderhoudsbehandeling van ten minste een ICS ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budesonide/dag of equivalent) plus een LABA liet Spiriva Respimat klinisch relevante verbeteringen van de longfunctie zien ten opzichte van placebo wanneer het werd toegevoegd aan de basisbehandeling.

In week 24 bedroegen de gemiddelde verbeteringen in piek-FEV<sub>1</sub> en dal-FEV<sub>1</sub> respectievelijk 0,110 liter (95% BI: 0,063 tot 0,158 liter,  $p < 0,0001$ ) en 0,093 liter (95% BI: 0,050 tot 0,137 liter,  $p < 0,0001$ ). De verbetering van de longfunctie in vergelijking met placebo hield gedurende 24 uur stand.

In de PrimoTinA-astma-studies verminderde de behandeling van symptomatische patiënten ( $n=453$ ) met ICS plus een LABA plus tiotropium het risico op ernstige astma-exacerbaties met 21% ten opzichte van behandeling van symptomatische patiënten ( $n=454$ ) met ICS plus een LABA plus placebo. De risicoreductie van het gemiddelde aantal ernstige astma-exacerbaties/patiëntjaar was 20%.

Dit werd ondersteund door een vermindering van 31% van het risico op astmaverslechtering en een risicoreductie van 24% van het gemiddelde aantal astmaverslechtingen/patiëntjaar (zie tabel 2).

Tabel 2: Exacerbaties bij patiënten die symptomatisch zijn bij behandeling met ICS ( $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budesonide/dag of equivalent) plus een LABA (PrimoTinA-astma-studies)

Studie	Eindpunt	Spiriva Respimat, toegevoegd aan ten minste ICS <sup>a</sup> /LABA (N=453)	Placebo, toegevoegd aan ten minste ICS <sup>a</sup> /LABA (N=454)	% risicoreductie (95% BI)	p-waarde
twee 1 jaar durende fase 3-studies, gepoolde analyse	Aantal dagen tot eerste ernstige astma-exacerbatie	282 <sup>c</sup>	226 <sup>c</sup>	21 <sup>b</sup> (0, 38)	0,0343
	Gemiddeld aantal ernstige astma-exacerbaties/patiëntjaar	0,530	0,663	20 <sup>d</sup> (0, 36)	0,0458
	Aantal dagen tot eerste astmaverslechtering	315 <sup>c</sup>	181 <sup>c</sup>	31 <sup>b</sup> (18, 42)	<0,0001
	Gemiddeld aantal astmaverslechtingen/patiëntjaar	2,145	2,835	24 <sup>d</sup> (9, 37)	0,0031

<sup>a</sup> ≥800 µg budesonide/dag of equivalent

<sup>b</sup> Hazard ratio, betrouwbaarheidsinterval en p-waarde zijn verkregen met een Cox proportioneel risicomodel met alleen behandeling als effect. Het percentage risicoreductie is 100 (1 - hazard ratio).

<sup>c</sup> Tijd tot eerste voorval: aantal dagen van behandeling tot wanneer 25%/50% van de patiënten ten minste één ernstige exacerbatie/astmaverslechtering heeft gehad.

<sup>d</sup> De rate ratio werd verkregen aan de hand van een Poisson-regressie met log blootstelling (in jaren) als offset. Het percentage risicoreductie is 100 (1-rate ratio).

### Pediatrische patiënten

#### COPD

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spiriva Respimat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

#### Astma

Alle studies in het klinische fase III-programma voor persisterende astma bij pediatrische patiënten (1-17 jaar) waren gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd. Alle patiënten ontvingen een basisbehandeling met in ieder geval een ICS.

#### *Ernstige astma*

##### *Adolescenten (12-17 jaar)*

In de 12 weken durende PensieTinA-astma studie werden in totaal 392 patiënten geïncludeerd (130 kregen Spiriva Respimat) die symptomatisch waren bij een hoge dosis ICS met één onderhoudsbehandeling of een gemiddelde dosis ICS met 2 onderhoudsbehandelingen.

Voor patiënten met de leeftijd 12-17 jaar werd een hoge dosering ICS vastgesteld op een dosering van >800 µg - 1600 µg budesonide/dag of equivalent; een gemiddelde dosering ICS werd vastgesteld op 400 – 800 µg budesonide/dag of equivalent. Als aanvulling konden patiënten met de leeftijd 12-14 jaar een dosering ICS krijgen van >400 µg budesonide/dag of equivalent met ten minste één onderhoudsbehandeling of ≥200 µg budesonide/dag of equivalent met ten minste 2 onderhoudsbehandelingen.

In dit onderzoek gaf Spiriva Respimat een verbetering van de longfunctie ten opzichte van placebo bij gebruik als aanvullende behandeling bij de basisbehandeling. De verschillen in piek- en dal-FEV<sub>1</sub> waren echter niet statistisch significant.

- In week 12 waren de gemiddelde verbeteringen in piek- en dal-FEV<sub>1</sub> respectievelijk 0,090 liter (95% BI: -0,019 tot 0,198 liter, p=0,1039) en 0,054 liter (95% BI: -0,061 tot 0,168 liter, p=0,3605).
- In week 12 verbeterde Spiriva Respimat significant de ochtend- en avond-PEF (ochtend 17,4 l/min; 95% BI: 5,1 tot 29,6 l/min; avond 17,6 l/min; 95% BI: 5,9 tot 29,6 l/min).

#### *Kinderen (6-11 jaar)*

In de 12 weken durende VivaTinA-astma studie werden in totaal 400 patiënten geïncludeerd (130 kregen Spiriva Respimat) die symptomatisch waren bij een hoge dosering ICS met één onderhoudsbehandeling of een gemiddelde dosering ICS met 2 onderhoudsbehandelingen. Een hoge dosering ICS werd vastgesteld op een dosering van >400 µg budesonide/dag of equivalent; een gemiddelde dosering ICS werd vastgesteld op 200 – 400 µg budesonide/dag of equivalent. In dit onderzoek gaf Spiriva Respimat significante verbeteringen van de longfunctie ten opzichte van placebo bij gebruik als aanvullende behandeling bij de basisbehandeling.

- In week 12 waren de gemiddelde verbeteringen in piek- en dal-FEV<sub>1</sub> respectievelijk 0,139 liter (95% BI: 0,075 tot 0,203 liter, p<0,0001) en 0,087 liter (95% BI: 0,019 tot 0,154 liter, p=0,0117).

#### *Matige astma*

##### *Adolescenten (12-17 jaar)*

In de 1 jaar durende RubaTinA-astma studie werden in totaal 397 patiënten geïncludeerd (134 kregen Spiriva Respimat) die symptomatisch waren bij een gemiddelde dosering ICS (200 – 800 µg budesonide/dag of equivalent voor patiënten met de leeftijd 12-14 jaar, of 400 – 800 µg budesonide/dag of equivalent voor patiënten met de leeftijd 15-17 jaar). In dit onderzoek verbeterde Spiriva Respimat significant de longfunctie ten opzichte van placebo bij gebruik als aanvullende behandeling bij de basisbehandeling.

##### *Kinderen (6-11 jaar)*

In de 1 jaar durende CanoTinA-astma studie werden in totaal 401 patiënten geïncludeerd (135 kregen Spiriva Respimat) die symptomatisch waren bij een gemiddelde dosering ICS (200 – 400 µg budesonide/dag of equivalent). In dit onderzoek verbeterde Spiriva Respimat significant de longfunctie ten opzichte van placebo bij gebruik als aanvullende behandeling bij de basisbehandeling.

##### *Kinderen (1-5 jaar)*

Er werd één gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase II/III klinische studie van 12 weken (NinoTinA-astma) uitgevoerd bij in totaal 101 kinderen (31 kregen Spiriva Respimat) met astma die een basisbehandeling kregen met een ICS. Bij 98 patiënten werd de studiemedicatie toegediend door middel van een Aerochamber Plus Flow-Vu<sup>®</sup> voorzetkamer met gezichtsmasker.

De primaire doelstelling van het onderzoek was het vaststellen van de veiligheid; de werkzaamheidsbeoordelingen waren verkennend.

Het aantal en het percentage patiënten met bijwerkingen (AE's), ongeacht de relatie tot de behandeling, staan vermeld in tabel 3. Het aantal astmagerelateerde bijwerkingen was lager bij Spiriva Respimat in vergelijking met placebo. Bij de verkennende werkzaamheidsbeoordelingen is geen verschil gebleken tussen Spiriva Respimat en placebo.

Tabel 3: Aantal patiënten met bijwerkingen die door  $\geq 5$  patiënten werden gemeld in de NinoTinA-astmastudie (kinderen van 1 tot en met 5 jaar)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Aantal patiënten	34 (100,0)	31 (100,0)
Patiënten met een AE	25 (73,5)	18 (58,1)
Verkoudheid	5 (14,7)	2 (6,5)
Infectie van de bovenste luchtwegen	1 (2,9)	5 (16,1)
Astma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Koorts	6 (17,6)	3 (9,7)

\*De MedDRA-termen van het laagste niveau onder de voorkeursterm 'Astma' waren 'Verergerd astma' en 'Astma-exacerbatie'.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spiriva Respimat in de subgroep van pediatrische patiënten onder de 1 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij cystische fibrose (CF):

Het klinisch ontwikkelingsprogramma bij CF bestond uit drie multicenter onderzoeken met in totaal 959 patiënten in de leeftijd van 5 maanden en ouder. Patiënten jonger dan 5 jaar oud gebruikten hiervoor een voorzetskamer (AeroChamber Plus<sup>®</sup>) met gezichtsmasker en werden alleen voor de beoordeling van de veiligheid geïncludeerd. De twee belangrijkste onderzoeken (een fase II-onderzoek voor dosisbepaling en een bevestigend fase III-onderzoek) vergeleken de effecten op de longfunctie (percentage voorspelde FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4h</sub> en dal-FEV<sub>1</sub>) van Spiriva Respimat (5 µg tiotropium: 469 patiënten) met die van placebo (315 patiënten) in 12 weken durende gerandomiseerde dubbelblinde periodes; het fase III-onderzoek bestond tevens uit een lange termijn extensie met open label, tot 12 maanden. In deze onderzoeken werd alle medicatie voor de ademhaling, m.u.v. anticholinerge middelen, toegestaan als gelijktijdige behandeling, d.w.z. langwerkende bèta agonisten, mucolytica en antibiotica.

De effecten op de longfunctie zijn weergegeven in tabel 4. Er is geen significante verbetering van de symptomen en de gezondheidstoestand (exacerbaties d.m.v. de Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire en kwaliteit van leven d.m.v. de Cystic Fibrosis Questionnaire) waargenomen.

Tabel 4: Gecorrigeerd gemiddeld verschil t.o.v. placebo voor absolute veranderingen t.o.v. uitgangswaarde na 12 weken

	Fase II		Fase III			
	Alle patiënten (N <sub>Spiriva</sub> = 176, N <sub>placebo</sub> = 168)		Alle patiënten (N <sub>Spiriva</sub> = 293, N <sub>placebo</sub> = 147)		≤ 11 jaar (N <sub>Spiriva</sub> = 95, N <sub>placebo</sub> = 47)	≥ 12 jaar (N <sub>Spiriva</sub> = 198, N <sub>placebo</sub> = 100)
	gemiddelde (95% CI)	p-waarde	gemiddelde (95% CI)	p-waarde	gemiddelde (95% CI)	gemiddelde (95% CI)
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> (% voorspeld) <sup>a</sup> <i>absolute verandering</i>	3,39 (1,67; 5,12)	<0,001	1,64 (-0,27; 3,55)	0,092	-0,63 (-4,58; 3,32)	2,58 (0,50; 4,65)
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub>	0,09	<0,001	0,07	0,010	0,01	0,10



	Fase II		Fase III			
	Alle patiënten (N <sub>Spiriva</sub> = 176, N <sub>placebo</sub> = 168)		Alle patiënten (N <sub>Spiriva</sub> = 293, N <sub>placebo</sub> = 147)		≤ 11 jaar (N <sub>Spiriva</sub> = 95, N <sub>placebo</sub> = 47)	≥ 12 jaar (N <sub>Spiriva</sub> = 198, N <sub>placebo</sub> = 100)
	gemiddelde (95% CI)	p-waarde	gemiddelde (95% CI)	p-waarde	gemiddelde (95% CI)	gemiddelde (95% CI)
(liter) <i>absolute verandering</i>	(0,05; 0,14)		(0,02; 0,12)		(-0,07; 0,08)	(0,03; 0,17)
Dal FEV <sub>1</sub> (% voorspeld) <sup>a</sup> <i>absolute verandering</i>	2,22 (0,38; 4,06)	0,018	1,40 (-0,50; 3,30)	0,150	-1,24 (-5,20; - 271)	2,56 (0,49; 4,62)
Dal FEV <sub>1</sub> (liter) <i>absolute verandering</i>	0,06 (0,01; 0,11)	0,028	0,07 (0,02; 0,12)	0,012	-0,01 (-0,08; 0,06)	0,10 (0,03; 0,17)

<sup>a</sup> Samengesteld primair eindpunt

Alle bijwerkingen waargenomen tijdens de onderzoeken naar CF zijn bekende bijwerkingen van tiotropium (zie rubriek 4.8). De meest waargenomen gerelateerd beschouwde bijwerkingen tijdens de 12 weken durende dubbelblinde periodes waren hoest (4,1%) en droge mond (2,8%).

Het percentage patiënten, die bijwerkingen meldden van specifiek belang bij cystische fibrose, ongeacht de gerelateerdheid, zijn weergegeven in tabel 5. Tekenen en verschijnselen, die beschouwd worden als manifestaties van cystische fibrose, namen toe in aantal bij tiotropium, hoewel niet statistisch significant, met name bij patiënten van 11 jaar en jonger.

Tabel 5: Percentage patiënten met bijwerkingen van specifiek belang bij cystische fibrose per leeftijdsgroep tijdens 12 weken behandeling, ongeacht de gerelateerdheid (fase II en fase III tezamen)

	≤11 jaar		≥12 jaar	
	N <sub>placebo</sub> =96	N <sub>Spiriva</sub> =158	N <sub>placebo</sub> =215	N <sub>Spiriva</sub> =307
Buikpijn	7,3	7,0	5,1	6,2
Obstipatie	1,0	1,9	2,3	2,6
Distaal intestinaal obstructiesyndroom	0,0	0,0	1,4	1,3
Luchtweginfecties	34,4	36,7	28,4	28,3
Sputum toegenomen	1,0	5,1	5,6	6,2
Exacerbaties	10,4	14,6	18,6	17,9

'Distaal intestinaal obstructiesyndroom' en 'sputum toegenomen' zijn MedDRA preferred terms. 'Luchtweginfecties' is een MedDRA higher level group term. 'Buikpijn', 'obstipatie' en 'exacerbaties' zijn verzamelingen van MedDRA preferred terms.

Bij 34 patiënten (10,9%) gerandomiseerd op placebo en bij 56 patiënten (12,0%) gerandomiseerd op Spiriva Respimat traden ernstige bijwerkingen op.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spiriva Respimat in de subgroep van pediatrische patiënten onder de 1 jaar.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### a) Algemeen

Tiotropiumbromide is een niet-chirale quaternaire ammoniumverbinding en is weinig oplosbaar in water. Tiotropiumbromide wordt toegediend middels een inhalatieoplossing, 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 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. Orale oplossingen van tiotropiumbromide hebben een absolute biologische beschikbaarheid van 2-3%. Het is niet te verwachten dat voedsel van invloed zal zijn op de absorptie van deze quaternaire ammoniumverbinding.

De maximale tiotropiumconcentraties in plasma werden 5-7 minuten na inhalatie waargenomen. Bij steady state werden piekplasmaspiegels van tiotropium in COPD-patiënten van 10,5 pg/ml bereikt, die snel daalden volgens een multi-compartmentenmodel. Steady state dal plasmaconcentraties waren 1,60 pg/ml. Vijf minuten na toediening van dezelfde dosis aan astmapatiënten werd een steady state piekplasmaconcentratie van tiotropium van 5,15 pg/ml bereikt.

De systemische blootstelling aan tiotropium na inhalatie van tiotropium via de Respimat inhalator was vergelijkbaar met tiotropium geïnhaleerd via de HandiHaler-inhalator.

Distributie: het geneesmiddel heeft een plasma-eiwitbinding van 72% en vertoont een verdelingsvolume van 32 l/kg. Lokale concentraties in de longen zijn onbekend, maar de wijze van toediening duidt op wezenlijk hogere concentraties in de longen. Studies in ratten tonen aan dat tiotropium de bloed-hersenbarrière vrijwel niet passeert.

Biotransformatie: 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 supratherapeutische concentraties, CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A niet.

Eliminatie: de effectieve halfwaardetijd van tiotropium ligt na inhalatie door gezonde vrijwilligers en patiënten met COPD tussen de 27 en 45 uur. De effectieve halfwaardetijd bedroeg 34 uur bij astmapatiënten. De totale klaring was 880 ml/min na een intraveneuze dosis in jonge gezonde vrijwilligers. Intraveneus toegediend tiotropium wordt grotendeels onveranderd uitgescheiden met de urine (74%).

Na inhalatie van de oplossing door COPD-patiënten tot steady state is de urine-excretie 18,6 % (0,93 µg) van de dosis, de rest van het grotendeels niet in de darm geabsorbeerde geneesmiddel wordt met de faeces uitgescheiden.

Na inhalatie van de inhalatieoplossing aan gezonde vrijwilligers 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. Bij astmapatiënten wordt bij steady state 11,9% (0,595 µg) van de dosis onveranderd uitgescheiden in de urine gedurende 24 uur na toediening van de dosis. De renale klaring van tiotropium is groter dan de creatinineklaring, hetgeen wijst op actieve secretie in de urine.

Na langdurige inhalatie eenmaal daags door COPD-patiënten werd de farmacokinetische steady state bereikt op dag 7, zonder accumulatie daarna.

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

### c) Speciale patiëntenpopulaties

Oudere patiënten: zoals te verwachten voor alle hoofdzakelijk renaal geklaarde geneesmiddelen is er een verband tussen veroudering en afgenomen renale klaring van tiotropium (347 ml/min in COPD-patiënten <65 jaar tot 275 ml/min in COPD-patiënten ≥65 jaar). Dit resulteerde niet in een corresponderende stijging van de  $AUC_{0-6,ss}$  of  $C_{max,ss}$ . Er werd geen leeftijdsafhankelijk verschil in blootstelling aan tiotropium gevonden bij astmapatiënten.

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. Bij astmapatiënten met milde nierinsufficiëntie ( $CL_{CR}$  50-80 ml/min) zorgde inhalatie van tiotropium niet voor relevante stijgingen in blootstelling vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie.

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

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

### *Pediatrische patiënten*

#### Astma

De piek- en totale (AUC en urine-excretie) blootstelling van tiotropium is vergelijkbaar tussen astmapatiënten met de leeftijd 6-11 jaar, 12-17 jaar en ≥ 18 jaar oud. Op basis van urine-excretie is vastgesteld dat de totale blootstelling aan tiotropium bij patiënten van 1 tot en met 5 jaar 52% tot 60% lager was dan bij oudere leeftijdsgroepen. De totale blootstellingsgegevens, aangepast naar lichaamsoppervlak, waren vergelijkbaar tussen alle leeftijdsgroepen. Bij patiënten van 1 tot en met 5 jaar werd Spiriva Respimat toegediend met een voorzetkamer met gezichtsmasker.

#### COPD

Pediatrische patiënten waren niet opgenomen in het klinisch onderzoek bij COPD (zie rubriek 4.2).

#### Cystische fibrose

Na inhalatie van 5 µg tiotropium was de plasmaspiegel van tiotropium 10,1 pg/ml bij patiënten met CF van 5 jaar en ouder, gemeten 5 minuten na inhalatie bij steady-state; de plasmaspiegel nam daarna snel af. De fractie van de dosis beschikbaar bij patiënten van jonger dan 5 jaar oud, die een voorzetkamer met gezichtsmasker gebruikten, was ongeveer drie- tot viermaal lager dan waargenomen bij patiënten van 5 jaar en ouder. Blootstelling aan tiotropium was gerelateerd aan lichaamsgewicht bij patiënten jonger dan 5 jaar oud.

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.

Bij jonge ratten, blootgesteld van post-natale dag 7 tot seksuele volwassenheid, werden dezelfde directe en indirecte farmacologische veranderingen waargenomen als bij studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en bij rhinitis. Systemische toxiciteit werd niet bemerkt en toxicologisch relevante effecten op belangrijke parameters van de ontwikkeling en op de ontwikkeling van de luchtweg en belangrijke organen werden niet gezien.

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. In een algemene reproductie- en vruchtbaarheidsstudie bij ratten was er bij iedere dosering geen aanwijzing dat er enig ongewenst effect optrad op de vruchtbaarheid of het paringsgedrag bij de behandelde ouders of hun nakomelingen.

De respiratoire (irritatie) en urogenitale (prostatitis) veranderingen en de reproductietoxiciteit werden waargenomen bij lokale of systemische blootstelling van meer dan 5 maal de therapeutische blootstelling. Studies naar de genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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 in de vriezer bewaren.

## **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

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **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, inhalatieoplossing is in het register ingeschreven onder RVG 34382.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2007.  
Datum van laatste verlenging: 24 juli 2017.

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.1, 4.2, 4.8, 5.1, 5.2: 9 maart 2018