

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spiriva® Respimat® 2,5 Mikrogramm - Lösung zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Die abgegebene Dosis beträgt 2,5 Mikrogramm Tiotropium pro Sprühstoß (eine therapeutische Dosis besteht aus 2 Sprühstößen), entsprechend 3,124 Mikrogramm Tiotropiumbromid-Monohydrat. Die abgegebene Dosis ist die Dosis, die für den Patienten nach dem Austritt aus dem Mundstück verfügbar ist.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 0,0011 mg Benzalkoniumchlorid pro Sprühstoß.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Inhalation

Klare, farblose Lösung zur Inhalation

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

COPD

Spiriva Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung der Symptome von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (Chronic Obstructive Pulmonary Disease = COPD).

Asthma

Spiriva Respimat ist indiziert als zusätzlicher Bronchodilatator zur Dauerbehandlung von Patienten mit schwerem Asthma ab einem Alter von 6 Jahren, die im letzten Jahr zumindest eine schwere Asthma-Exazerbation erlitten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Arzneimittel ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt. Die Patrone kann nur in den Respimat Inhalator eingeführt und mit diesem verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine therapeutische Dosis besteht aus 2 Sprühstößen aus dem Respimat Inhalator. Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 1 x täglich 5 Mikrogramm Tiotropium – das entspricht der Inhalation von 2 aus dem Respimat Inhalator abgegebenen Sprühstößen – jeweils zur selben Tageszeit.

Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden.

In der Asthma-Therapie macht sich der volle Nutzen erst nach mehreren Anwendungen des Arzneimittels bemerkbar. Bei erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma sollte Tiotropium zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden ($\geq 800 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) und mindestens einem Controller angewendet werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten können Tiotropiumbromid in der empfohlenen Dosis anwenden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können Tiotropiumbromid in der empfohlenen Dosis anwenden. Bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) sind die Abschnitte 4.4 und 5.2 zu beachten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion können Tiotropiumbromid in der empfohlenen Dosis anwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Asthma

Die empfohlene Tagesdosis für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren beträgt 1 x täglich 5 Mikrogramm Tiotropium – das entspricht der Inhalation von 2 aus dem Respimat Inhalator abgegebenen Sprühstößen – jeweils zur selben Tageszeit.

Bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) mit schwerem Asthma sollte Tiotropium zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden (> 800 - 1.600 μg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und mit einem Controller oder zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden (400 - 800 μg Budesonid/Tag oder Äquivalent) mit zwei Controllern angewendet werden.

Bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit schwerem Asthma sollte Tiotropium zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden (> 400 μg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und mit einem Controller oder zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden (200 - 400 μg Budesonid/Tag oder Äquivalent) mit zwei Controllern angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spiriva Respimat ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerem Asthma nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spiriva Respimat ist bei Kindern unter 6 Jahren nicht erwiesen. Die verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, jedoch kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

COPD

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Spiriva Respimat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spiriva Respimat ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur Inhalation bestimmt. Die Patrone kann nur in den wiederverwendbaren Respimat Inhalator eingesetzt und mit diesem verwendet werden. Der Respimat ist ein Inhalator, der eine Sprühwolke zum Inhalieren erzeugt. Er ist nur für einen einzelnen Patienten und für die Abgabe mehrfacher Dosen aus einer Patrone vorgesehen. Der wiederverwendbare Respimat Inhalator ermöglicht den Austausch der Patrone und kann mit bis zu 6 Patronen verwendet werden.

Die Patienten sollten die Gebrauchsanweisung für den wiederverwendbaren Respimat Inhalator lesen, bevor sie Spiriva Respimat zum ersten Mal anwenden.

Damit die richtige Anwendung dieses Arzneimittels gewährleistet ist, sollte dem Patienten der Gebrauch des Inhalators von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gezeigt werden.

Gebrauchsanweisung für den wiederverwendbaren Respimat Inhalator

Kinder sollten Spiriva Respimat mit Hilfe eines Erwachsenen anwenden.

Dieser Inhalator wird nur **einmal täglich** angewendet. Bei jeder Anwendung werden **2 Sprühstöße** inhaliert.



- Wenn Spiriva Respimat länger als **7 Tage** nicht benutzt wurde, muss zunächst ein Sprühstoß in Richtung Boden abgegeben werden.
- Wenn Spiriva Respimat länger als **21 Tage** nicht benutzt wurde, müssen die Schritte 4 bis 6 erneut ausgeführt werden, wie unter „Vorbereitung für die Anwendung“ beschrieben, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt. Anschließend müssen die Schritte 4 bis 6 noch weitere 3-mal wiederholt werden.

Pflege des wiederverwendbaren Respimat Inhalators

Reinigen Sie das Mundstück einschließlich der Metalldüse im Inneren des Mundstücks mindestens einmal wöchentlich mit einem feuchten Tuch oder Papiertuch.

Leichte Verfärbungen des Mundstücks haben keine Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit des wiederverwendbaren Respimat Inhalators.

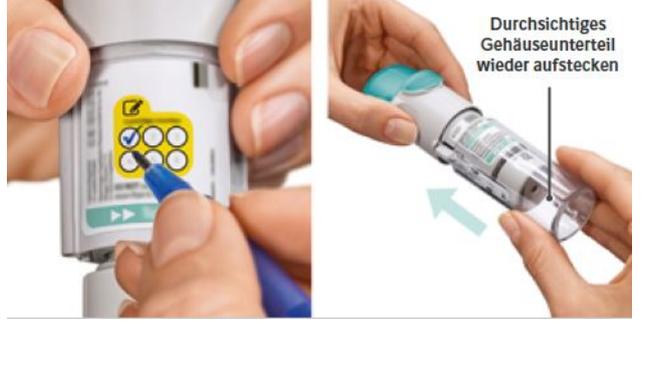
Falls erforderlich, wischen Sie die Außenseite des wiederverwendbaren Respimat Inhalators mit einem feuchten Tuch ab.

Wann muss der Inhalator ersetzt werden?

Spätestens wenn ein Inhalator mit 6 Patronen nacheinander verwendet wurde, muss sich der Patient eine neue Packung Spiriva Respimat mit Inhalator verschreiben lassen. Verwenden Sie den wiederverwendbaren Respimat Inhalator nach dem Einsetzen der ersten Patrone nicht länger als ein Jahr.



Vorbereitung für die Anwendung

<p>1. Das durchsichtige Gehäuseunterteil abziehen</p> <ul style="list-style-type: none">• Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist.• Drücken Sie auf die Entriegelungstaste und ziehen Sie gleichzeitig mit der anderen Hand das durchsichtige Gehäuseunterteil ab.	 <p>Entriegelungstaste Durchsichtiges Gehäuseunterteil</p>
<p>2. Die Patrone einsetzen</p> <ul style="list-style-type: none">• Schieben Sie die Patrone in den Inhalator.• Drücken Sie den Inhalator auf einer stabilen Oberfläche fest nach unten, bis die Patrone einrastet.	 <p>“KLICK”</p>
<p>3. Anzahl verwendeter Patronen markieren und das durchsichtige Gehäuseunterteil wieder aufstecken</p> <ul style="list-style-type: none">• Markieren Sie das erste bzw. nächste Kontrollkästchen auf dem Etikett des Inhalators, um die Anzahl der verwendeten Patronen nachzuverfolgen.• Stecken Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil wieder so auf, dass es in die Entriegelungstaste einrastet.	 <p>Durchsichtiges Gehäuseunterteil wieder aufstecken</p>
<p>4. Drehen</p> <ul style="list-style-type: none">• Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist.• Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil in Richtung der Pfeile auf dem Etikett bis es einrastet (eine halbe Umdrehung).	 <p>Pfeile</p>
<p>5. Öffnen</p> <ul style="list-style-type: none">• Öffnen Sie die Schutzkappe bis zum Anschlag.	 <p>Schutzkappe</p>

6. Auslösen

- Halten Sie den Inhalator mit der Öffnung in Richtung Boden.
- Drücken Sie den Auslöser.
- Schließen Sie die Schutzkappe.
- Wiederholen Sie die Schritte 4 bis 6 so oft, bis eine **sichtbare Sprühwolke** austritt.
- **Wiederholen** Sie anschließend die Schritte 4 bis 6 noch **weitere 3-mal**.

Der Inhalator ist nun für die Anwendung bereit und wird die vorgesehenen 60 Sprühstöße (30 Dosen) abgeben.



Tägliche Anwendung

Drehen

- Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist.
- Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil in Richtung der Pfeile auf dem Etikett bis es **einrastet** (eine halbe Umdrehung).



Öffnen

- Öffnen Sie die Schutzkappe bis zum Anschlag.



Auslösen

- Atmen Sie langsam und vollständig aus.
- Umschließen Sie das Mundstück mit den Lippen, ohne die Luftschlitze zu verdecken. Halten Sie den Inhalator waagrecht in Richtung Rachen.
- Atmen Sie **langsam** und tief durch den Mund ein, drücken Sie gleichzeitig den Auslöser und atmen Sie solange langsam weiter ein, dass es nicht unangenehm wird.
- Halten Sie den Atem möglichst 10 Sekunden lang an oder solange, dass es nicht unangenehm wird.
- Wiederholen Sie die Schritte „Drehen“ – „Öffnen“ – „Auslösen“ einmal, um den **2. Sprühstoß** zu inhalieren.
- Schließen Sie die Schutzkappe bis zum nächsten Gebrauch des Inhalators.



Wann muss die Spiriva Respimat Patrone ausgetauscht werden?

Der Dosisanzeiger gibt an, wie viele Sprühstöße noch in der Patrone vorhanden sind.



Noch 60 Sprühstöße.



Weniger als 10 Sprühstöße. Halten Sie eine neue Patrone bereit.



Die Patrone ist leer. Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil, dabei löst es sich ab. Der Inhalator ist nun gesperrt. Ziehen Sie die leere Patrone aus dem Inhalator. Setzen Sie eine neue Patrone ein und achten Sie darauf, dass sie einrastet (siehe oben Schritt 2). Die neue Patrone ragt weiter aus dem Inhalator-Gehäuse heraus als die allererste Patrone (fahren Sie fort mit Schritt 3). Denken Sie daran, das durchsichtige Gehäuseunterteil wieder aufzustecken, um den Inhalator zu entsperren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tiotropiumbromid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, oder Atropin oder einen seiner Derivate, z. B. Ipratropium oder Oxitropium.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sonstige Bestandteile

Benzalkoniumchlorid kann keuchende Atmung und Atemschwierigkeiten (Bronchospasmen) hervorrufen. Bei Patienten mit Asthma besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

Tiotropiumbromid ist ein einmal täglich anzuwendender Bronchodilatator für die Dauertherapie und darf daher weder als Bedarfsmedikation zur Behandlung von akuten Bronchospasmen noch zur

Linderung akuter Symptome eingesetzt werden. Bei einem akuten Anfall sollte ein kurzwirksamer Beta₂-Agonist verwendet werden.

Spiriva Respimat sollte bei Asthma nicht als Monotherapie angewendet werden. Asthma-Patienten sind darauf hinzuweisen, ihre bisherige antiinflammatorische Behandlung (inhalative Kortikosteroide) nach Beginn der Therapie mit Spiriva Respimat unverändert fortzusetzen, auch bei Besserung der Symptome.

Nach Anwendung von Tiotropiumbromid-Lösung zur Inhalation sind Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp möglich.

Entsprechend seiner anticholinergen Eigenschaften muss Tiotropiumbromid bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Blasenhalsobstruktion mit Vorsicht angewendet werden.

Arzneimittel zur Inhalation können einen inhalationsbedingten Bronchospasmus verursachen.

Tiotropium sollte mit Vorsicht verordnet werden bei Patienten mit Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate; instabilen oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen oder Herzrhythmusstörungen, die eine Intervention oder eine Änderung der medikamentösen Therapie erforderten, innerhalb des letzten Jahres; Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse 3 oder 4) innerhalb des letzten Jahres. Diese Patienten waren von den klinischen Studien ausgeschlossen, und die genannten Erkrankungen können durch den anticholinergen Wirkmechanismus beeinflusst werden.

Da eine reduzierte Nierenfunktion mit ansteigenden Plasmakonzentrationen einhergeht, sollte Tiotropiumbromid bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Es liegen keine Langzeiterfahrungen für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2).

Die Patienten sind darauf aufmerksam zu machen, dass die Sprühwolke nicht in die Augen gelangen darf. Sie sind darüber zu informieren, dass dies zur Auslösung oder Verschlimmerung eines Engwinkelglaukoms, zu Augenschmerzen oder Augenbeschwerden, zu vorübergehendem verschwommenem Sehen, zu visuellen Halos oder verändertem Farbempfinden, verbunden mit geröteten Augen aufgrund konjunktivaler Kongestion oder eines kornealen Ödems, führen kann. Bei Auftreten der genannten Symptome in jeglicher Kombination müssen die Patienten die Anwendung von Tiotropiumbromid beenden und unverzüglich einen Augenarzt aufsuchen.

Mundtrockenheit, wie sie bei der Behandlung mit Anticholinergika beobachtet wurde, kann langfristig zu Karies führen.

Tiotropiumbromid darf nicht öfter als einmal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.9).

Bei zystischer Fibrose (Mukoviszidose) wird die Anwendung von Spiriva Respimat nicht empfohlen. Wenn Spiriva Respimat bei Patienten mit zystischer Fibrose angewendet wird, kann dies die Symptome der zystischen Fibrose verstärken (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, pulmonale Exazerbationen, Atemwegsinfekte).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl keine gezielten Studien über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorliegen, wurde Tiotropiumbromid gleichzeitig mit anderen üblicherweise in der Behandlung von COPD und Asthma eingesetzten Arzneimitteln – wie sympathomimetische Bronchodilatoren, Methylxanthine sowie orale und inhalative Steroide, Antihistaminika, Mukolytika, Leukotrien-Moderatoren, Mastzellstabilisatoren (Cromone) und Anti-IgE-Therapie, – ohne klinische Anzeichen für Wechselwirkungen angewendet.

Die gleichzeitige Anwendung von LABA oder ICS ändert die Exposition gegenüber Tiotropium nicht.

Die Anwendung von Tiotropiumbromid zusammen mit anderen Anticholinergika wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen in der Anwendung von Tiotropium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität in klinisch relevanten Dosen (siehe Abschnitt 5.3). Vorsichtshalber soll eine Anwendung von Spiriva Respimat während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tiotropiumbromid in die menschliche Muttermilch übergeht. Obwohl Studien an Nagetieren zeigten, dass Tiotropiumbromid nur in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht, wird die Anwendung von Spiriva Respimat während der Stillzeit nicht empfohlen. Tiotropiumbromid ist ein langwirksamer Wirkstoff. Eine Entscheidung darüber, ob das Stillen oder die Therapie mit Spiriva Respimat abgebrochen bzw. fortgesetzt werden sollen, muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für den Säugling und des Nutzens der Therapie mit Spiriva Respimat für die Mutter getroffen werden.

Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität liegen für Tiotropium nicht vor. Eine präklinische Studie mit Tiotropium ergab keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3)

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei Auftreten von Schwindel oder verschwommenem Sehen kann es zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen kommen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Viele der aufgeführten Nebenwirkungen können den anticholinergen Eigenschaften von Tiotropiumbromid zugeschrieben werden.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die den nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen zugeordneten Häufigkeitsangaben basieren auf jenen Rohdaten für die Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (d. h. Ereignisse, die auf Tiotropium zurückgeführt wurden), die in 7 gepoolten, Placebo-kontrollierten Studien bei COPD (3.282 Patienten) und 12 Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit Asthma (1.930 Patienten) über einen Behandlungszeitraum von vier Wochen bis zu einem Jahr als Nebenwirkungen in der Tiotropiumgruppe beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse / MedDRA-Terminologie	Häufigkeit bei COPD	Häufigkeit bei Asthma
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>		
Dehydrierung	nicht bekannt	nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>		
Schwindel	gelegentlich	gelegentlich
Kopfschmerzen	gelegentlich	gelegentlich
Insomnie	selten	gelegentlich
<u>Augenerkrankungen</u>		
Glaukom	selten	nicht bekannt
erhöhter Augeninnendruck	selten	nicht bekannt
verschwommenes Sehen	selten	nicht bekannt
<u>Herzerkrankungen</u>		
Vorhofflimmern	selten	nicht bekannt
Palpitationen	selten	gelegentlich
supraventrikuläre Tachykardien	selten	nicht bekannt
Tachykardie	selten	nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>		
Husten	gelegentlich	gelegentlich
Pharyngitis	gelegentlich	gelegentlich
Dysphonie	gelegentlich	gelegentlich
Epistaxis	selten	selten
Bronchospasmen	selten	gelegentlich
Laryngitis	selten	nicht bekannt
Sinusitis	nicht bekannt	nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>		
Mundtrockenheit	häufig	gelegentlich
Verstopfung	gelegentlich	selten
oropharyngeale Candidiasis	gelegentlich	gelegentlich
Dysphagie	selten	nicht bekannt
gastroösophagealer Reflux	selten	nicht bekannt
Zahnkaries	selten	nicht bekannt
Gingivitis	selten	selten
Glossitis	selten	nicht bekannt
Stomatitis	nicht bekannt	selten
Darmobstruktion einschließlich paralytischem Ileus	nicht bekannt	nicht bekannt
Nausea	nicht bekannt	nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Immunsystems</u>		
Rash	gelegentlich	gelegentlich
Pruritus	gelegentlich	selten
Angioödem	selten	selten
Urtikaria	selten	selten
Hautinfektionen und -geschwüre	selten	nicht bekannt
Hauttrockenheit	selten	nicht bekannt

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich sofort einsetzender Reaktionen)	nicht bekannt	selten
Anaphylaktische Reaktion	nicht bekannt	nicht bekannt
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>		
Gelenkschwellung	nicht bekannt	nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>		
Harnretention	gelegentlich	nicht bekannt
Dysurie	gelegentlich	nicht bekannt
Harnwegsinfektionen	selten	selten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien mit COPD-Patienten wurden unter den Nebenwirkungen am häufigsten anticholinergische Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit (bei ca. 2,9 % der Patienten) beobachtet. Bei Asthma-Patienten betrug die Inzidenz für Mundtrockenheit 0,83 %.

In 7 klinischen Studien mit COPD-Patienten führte Mundtrockenheit bei 3 von 3.282 (0,1 %) mit Tiotropiumbromid behandelten Patienten zum Abbruch der Behandlung. In 12 klinischen Prüfungen mit 1.930 Asthma-Patienten wurden keine Studienabbrüche aufgrund von Mundtrockenheit gemeldet.

Schwerwiegende, mit den anticholinergen Wirkungen erklärable Nebenwirkungen umfassen sowohl Glaukom, Obstipation und Darmobstruktion einschließlich paralytischem Ileus als auch Harnretention.

Kinder und Jugendliche

In der Sicherheitsdatenbank sind 560 minderjährige Patienten (296 Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren und 264 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren) aus 5 Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen erfasst, mit Behandlungszeiträumen zwischen 12 Wochen und 1 Jahr. Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähneln denen bei Erwachsenen.

Andere besondere Patientengruppen

Mit steigendem Lebensalter kann es zu einer Zunahme der anticholinergen Wirkungen kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In hohen Dosen kann Tiotropiumbromid zu anticholinergen Zeichen und Symptomen führen.

Bei gesunden Probanden traten jedoch nach Inhalation einer Einzeldosis von bis zu 340 Mikrogramm Tiotropiumbromid keine systemischen anticholinergen Nebenwirkungen auf. Auch nach Dosierungen von bis zu 40 Mikrogramm Tiotropium-Lösung zur Inhalation über 14 Tage wurden bei gesunden Probanden, abgesehen von einer deutlichen Reduzierung des Speichelflusses ab dem 7. Tag, keine

relevanten Nebenwirkungen beobachtet, die über Trockenheit von Mund und Rachen und trockene Nasenschleimhaut hinausgehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Arzneimittel für obstruktive Atemwegserkrankungen, Inhalativa, Anticholinergika
ATC-Code: R03BB04

Wirkmechanismus

Tiotropiumbromid ist ein langwirksamer, spezifischer Muskarin-Rezeptor-Antagonist. Tiotropiumbromid weist die gleiche Affinität zu den Subtypen M₁ bis M₅ auf. In den Atemwegen wirkt Tiotropiumbromid kompetitiv und reversibel antagonistisch an den M₃-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur, antagonisiert dort die cholinerge (bronchokonstriktive) Wirkung von Acetylcholin und führt dadurch zur Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur. Der Effekt war dosisabhängig und hielt länger als 24 Stunden an. Als N-quaternäres Anticholinergikum ist Tiotropiumbromid bei inhalativer Verabreichung topisch (broncho-) selektiv und zeigt eine ausreichende therapeutische Breite, ehe systemische anticholinerge Wirkungen auftreten können.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tiotropium dissoziiert – insbesondere von M₃-Rezeptoren – sehr langsam und weist eine signifikant längere Dissoziationshalbwertszeit als Ipratropium auf. Die Dissoziation von M₂-Rezeptoren erfolgt schneller als von M₃-Rezeptoren, so dass sich in funktionellen *in-vitro*-Studien eine kinetische Rezeptorselektivität für M₃ gegenüber M₂ zeigte. Die hohe Wirkstärke und die sehr langsame Rezeptor-Dissoziation sowie die Bronchoselektivität aufgrund topischer, inhalativer Anwendung korreliert klinisch mit einer signifikanten und langdauernden Bronchodilatation bei Patienten mit COPD und Asthma.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei COPD

Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm umfasste zwei einjährige, zwei zwölfwöchige und zwei vierwöchige randomisierte, doppelblinde Studien an 2.901 Patienten mit COPD (von denen 1.038 eine Dosierung von 5 Mikrogramm Tiotropium erhielten). Die Einjahresstudien umfassten zwei Placebo-kontrollierte Studien. Die beiden Zwölfwochenstudien waren sowohl aktiv (Ipratropium) als auch Placebo-kontrolliert. In allen sechs Studien wurde die Lungenfunktion untersucht. Zusätzlich wurden in den beiden einjährigen Studien die Entwicklung von Dyspnoe, gesundheitsbezogener Lebensqualität und der Einfluss auf Exazerbationen untersucht.

Placebo-kontrollierte Studien

Lungenfunktion

Die einmal tägliche Anwendung von Tiotropium-Lösung zur Inhalation führte innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Dosis zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion (forcierte expiratorische Einsekundenkapazität, FEV₁, und forcierte Vitalkapazität, FVC) im Vergleich zu Placebo (mittlere Verbesserung der FEV₁ nach 30 Minuten: 0,113 l; 95 % Konfidenzintervall (KI): 0,102-0,125 l, p < 0,0001). Die Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber Placebo hielt im Steady State für die Dauer von 24 Stunden an (mittlere Verbesserung der FEV₁: 0,122 l; 95 % KI: 0,106-0,138 l, p < 0,0001). Der pharmakodynamische Steady State wurde innerhalb einer Woche erreicht.

Spiriva Respimat verbesserte die vom Patienten selbst gemessenen morgendlichen und abendlichen maximalen Atemflussraten (Peak Expiratory Flow Rate, PEFr) gegenüber Placebo signifikant (mittlere Verbesserung der PEFr: mittlere morgendliche Verbesserung 22 l/min; 95 % KI: 18-55 l/min, p < 0,0001; mittlere abendliche Verbesserung: 26 l/min; 95 % KI: 23-30 l/min,

p < 0,0001). Die Anwendung von Spiriva Respimat führte im Vergleich zu Placebo zu einem verminderten Bedarf an bronchodilatatorischer Notfallmedikation (mittlere Verminderung des Bedarfs an Notfallmedikation: 0,66 Fälle pro Tag; 95 % KI: 0,51-0,81 Fälle pro Tag, p < 0,0001).

Die bronchodilatatorische Wirkung von Spiriva Respimat blieb ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung über die einjährige Anwendungsdauer erhalten.

Dyspnoe, gesundheitsbezogene Lebensqualität, COPD-Exazerbationen in Langzeitstudien über 1 Jahr

Dyspnoe

Spiriva Respimat verbesserte signifikant die Dyspnoe (bewertet mit dem Transition Dyspnea Index, TDI) im Vergleich zu Placebo (mittlere Verbesserung um 1,05 Einheiten; 95 % KI: 0,73-1,38 Einheiten, p < 0,0001). Diese Verbesserung blieb während des gesamten Behandlungszeitraums bestehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Verbesserung des mittleren Gesamtscore in der Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten (gemessen mittels des St. George Respiratory Questionnaire) betrug am Ende der zwei Einjahresstudien im Vergleich Spiriva Respimat gegenüber Placebo 3,5 Einheiten (95 % KI: 2,1-4,9, p < 0,0001). Ein Abfall um 4 Einheiten wird als klinisch relevant angesehen.

COPD-Exazerbationen

In drei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studien über ein Jahr ergab die Behandlung mit Spiriva Respimat ein deutlich reduziertes Risiko für COPD-Exazerbationen im Vergleich zu Placebo. COPD-Exazerbationen wurden definiert als „Komplex von zumindest zwei respiratorischen Ereignissen/Symptomen, die drei Tage oder länger andauerten und eine Änderung des Behandlungsplanes erforderlich machten (Verschreibung von Antibiotika und/oder systemischen Kortikosteroiden und/oder eine signifikante Veränderung der verordneten respiratorischen Medikation).“

Die Behandlung mit Spiriva Respimat führte zu einem verringerten Risiko für einen durch COPD-Exazerbationen verursachten Krankenhausaufenthalt (signifikant in der adäquat durchgeführten großen Exazerbationsstudie).

Die gepoolte Analyse von zwei Phase III-Studien sowie eine separate Analyse einer zusätzlichen Exazerbationsstudie sind in Tabelle 1 abgebildet. Alle respiratorischen Arzneimittel außer Anticholinergika und langwirksamen Beta-Agonisten waren als gleichzeitige Behandlung erlaubt, z. B. schnellwirksame Beta-Agonisten, inhalative Kortikosteroide und Xanthine. Langwirksame Beta-Agonisten waren in der Exazerbationsstudie zusätzlich erlaubt.

Tabelle 1: Statistische Analyse von COPD-Exazerbationen und COPD-Exazerbationen mit Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit mäßiger bis sehr schwerer COPD

Studie (N _{Spiriva} , N _{Placebo})	Endpunkt	Spiriva Respimat	Placebo	Risikominimierung in % (95 % KI) ^a	p-Wert
Phase III-Studien über ein Jahr, gepoolte Analyse ^d (670, 653)	Tage bis zur ersten COPD- Exazerbation	160 ^a	86 ^a	29 (16-40) ^b	< 0,0001 ^b
	durchschnittliche Exazerbationsinzidenzrate pro Patientenjahr	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8-33) ^c	0,002 ^c
	Zeit bis zur ersten COPD- Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt			25 (-16-51) ^b	0,20 ^b
	durchschnittliche Exazerbationsinzidenzrate mit Krankenhausaufenthalt pro Patientenjahr	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4-38) ^c	0,096 ^c

Phase IIIb- Exazerbationsstudie über ein Jahr (1939, 1953)	Tage bis zur ersten COPD- Exazerbation	169 ^a	119 ^a	31 (23-37) ^b	< 0,0001 ^b
	durchschnittliche Exazerbationsinzidenzrate pro Patientenjahr	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13-28) ^c	< 0,0001 ^c
	Zeit bis zur ersten COPD- Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt			27 (10-41) ^b	0,003 ^b
	durchschnittliche Exazerbationsinzidenzrate mit Krankenhausaufenthalt pro Patientenjahr	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7-30) ^c	0,004 ^c

- ^a Zeit bis zum ersten Ereignis: Behandlungstage, bis 25 % der Patienten mindestens eine COPD-Exazerbation/COPD-Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt hatten. In Studie A hatten 25 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Exazerbation nach 112 Tagen, während 25 % der Patienten unter Spiriva Respimat nach 173 Tagen eine Exazerbation hatten ($p = 0,09$); in Studie B hatten 25 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Exazerbation nach 74 Tagen, während 25 % der Patienten unter Spiriva Respimat nach 149 Tagen eine Exazerbation hatten ($p < 0,0001$).
- ^b Die Hazard Ratio wurde auf Basis des proportionalen Hazard-Modells nach Cox geschätzt: Die Risikominimierung in % beträgt $100 \times (1 - \text{Hazard Ratio})$.
- ^c Poisson-Regression: Die Risikominimierung beträgt $100 \times (1 - \text{Rate Ratio})$.
- ^d Der Pool wurde während des Studiendesigns festgelegt. Die Exazerbationsendpunkte waren in individuellen Analysen der beiden einjährigen Studien deutlich verbessert.

Langzeitstudien mit Tiotropium als aktive Kontrolle

Zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Spiriva Respimat und Spiriva HandiHaler wurde eine große randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Langzeitstudie mit einer Beobachtungsdauer bis zu 3 Jahren durchgeführt (5.711 Patienten unter Spiriva Respimat, 5.694 Patienten unter Spiriva HandiHaler). Die primären Endpunkte waren: Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation, Zeit bis zum Tod (unabhängig von der Ursache), sowie in einer Substudie mit 906 Patienten die FEV₁-Tiefstwerte vor der nächsten Anwendung.

Die Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation war unter Spiriva Respimat und unter Spiriva HandiHaler numerisch vergleichbar (Hazard Ratio Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler: 0,98; 95 % KI: 0,93-1,03). Die mediane Anzahl der Tage bis zur ersten COPD-Exazerbation betrug 756 Tage für Spiriva Respimat und 719 Tage für Spiriva HandiHaler.

Der bronchienerweiternde Effekt von Spiriva Respimat hielt 120 Wochen an, vergleichbar zum Spiriva HandiHaler. Der mittlere Unterschied im FEV₁-Tiefstwert betrug -0,010 l (Spiriva Respimat vs. Spiriva HandiHaler; 95 % KI: -0,038 bis +0,018 l).

In der Postmarketingstudie TIOSPIR zum Vergleich von Spiriva Respimat und Spiriva HandiHaler war die Gesamtmortalität (mit Verfolgung des Vitalstatus) vergleichbar (Hazard Ratio Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler: 0,96; 95 % KI: 0,84-1,09), bei einem Behandlungsumfang von 13.135 bzw. 13.050 Patientenjahren.

In den Placebo-kontrollierten Studien mit Verfolgung des Vitalstatus bis zum Ende der vorgesehenen Behandlungsperiode ergab sich für Spiriva Respimat eine numerische Zunahme der Gesamtmortalität (Rate Ratio: 1,33; 95 % KI: 0,93; 1,92) bei einem Behandlungsumfang mit Spiriva Respimat von 2.574 Patientenjahren. Diese höhere Mortalität wurde bei Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen beobachtet. Für Spiriva HandiHaler ergab sich eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 13 % (Hazard Ratio Tiotropium/Placebo, mit Verfolgung des Vitalstatus: 0,87; 95 % KI: 0,76-0,99), bei einem Behandlungsumfang mit Spiriva HandiHaler von 10.927 Patientenjahren. Weder in der Placebo-kontrollierten Studie mit Spiriva HandiHaler noch in der TIOSPIR-Studie zum Vergleich von Spiriva Respimat und Spiriva HandiHaler wurde in der Subgruppe der Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma

Das klinische Phase-III-Studienprogramm zu persistierendem Asthma bei Erwachsenen umfasste zwei 1-Jahres-Studien, jeweils randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert, mit insgesamt 907 Asthma-Patienten (von denen 453 mit Spiriva Respimat behandelt wurden), die eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS \geq 800 μ g Budesonid/Tag oder Äquivalent) und langwirksamen Beta₂-Agonisten (LABA) erhielten. Die Studien erfassten Lungenfunktionsmesswerte und schwere Exazerbationen als primäre Endpunkte.

PrimoTinA-Asthma-Studien

In den zwei 1-Jahres-Studien an Patienten, die unter einer Dauertherapie mit mindestens ICS (\geq 800 μ g Budesonid/Tag oder Äquivalent) plus einem LABA symptomatisch blieben, führte die zusätzliche Therapie mit Spiriva Respimat im Vergleich zu Placebo zu klinisch relevanten Verbesserungen der Lungenfunktion.

In Woche 24 betragen die mittleren Verbesserungen der Peak- und Trough-Werte des FEV₁: 0,110 l (95 % KI: 0,063-0,158 l, p < 0,0001) bzw. 0,093 l (95 % KI: 0,050-0,137 l; p < 0,0001). Die Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo hielt 24 Stunden an.

In den PrimoTinA-Asthma-Studien reduzierte die Behandlung symptomatischer Patienten mit ICS plus LABA plus Tiotropium (N=453) im Vergleich zur Behandlung symptomatischer Patienten mit ICS plus LABA plus Placebo (N=454) das Risiko schwerer Asthma-Exazerbationen um 21 %. Die Risiko-Reduktion bei der mittleren Anzahl schwerer Asthma-Exazerbationen pro Patient/jahr betrug 20 %.

Dies wurde durch eine 31%ige Reduktion des Risikos für Asthma-Verschlechterungen sowie eine 24%ige Risiko-Reduktion bei der mittleren Anzahl von Asthma-Verschlechterungen pro Patient/jahr gestützt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Exazerbationen bei Patienten mit Symptomen unter ICS (\geq 800 μ g Budesonid/Tag oder Äquivalent) plus LABA (PrimoTinA-Asthma-Studien)

Studie	Endpunkt	Spiriva Respimat, zusätzlich zu mindestens ICS ^a plus LABA (N=453)	Placebo, zusätzlich zu mindestens ICS ^a plus LABA (N=454)	% Risiko-reduktion (95 % KI)	p-Wert
zwei 1-Jahres-Studien, Phase III, gepoolte Analyse	Tage bis zur 1. schweren Asthma-Exazerbation	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0; 38)	0,0343
	Mittl. Anzahl schwerer Asthma-Exazerbationen / Patient/jahr	0,530	0,663	20 ^d (0; 36)	0,0458
	Tage bis zur 1. Verschlechterung des Asthmas	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18; 42)	< 0,0001
	Mittl. Anzahl der Asthma-Verschlechterungen / Patient/jahr	2,145	2,835	24 ^d (9; 37)	0,0031

^a \geq 800 μ g Budesonid/Tag oder Äquivalent

^b Hazard Ratio, Konfidenzintervall und p-Wert wurden mit einem proportionalen Hazard-Modell nach Cox geschätzt, wobei nur die Behandlung als Einfluss berücksichtigt wurde. Der Prozentsatz der Risikoreduktion beträgt 100 x (1 - Hazard Ratio)

^c Zeit bis zum ersten Ereignis: Behandlungstage, nach denen bei 25 %/50 % der Patienten mindestens eine schwere Asthma-Exazerbation bzw. Verschlechterung des Asthmas auftrat

^d Die Rate Ratio wurde aus einer Poisson Regression mit LOG Exposition (in Jahren) als Offset berechnet. Die Risikoreduktion in Prozent ist 100 (1 - Rate Ratio)

Kinder und Jugendliche

COPD

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Spiriva Respimat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei COPD in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Asthma

Alle Studien im klinischen Phase-III-Studienprogramm zu persistierendem Asthma bei Kindern und Jugendlichen (1 bis 17 Jahre) waren randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert. Alle Patienten erhielten eine Basistherapie, die ein ICS umfasste.

Schweres Asthma

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

In die 12-wöchige Studie PensieTinA-Asthma wurden insgesamt 392 Patienten (von denen 130 Spiriva Respimat erhielten) aufgenommen, die unter einem hochdosierten ICS in Kombination mit einem Controller oder einem ICS in mittlerer Dosierung in Kombination mit 2 Controllern Symptome zeigten.

Für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren war eine hohe ICS-Dosis als eine Dosis von > 800-1.600 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent und eine mittlere ICS-Dosis als 400-800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent definiert. Außerdem konnten Patienten im Alter von 12 bis 14 Jahren eine ICS-Dosis von > 400 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent und mindestens einen Controller oder ≥ 200 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent und mindestens zwei Controller erhalten.

In dieser Studie zeigten sich unter Spiriva Respimat Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber Placebo, wenn es zusätzlich zur Basistherapie angewendet wurde, jedoch waren die Unterschiede in den Peak- und Trough-Werten des FEV₁ nicht statistisch signifikant.

- In Woche 12 betrug die mittleren Verbesserungen der Peak- und Trough-Werte des FEV₁ 0,090 l (95 % KI: -0,019 bis +0,198 l, p = 0,1039) bzw. 0,054 l (95 % KI: -0,061 bis +0,168 l, p = 0,3605).
- In Woche 12 zeigte sich unter Spiriva Respimat eine signifikante Verbesserung des morgendlichen und abendlichen Peak-Expiratory-Flow-Wertes (PEF) (morgens 17,4 l/min; 95 % KI: 5,1-29,6 l/min; abends 17,6 l/min; 95 % KI: 5,9-29,6 l/min).

Kinder (6 bis 11 Jahre)

In die 12-wöchige Studie VivaTinA-Asthma wurden insgesamt 400 Patienten (von denen 130 Spiriva Respimat erhielten) aufgenommen, die unter einem hochdosierten ICS in Kombination mit einem Controller oder einem ICS in mittlerer Dosierung in Kombination mit 2 Controllern Symptome zeigten. Eine hohe ICS-Dosis war als eine Dosis von > 400 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent und eine mittlere ICS-Dosis als 200-400 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent definiert.

In dieser Studie zeigten sich unter Spiriva Respimat signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber Placebo, wenn es zusätzlich zur Basistherapie angewendet wurde.

- In Woche 12 betrug die mittleren Verbesserungen der Peak- und Trough-Werte des FEV₁ 0,139 l (95 % KI: 0,075-0,203 l, p < 0,0001) bzw. 0,087 l (95 % KI: 0,019-0,154 l, p = 0,0117).

Mittelschweres Asthma

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

In der 1-jährigen Studie RubaTinA-Asthma mit insgesamt 397 Patienten (von denen 134 Spiriva Respimat erhielten), die unter einer Behandlung mit einem ICS in mittlerer Dosierung (200-800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent für Patienten im Alter von 12 bis 14 Jahren bzw. 400-800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent für Patienten im Alter von 15 bis 17 Jahren) Symptome zeigten,

fürte die Behandlung mit Spiriva Respimat zu signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber Placebo, wenn es zusätzlich zu einer Controller-Basistherapie angewendet wurde.

Kinder (6 bis 11 Jahre)

In der 1-jährigen Studie CanoTinA-Asthma mit insgesamt 401 Patienten (von denen 135 Spiriva Respimat erhielten), die unter einer Behandlung mit einem ICS in mittlerer Dosierung (200-400 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) Symptome zeigten, führte die Behandlung mit Spiriva Respimat zu signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion gegenüber Placebo, wenn es zusätzlich zu einer Basistherapie angewendet wurde.

Kinder (1-5 Jahre)

Eine 12-wöchige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie der Phase II/III (NinoTinA-Asthma) wurde mit insgesamt 101 Kindern mit Asthma (von denen 31 Spiriva Respimat erhielten) durchgeführt, die mit einer ICS enthaltenden Basistherapie behandelt wurden. Bei 98 Patienten wurde für die Verabreichung der Studienmedikation die Inhalierhilfe Aerochamber Plus Flow-Vu® mit Gesichtsmaske für Kinder verwendet.

Das primäre Studienziel war die Beurteilung der Sicherheit; Beurteilungen der Wirksamkeit waren explorativ.

Tabelle 3 zeigt Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die unerwünschte Ereignisse (UEs) unabhängig von einem Kausalzusammenhang berichteten. Die Anzahl der Asthma-Nebenwirkungen war unter Spiriva Respimat niedriger als unter Placebo. Explorative Wirksamkeitsbeurteilungen ergaben keine Unterschiede zwischen Spiriva Respimat und Placebo.

Tabelle 3: Häufigkeit von Patienten mit UEs, die für ≥ 5 Patienten in der Studie NinoTinA-Asthma berichtet wurden (Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Anzahl der Patienten	34 (100,0)	31 (100,0)
Patienten mit irgendeinem UE	25 (73,5)	18 (58,1)
Nasopharyngitis	5 (14,7)	2 (6,5)
Infektion der oberen Atemwege	1 (2,9)	5 (16,1)
Asthma *	10 (29,4)	2 (6,5)
Pyrexie	6 (17,6)	3 (9,7)

* Die MedDRA Lowest Level Terms unter dem Preferred Term „Asthma“ waren entweder „Asthma verschlimmert“ oder „Asthma-Exazerbation“.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Spiriva Respimat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der Untergruppe der pädiatrischen Patienten im Alter von unter 1 Jahr gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei zystischer Fibrose:

Zum klinischen Entwicklungsprogramm bei zystischer Fibrose gehörten 3 Multizenterstudien mit 959 Patienten im Alter ab 5 Monaten. Patienten unter 5 Jahren benutzten einen Spacer (AeroChamber Plus®) mit Gesichtsmaske; sie wurden nur zur Prüfung von Sicherheitsaspekten einbezogen. In den beiden Schlüsselstudien (eine Phase-II-Dosisfindungsstudie und eine konfirmatorische Phase-III-Studie) wurden die Effekte auf die Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-4h} und Tiefstwert FEV₁, jeweils Prozent vom Soll) von Spiriva Respimat (5 µg Tiotropium: 469 Patienten) gegen Placebo (315 Patienten) über 12 Wochen randomisiert und doppelblind verglichen. Die Phase-III-Studie umfasste auch eine offene Anschlussstudie von bis zu 12 Monaten Dauer. In diesen Studien waren alle Atemwegs-Therapeutika - mit Ausnahme von Anticholinergika - als Begleitmedikation erlaubt, z. B. langwirksame Beta-Agonisten, Mukolytika und Antibiotika.

Effekte auf die Lungenfunktion sind in Tabelle 4 dargestellt. Es wurden keine signifikanten Verbesserungen in Bezug auf Symptome und Gesundheitszustand beobachtet (Bewertung von Exazerbationen mittels „Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire“, Bewertung der Lebensqualität mittels „Cystic Fibrosis Questionnaire“).

Tabelle 4: Adjustierte mittlere Abweichung vom Placebo-Wert, absolute Änderungen gegenüber Baseline nach 12 Wochen

	Phase II		Phase III			
	Alle Patienten (N _{Spiriva} = 176, N _{Placebo} = 168)		Alle Patienten (N _{Spiriva} = 293, N _{Placebo} = 147)		≤ 11 Jahre (N _{Spiriva} = 95, N _{Placebo} = 47)	≥ 12 Jahre (N _{Spiriva} = 198, N _{Placebo} = 100)
	Mittelwert (95 % KI)	p-Wert	Mittelwert (95 % KI)	p-Wert	Mittelwert (95 % KI)	Mittelwert (95 % KI)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (% vom Soll) ^a <i>absolute Änderungen</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 ₁ AUC _{0-4h} (Liter) <i>absolute Änderungen</i>	0,09 (0,05; 0,14)	< 0,001	0,07 (0,02; 0,12)	0,010	0,01 (-0,07; 0,08)	0,10 (0,03; 0,17)
Tiefstwert FEV ₁ (% vom Soll) ^a <i>absolute Änderungen</i>	2,22 (0,38; 4,06)	0,018	1,40 (-0,50; 3,30)	0,150	-1,24 (-5,20; 2,71)	2,56 (0,49; 4,62)
Tiefstwert FEV ₁ (Liter) <i>absolute Änderungen</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)

^a Kombinierte primäre Endpunkte

Alle Nebenwirkungen, die in den Zystische-Fibrose-Studien gemeldet wurden, sind bekannte Nebenwirkungen von Tiotropium (siehe Abschnitt 4.8). Die häufigsten Nebenwirkungen während der 12-wöchigen doppelblinden Studiendauer waren Husten (4,1 %) und Mundtrockenheit (2,8 %).

Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die unerwünschte Ereignisse von substanzspezifischem Interesse bei zystischer Fibrose berichteten, sind in Tabelle 5 aufgeführt (ungeachtet eines kausalen Zusammenhangs). Unter der Anwendung von Tiotropium nahmen die Symptome, die als Manifestationen der zystischen Fibrose angesehen werden, numerisch, allerdings nicht statistisch signifikant, zu. Dies betraf insbesondere Patienten im Alter von ≤ 11 Jahren.

Tabelle 5: Prozentsatz der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von substanzspezifischem Interesse bei zystischer Fibrose während der 12-wöchigen Behandlungsphase, nach Altersgruppen, ungeachtet eines kausalen Zusammenhangs (gepoolte Werte der Phase-II- und Phase-III-Studien)

	≤ 11 Jahre		≥ 12 Jahre	
	N _{Placebo} = 96	N _{Spiriva} = 158	N _{Placebo} = 215	N _{Spiriva} = 307
Bauchschmerzen	7,3	7,0	5,1	6,2
Obstipation	1,0	1,9	2,3	2,6
Distales intestinales Obstruktions-Syndrom	0	0	1,4	1,3
Atemwegsinfektionen	34,4	36,7	28,4	28,3
Verstärkte Bronchialsekretion	1,0	5,1	5,6	6,2
Exazerbationen	10,4	14,6	18,6	17,9

„Distales intestinales Obstruktions-Syndrom“ und „verstärkte Bronchialsekretion“ sind „MedDRA preferred terms“. „Atemwegsinfektionen“ ist ein „MedDRA higher level group term“. „Bauchschmerzen“, „Obstipation“ und „Exazerbationen“ sind Zusammenfassungen mehrerer „MedDRA preferred terms“.

Von den auf Placebo randomisierten Patienten waren 34 (10,9 %) von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betroffen, von den auf Spiriva Respimat randomisierten Patienten 56 (12,0 %).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Spiriva Respimat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter unter 1 Jahr gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a. Allgemeine Einleitung

Tiotropiumbromid ist eine nicht-chirale quaternäre Ammonium-Verbindung und nur schwer in Wasser löslich. Tiotropiumbromid steht als Lösung zur Inhalation mittels Respimat Inhalator zur Verfügung. Ungefähr 40 % der inhalierten Dosis erreichen das Zielorgan Lunge, die verbleibende Dosis gelangt in den Verdauungstrakt. Ein Teil der unten beschriebenen pharmakokinetischen Ergebnisse wurde mit Dosen beobachtet, die über der empfohlenen therapeutischen Dosis lagen.

b. Allgemeine Charakteristika des Wirkstoffes nach Applikation des Arzneimittels

Resorption: Die nach Inhalation bei jungen gesunden Probanden gemessenen Daten zur renalen Ausscheidung lassen erwarten, dass ungefähr 33 % der inhalierten Dosis in den systemischen Kreislauf gelangen. Oral verabreichte Tiotropiumbromid-Lösungen weisen eine absolute Bioverfügbarkeit von 2-3 % auf. Ein Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Resorption dieser quartären Ammonium-Verbindung ist nicht zu erwarten. Die maximale Tiotropium-Plasmakonzentration wurde 5-7 Minuten nach Inhalation beobachtet. Bei COPD-Patienten wurde im Steady State ein maximaler Tiotropium-Plasmaspiegel von 10,5 pg/ml erreicht. Dieser Wert fiel einem Multikompartiment-Modell folgend schnell ab. Die minimale Plasmakonzentration im Steady-State betrug 1,60 pg/ml. Bei Asthma-Patienten wurde 5 Minuten nach Verabreichung der gleichen Dosis im Steady State eine maximale Tiotropium-Plasmakonzentration von 5,15 pg/ml erreicht. Die systemische Exposition nach Tiotropium-Inhalation mit dem Respimat Inhalator oder mit dem HandiHaler Inhalator ist vergleichbar.

Verteilung: Der Wirkstoff weist eine Plasmaproteinbindung von 72 % und ein Verteilungsvolumen von 32 l/kg auf. Die lokalen Konzentrationen in der Lunge sind nicht bekannt, jedoch lässt die Applikationsart wesentlich höhere Werte in der Lunge erwarten. Untersuchungen an Ratten zeigten, dass Tiotropium die Blut-Hirn-Schranke nicht in relevantem Ausmaß passiert.

Biotransformation: Das Ausmaß der Metabolisierung ist gering, was daraus hervorgeht, dass 74 % einer intravenösen Dosis bei jungen gesunden Probanden unverändert renal ausgeschieden werden. Der Ester Tiotropiumbromid wird nichtenzymatisch in eine Alkohol- (N-Methylscopin) und eine

Säurekomponente (Dithienylglykolsäure) gespalten, die beide an den Muskarin-Rezeptoren inaktiv sind. *In-vitro*-Untersuchungen an humanen Lebermikrosomen und humanen Hepatozyten weisen darauf hin, dass ein weiterer Anteil des Wirkstoffes (< 20 % der Dosis nach intravenöser Applikation) durch Cytochrom-P450(CYP)-abhängige Oxidation und nachfolgende Glutathion-Konjugation zu verschiedenen Phase-II-Metaboliten metabolisiert wird.

In-vitro-Untersuchungen an Lebermikrosomen zeigen, dass sich der enzymatische Abbau durch die CYP2D6- (und 3A4-) Inhibitoren Chinidin, Ketoconazol und Gestoden hemmen lässt. Somit sind CYP2D6 und 3A4 an einem Metabolisierungsschritt beteiligt, der für die Eliminierung eines geringeren Anteils der Dosis verantwortlich ist. Tiotropiumbromid hemmt auch in supratherapeutischen Konzentrationen CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A in humanen Lebermikrosomen nicht.

Elimination: Die effektive Halbwertszeit von Tiotropium liegt bei gesunden Probanden und COPD-Patienten zwischen 27 und 45 Stunden nach Inhalation. Bei Asthma-Patienten beträgt die effektive Halbwertszeit 34 Stunden. Die Gesamtclearance betrug nach intravenöser Applikation bei jungen gesunden Probanden 880 ml/min. Nach intravenöser Applikation wird Tiotropium hauptsächlich unverändert mit dem Harn ausgeschieden (74 %). Nach Inhalation der Lösung bis zum Steady State liegt die Harnausscheidung von COPD-Patienten bei 18,6 % (0,93 µg) der Dosis, der Rest besteht hauptsächlich aus nicht resorbiertem Arzneimittel im Darm und wird fäkal ausgeschieden. Nach Inhalation der Lösung durch gesunde Probanden liegt die Harnausscheidung bei 20,1-29,4 % der Dosis, der Rest besteht hauptsächlich aus im Darm nicht resorbierter Substanz und wird fäkal ausgeschieden.

Bei Asthma-Patienten werden im Steady State innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung 11,9 % (0,595 µg) der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Nierenclearance von Tiotropium liegt über der Kreatinin-Clearance, was auf eine aktive Ausscheidung in den Harn hinweist.

Nach chronischer einmal täglicher Anwendung bei COPD-Patienten wurde der pharmakokinetische Steady State spätestens nach 7 Tagen erreicht, ohne dass es danach zur Akkumulation kam.

Linearität/Nichtlinearität: Tiotropium zeigt unabhängig von der Darreichungsform im therapeutischen Bereich eine lineare Pharmakokinetik.

c. Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten: Wie für alle überwiegend renal ausgeschiedenen Arzneimittel zu erwarten, ging fortschreitendes Alter mit einer Abnahme der renalen Tiotropium-Clearance (von 347 ml/min bei COPD-Patienten < 65 Jahre bis 275 ml/min bei COPD-Patienten ≥ 65 Jahre) einher. Dies führte jedoch nicht zu einem entsprechenden Anstieg der AUC_{0-6,ss} oder C_{max,ss}-Werte. Bei Asthma-Patienten ändert sich die Tiotropium-Exposition nicht mit dem Alter.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Die einmal tägliche Inhalation von Tiotropium bis zum Steady State führte bei COPD-Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (CL_{CR} 50-80 ml/min) zu leicht erhöhten AUC_{0-6,ss}-Werten (1,8-30 % höher) und ähnlichen C_{max,ss}-Werten, im Vergleich zu COPD-Patienten mit normaler Nierenfunktion (CL_{CR} > 80 ml/min). Bei COPD-Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CL_{CR} < 50 ml/min) verdoppelte sich die Gesamtexposition nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von Tiotropium (AUC_{0-4h} um 82 % höher und C_{max} um 52 % höher), im Vergleich zu COPD-Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dies wurde durch die Plasmakonzentrationen nach Trockeninhalation des Pulvers bestätigt. Bei Asthma-Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance 50-80 ml/min) führte die Tiotropium-Inhalation im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion zu keinem relevanten Anstieg der Exposition.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Ein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tiotropium bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion ist nicht zu erwarten. Tiotropium wird überwiegend renal ausgeschieden (74 % bei jungen gesunden Probanden) und durch eine einfache, nichtenzymatische Esterspaltung zu pharmakologisch inaktiven Produkten abgebaut.

Japanische COPD-Patienten: In einem Vergleich über mehrere Studien hinweg war die maximale Tiotropium-Plasmakonzentration im Steady State, 10 Minuten nach der Tiotropium-Inhalation, bei japanischen COPD-Patienten 20-70 % höher als bei COPD-Patienten kaukasischer Herkunft. Es gab jedoch keine Hinweise auf erhöhte Mortalität oder erhöhtes kardiales Risiko bei japanischen im Vergleich zu Patienten kaukasischer Herkunft. Für andere ethnische Gruppen sind die pharmakokinetischen Daten unzureichend.

Kinder und Jugendliche

Asthma

Die Spitzen- und Gesamtexposition (AUC und Urinausscheidung) gegenüber Tiotropium ist bei Asthma-Patienten in den Altersgruppen 6 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre und ≥ 18 Jahre vergleichbar. Bei Abschätzung anhand der Urinausscheidung war die Gesamtexposition gegenüber Tiotropium bei Patienten im Alter von 1 bis 5 Jahren 52-60 % niedriger als in den anderen (älteren) Altersgruppen. Die Daten zur Gesamtexposition waren nach Anpassung im Hinblick auf die Körperoberfläche in allen Altersgruppen vergleichbar. Bei Patienten im Alter von 1 bis 5 Jahren wurde Spiriva Respimat über eine Inhalierhilfe mit Ventil und Gesichtsmaske verabreicht.

COPD

Im COPD-Studienprogramm gab es keine Kinder und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.2).

Zystische Fibrose

Bei Zystische-Fibrose-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren lag der Plasmaspiegel von Tiotropium im Steady State, 5 Minuten nach der Inhalation einer 5 Mikrogramm-Dosis, bei 10,1 pg/ml. Er fiel anschließend schnell ab. Der verfügbare Anteil der abgegebenen Dosis war bei Zystische-Fibrose-Patienten im Alter von < 5 Jahren, die einen Spacer und eine Maske benutzten, etwa 3- bis 4-fach geringer als bei Zystische-Fibrose-Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren. Bei Zystische-Fibrose-Patienten im Alter von < 5 Jahren bestand ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Tiotropium-Exposition.

d. Beziehung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Es gibt keine direkte Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Viele der in den üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei Mehrfachgabe und zur Reproduktionstoxizität beobachteten Wirkungen lassen sich durch die anticholinergen Eigenschaften von Tiotropiumbromid erklären. Typische Beobachtungen an Tieren waren verringerte Futteraufnahme, gehemmte Gewichtszunahme, Trockenheit von Mund und Nase, reduzierte Lakrimation und Salivation, Mydriasis und Anstieg der Herzfrequenz. Weitere relevante Effekte, die in Toxizitätsstudien mit Mehrfachgaben beobachtet wurden, waren: leichte Reizung der Atemwege bei Ratten und Mäusen, die sich in Rhinitis und Veränderungen des Nasenschleimhaut- und des Kehlkopfepithels äußerten, sowie Prostatitis mit proteinreichen Ablagerungen und Lithiasis in der Blase bei Ratten.

Bei jungen Ratten wurden nach Exposition vom 7. Lebenstag bis zur Geschlechtsreife die gleichen direkten und indirekten pharmakologischen Veränderungen beobachtet wie in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Anwendung, sowie zusätzlich Rhinitis. Es wurde keine systemische Toxizität festgestellt. Es gab keine toxikologisch relevanten Auswirkungen auf die Hauptentwicklungsparameter, auf die Entwicklung der Trachea und der Hauptorgane.

Schädliche Auswirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler/fötaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung wurden nur mit maternal toxischen Dosen nachgewiesen. Tiotropiumbromid war bei Ratten oder Kaninchen nicht teratogen. In einer Reproduktions- und Fertilitätsstudie an Ratten gab es sowohl bei den behandelten Elterntieren als auch bei deren Nachwuchs in allen Dosierungen keinerlei Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und das Paarungsverhalten.

Respiratorische (Irritation) und urogenitale Veränderungen (Prostatitis) sowie reproduktionstoxische Wirkungen wurden bei lokaler oder systemischer Exposition, die um das Fünffache über den therapeutischen Expositionen liegen, beobachtet. Untersuchungen zur Genotoxizität und zur Kanzerogenität zeigten keine speziellen Gefahren für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Natriumedetat, gereinigtes Wasser, 3,6%ige Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit der Patrone nach Einsetzen in den Respimat Inhalator: 3 Monate

Verwendbarkeit des Respimat Inhalators nach Einsetzen der ersten Patrone: 1 Jahr

Empfohlene Anwendung: maximal 6 Patronen pro Respimat Inhalator

Hinweis: In Untersuchungen wurde die Funktionsfähigkeit des wiederverwendbaren Respimat Inhalators für 540 Sprühstöße (entsprechend 9 Patronen) gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art und Material des mit dem Arzneimittel in Kontakt stehenden Behältnisses

Mit Lösung befüllte Patrone aus Polyethylen/Polypropylen mit einer Schutzkappe aus Polypropylen mit integriertem Silikondichtungsring. Die Patrone befindet sich in einem Aluminiumzylinder. Jede Patrone enthält 4 ml Lösung zur Inhalation.

Packungsgrößen und beigefügtes Gerät

Einzelpackung: 1 wiederverwendbarer Respimat Inhalator und 1 Patrone mit 60 Sprühstößen (30 therapeutische Dosen)

Dreifachpackung: 1 wiederverwendbarer Respimat Inhalator und 3 Patronen mit 60 Sprühstößen (30 therapeutische Dosen) pro Patrone

Nachfüllpackung: 1 Patrone mit 60 Sprühstößen (30 therapeutische Dosen)

Nachfüllpackung: 3 Patronen mit 60 Sprühstößen (30 therapeutische Dosen) pro Patrone

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-27222

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Oktober 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig