

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Srivasso® 18 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 22,5 Mikrogramm Tiotropiumbromid-Monohydrat entsprechend 18 Mikrogramm Tiotropium.

Die aus dem Mundstück des HandiHaler® abgegebene Dosis beträgt 10 Mikrogramm Tiotropium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält etwa 5,5 Milligramm Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation

Hellgrüne Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, auf die der Code TI 01 sowie das Firmenlogo aufgedruckt sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dieses Arzneimittel ist nur zur Inhalation vorgesehen.

Die empfohlene Dosis von Tiotropiumbromid entspricht dem Inhalt einer Kapsel. Der Inhalt einer Kapsel ist 1 x täglich – jeweils zur selben Tageszeit – mit Hilfe des HandiHaler Inhalators zu inhalieren.

Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden.

Srivasso-Kapseln sind nur zur Inhalation und nicht zum Einnehmen.

Srivasso-Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

Srivasso-Kapseln dürfen nur mit dem HandiHaler inhaliert 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 \leq 50 ml/min) die Abschnitte 4.4 und 5.2 beachten.

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

Kinder und Jugendliche

COPD

Es gibt keine bedeutsame Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) in dem in Abschnitt 4.1 angegebenen Anwendungsgebiet.

Zystische Fibrose

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Srivasso 18 Mikrogramm bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

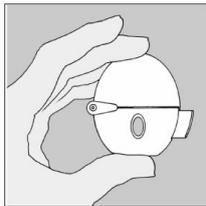
Der HandiHaler ist ein Inhalator, der speziell entwickelt wurde, um Patienten das Inhalieren des in Srivasso-Kapseln enthaltenen Arzneimittels zu ermöglichen.

Der HandiHaler darf nicht zur Anwendung von anderen Arzneimitteln verwendet werden. Er ist zur mehrmaligen Anwendung durch einen einzelnen Patienten vorgesehen.

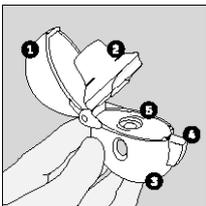
Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicher zu stellen, sind die Patienten durch den Arzt oder das medizinische Fachpersonal in der Handhabung des HandiHaler zu unterweisen.

Hinweis für die Handhabung und Anwendung

Patienten sollen die folgenden Schritte befolgen, um den HandiHaler anwenden zu können.

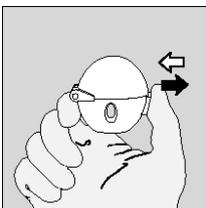


Halten Sie sich bei der Anwendung von Srivasso genau an die Anweisungen Ihres Arztes. Nach der ersten Anwendung können Sie Ihren HandiHaler bis zu einem Jahr lang verwenden, um Ihr Arzneimittel anzuwenden.

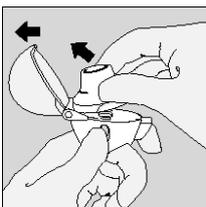


Der HandiHaler besteht aus:

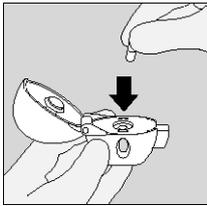
- ❶ Schutzkappe
- ❷ Mundstück
- ❸ Geräteunterteil
- ❹ Anstechknopf
- ❺ Kapselkammer



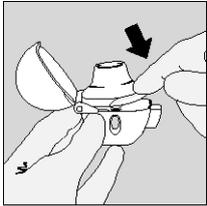
1. Zum Entriegeln der Schutzkappe drücken Sie den Anstechknopf bis zum Anschlag und lassen ihn danach wieder los.



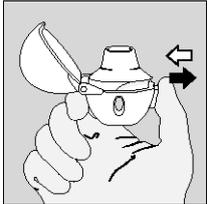
2. Klappen Sie die Schutzkappe vollständig auf. Klappen Sie danach das Mundstück ebenfalls auf.



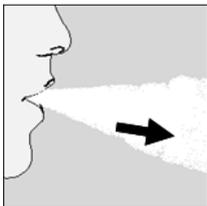
3. Entnehmen Sie der Blisterpackung unmittelbar vor der Anwendung eine Srivasso-Kapsel (siehe „Handhabung der Blisterpackung“) und legen Sie diese wie abgebildet in die Kapselkammer (5) ein. Es ist unerheblich, welches Ende der Kapsel nach oben bzw. nach unten zeigt.



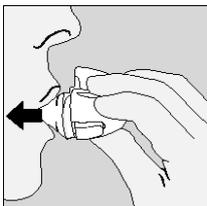
4. Das Mundstück fest zuklappen, bis ein Klick zu hören ist. Die Schutzkappe bleibt dabei aufgeklappt.



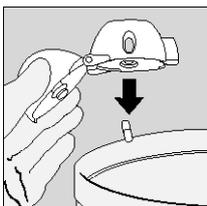
5. Halten Sie den HandiHaler mit dem Mundstück nach oben. Drücken Sie den Ansteckknopf einmal bis zum Anschlag ein und lassen ihn danach wieder los. Die Kapsel wird dadurch angestoßen und der Wirkstoff ist für die Inhalation verfügbar.



6. Zunächst ohne Gerät tief ausatmen.
Wichtiger Hinweis: Niemals in das Mundstück blasen!



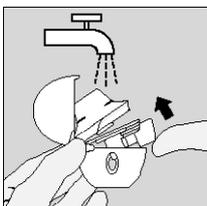
7. Anschließend den HandiHaler an den Mund führen und das Mundstück mit den Lippen fest umschließen. Halten Sie den Kopf aufrecht und atmen Sie langsam und kräftig ein, aber so zügig, dass Sie hören oder fühlen wie die Kapsel vibriert. Nachdem Sie ganz eingatmet haben, halten Sie den Atem an, aber nur so lange, dass es nicht unangenehm wird. Setzen Sie gleichzeitig den HandiHaler wieder ab und atmen Sie danach wieder normal weiter. Wiederholen Sie die Schritte 6 und 7 einmal, um die Kapsel vollständig zu entleeren.



8. Zum Entfernen und Entsorgen der leeren Kapsel das Mundstück wieder aufklappen und die Kapsel aus dem HandiHaler fallen lassen.

Zur Aufbewahrung Ihres HandiHaler werden Mundstück und Schutzkappe wieder verschlossen.

Reinigung Ihres HandiHaler

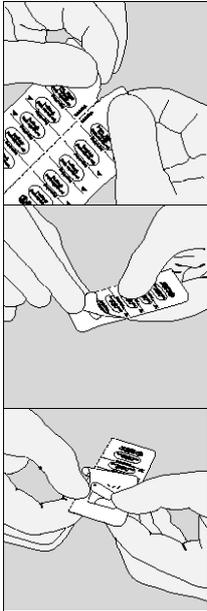


Reinigen Sie den HandiHaler einmal pro Monat. Klappen Sie Schutzkappe und Mundstück auf. Anschließend öffnen Sie das Geräteunterteil durch Hochheben des Ansteckknopfes. Zur Entfernung von Pulverresten spülen Sie den ganzen HandiHaler mit warmem Wasser.

Trocknen Sie den HandiHaler sorgfältig, indem Sie das restliche Wasser auf ein saugfähiges Papier abtropfen, und lassen Sie ihn anschließend mit geöffneter Schutzkappe, Mundstück und Geräteunterteil an der Luft trocknen. Da der Trockenvorgang 24 Stunden dauert, reinigen Sie den HandiHaler unmittelbar nach Gebrauch, damit er für Ihre nächste Dosis wieder einsatzbereit ist.

Die Außenseite des Mundstücks kann bei Bedarf mit einem feuchten, jedoch nicht nassen Tuch gereinigt werden.

Handhabung der Blisterpackung



A Die Srivasso-Blisterstreifen entlang der Perforation trennen.

B Folie (erst unmittelbar vor Gebrauch) mit Hilfe der Lasche so weit öffnen, dass eine Kapsel komplett sichtbar wird.
Wenn aus Versehen eine zweite Kapsel der Luft ausgesetzt wird, muss diese Kapsel entsorgt werden.

C Kapsel entnehmen.

Srivasso-Kapseln enthalten nur eine kleine Menge Pulver, so dass die Kapsel nur teilweise gefüllt ist.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tiotropiumbromid ist ein einmal täglich anzuwendender Bronchodilatator für die Erhaltungstherapie und darf daher nicht als Bedarfsmedikation zur Behandlung von akuten Bronchospasmen eingesetzt werden.

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

Entsprechend seinen anticholinergen Eigenschaften muss Tiotropiumbromid bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Blasenhalsobstruktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

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, darf 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 das in den Kapseln enthaltene Pulver 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. Beim Auftreten von einem oder mehreren der genannten Symptome 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).

Srivasso-Kapseln enthalten 5,5 mg Lactose-Monohydrat. Diese Menge verursacht bei Lactose-intoleranten Patienten normalerweise keine Probleme. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Der sonstige Bestandteil Lactose Monohydrat kann geringe Mengen von Milchproteinen enthalten, die zu allergischen Reaktionen führen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl keine gezielten Studien über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorliegen, wurde Tiotropiumbromid-Pulver zur Inhalation gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet, ohne dass klinische Anzeichen für Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet wurden. Dies umfasst üblicherweise in der Behandlung von COPD eingesetzte Arzneimittel wie sympathomimetische Bronchodilatoren, Methylxanthine sowie orale und inhalative Steroide.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Daten über die Anwendung von Tiotropium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergeben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität in klinisch relevanten Dosen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Srivasso 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 Srivasso während der Stillzeit nicht empfohlen. Tiotropiumbromid ist ein langwirksamer Wirkstoff. Eine Entscheidung darüber, ob das Stillen oder die Therapie mit Srivasso abgebrochen bzw. fortgesetzt werden sollen, muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für den Säugling und des Nutzens der Therapie mit Srivasso für die Mutter getroffen werden.

Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität liegen für Tiotropium nicht vor. Eine nichtklinische Studie mit Tiotropium ergab keinen Hinweis für einen schädlichen Einfluss 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, verschwommenem Sehen oder Kopfschmerzen 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 Srivasso zugeschrieben werden.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die den nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen zugeordneten Häufigkeitsangaben basieren auf den Rohdaten für die Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (d. h. Ereignisse, die auf Tiotropium zurückgeführt wurden). Berücksichtigt wurde ein Pool von 9.647 mit Tiotropium behandelten Patienten aus insgesamt 28 gepoolten placebokontrollierten klinischen Studien mit Behandlungszeiträumen von 4 Wochen bis zu 4 Jahren.

Die Häufigkeit wird gemäß folgender Konvention angegeben:

sehr häufig:	$\geq 1/10$
häufig:	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
gelegentlich:	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
selten:	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
sehr selten:	$< 1/10.000$
nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

<i>Systemorganklasse/MedDRA-Terminologie</i>	<i>Häufigkeit</i>
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Dehydration	nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Schwindel	gelegentlich
Kopfschmerzen	gelegentlich
Störungen des Geschmacksempfindens	gelegentlich
Schlaflosigkeit	selten
<i>Augenerkrankungen</i>	
verschwommenes Sehen	gelegentlich
Glaukom	selten
erhöhter Augeninnendruck	selten
<i>Herzkrankungen</i>	
Vorhofflimmern	gelegentlich
supraventrikuläre Tachykardien	selten
Tachykardie	selten
Palpitationen	selten
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Pharyngitis	gelegentlich
Dysphonie	gelegentlich
Husten	gelegentlich
Bronchospasmen	selten
Epistaxis	selten
Laryngitis	selten
Sinusitis	selten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Mundtrockenheit	häufig
gastroösophagealer Reflux	gelegentlich
Verstopfung	gelegentlich
oropharyngeale Candidiasis	gelegentlich
Darmobstruktion einschließlich paralytischem Ileus	selten
Gingivitis	selten
Glossitis	selten
Dysphagie	selten
Stomatitis	selten
Übelkeit	selten
Zahnkaries	unbekannt
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Hautausschlag	gelegentlich
Urtikaria	selten
Pruritus	selten
Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich sofort einsetzender Reaktionen)	selten
Angioödem	selten
Anaphylaktische Reaktion	nicht bekannt
Hautinfektionen und -geschwüre	nicht bekannt
Hauttrockenheit	nicht bekannt

<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Gelenksschwellungen	nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Dysurie	gelegentlich
Harnretention	gelegentlich
Harnwegsinfektionen	selten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, die bei etwa 4 % der Patienten auftrat. 18 von 9.647 mit Tiotropium behandelten Patienten (0,2 %) schieden wegen Mundtrockenheit aus den 28 klinischen Studien aus.

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

Andere spezielle Patientengruppen

Eine Zunahme der anticholinergen Wirkungen kann bei steigendem Lebensalter auftreten.

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 Wirkungen 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 170 Mikrogramm Tiotropiumbromid über sieben Tage wurden bei gesunden Probanden, abgesehen von Mundtrockenheit, keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet. In einer Studie mit Mehrfachdosierung an COPD-Patienten mit einer maximalen Tagesdosis von 43 Mikrogramm Tiotropiumbromid über vier Wochen wurden keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet.

Eine akute Intoxikation nach versehentlicher oraler Einnahme von Tiotropiumbromid-Kapseln ist aufgrund der geringen oralen Bioverfügbarkeit unwahrscheinlich.

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, in der klinischen Medizin häufig als Anticholinergikum bezeichnet. Durch Bindung an die Muskarin-Rezeptoren der glatten Muskelzellen in den Bronchien hemmt Tiotropiumbromid die cholinerge (bronchokonstriktive) Wirkung von Acetylcholin, welches von den parasympathischen Nervenendigungen freigesetzt wird. Tiotropiumbromid weist die gleiche Affinität zu den Muskarin-Rezeptor-Subtypen M₁ bis M₅ auf. In den Atemwegen antagonisiert Tiotropiumbromid kompetitiv und reversibel die M₃-Rezeptoren und führt dadurch zur Relaxation. Der Effekt war dosisabhängig und hielt länger als 24 Stunden an. Die lange Wirkungsdauer ist wahrscheinlich auf die sehr langsame Dissoziation vom M₃-Rezeptor zurückzuführen, wobei die Dissoziationshalbwertszeit signifikant länger ist als bei Ipratropium. 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

Bei der nach Inhalation von Tiotropium eintretenden Bronchodilatation handelt es sich primär um einen lokalen Effekt (in den Atemwegen) und nicht um eine systemische Wirkung.

Die Dissoziation vom M₂-Rezeptor erfolgt schneller als vom M₃-Rezeptor, so dass sich in funktionellen *in-vitro*-Studien eine kinetische Rezeptorselektivität für M₃ gegenüber M₂ zeigte. Die hohe Wirkstärke und die langsame Dissoziation vom Rezeptor korreliert klinisch mit einer signifikanten und langdauernden Bronchodilatation bei Patienten mit COPD.

Kardiale Elektrophysiologie

Elektrophysiologie: In einer gezielten QT-Studie mit 53 gesunden Freiwilligen zeigte sich bei Anwendung von 18 Mikrogramm und 54 Mikrogramm – also der dreifachen therapeutischen Dosis – Srivasso über 12 Tage keine signifikante Verlängerung des QT-Intervalls im EKG.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm umfasste vier ein Jahr dauernde und zwei sechs Monate dauernde randomisierte, doppelblinde Studien an 2.663 Patienten (von denen 1.308 Tiotropiumbromid erhielten). Die Einjahresstudien umfassten zwei placebokontrollierte Studien sowie zwei Studien mit einem Vergleichswirkstoff (Ipratropium). Die beiden Sechsmontatsstudien wurden sowohl gegen Salmeterol als auch gegen Placebo durchgeführt. Untersucht wurden die Lungenfunktion und die symptombezogenen Endpunkte Dyspnoe, Exazerbationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Lungenfunktion

Die einmal tägliche Anwendung von Tiotropiumbromid führte innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Dosis zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion (forcierte expiratorische Einsekundenkapazität, FEV₁, und forcierte Vitalkapazität, FVC), die 24 Stunden anhielt. Der pharmakodynamische Steady State wurde innerhalb einer Woche erreicht, wobei der überwiegende Teil der maximal erreichbaren Bronchodilatation ab dem dritten Tag beobachtet wurde. Tiotropiumbromid verbesserte signifikant die vom Patienten selbst gemessenen morgendlichen und abendlichen maximalen Atemflussraten (Peak Expiratory Flow Rate, PEFR). Die bronchodilatatorische Wirkung von Tiotropiumbromid blieb ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung über die einjährige Anwendungsdauer erhalten.

Eine randomisierte, placebokontrollierte klinische Prüfung an 105 COPD-Patienten zeigte, dass die Bronchodilatation im Vergleich zu Placebo über das gesamte 24-stündige Applikationsintervall anhielt, unabhängig davon, ob das Arzneimittel morgens oder abends appliziert wurde.

Klinische Studien (bis zu 12 Monate)

Dyspnoe, Belastungsausdauer

Tiotropiumbromid verbesserte signifikant die Dyspnoe (bewertet mit dem Transition Dyspnoe Index, TDI). Diese Verbesserung blieb während des gesamten Behandlungszeitraums bestehen.

Der Effekt auf die Belastungsdyspnoe wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an 433 Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD untersucht. In diesen Studien führte eine sechswöchige Therapie mit Srivasso zu einer signifikanten Verbesserung der symptomorientierten Belastungstoleranz während der Fahrrad-Ergometrie bei 75 % der Maximalbelastung um 19,7 % (Studie A) und um 28,3 % (Studie B) gegenüber Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In einer 9 Monate dauernden, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 492 Patienten verbesserte Srivasso die anhand des Gesamtwertes des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ermittelte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Unter den mit Srivasso behandelten Patienten war der Anteil derjenigen, die eine klinisch relevante Verbesserung des SGRQ-Gesamtwertes (d. h. > 4 Einheiten) erreichten, im Vergleich zu Placebo um 10,9 % höher (59,1 % in der Srivasso-Gruppe gegenüber 48,2 % in der Placebo-Gruppe [p = 0,029]). Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug 4,19 Einheiten (p = 0,001; Konfidenzintervall 1,69-6,68). Die Verbesserungen der Subdomänen für den SGRQ-Wert betrugen 8,19 Einheiten für „Symptome“, 3,91 Einheiten für „Aktivitäten“ sowie 3,61 Einheiten für „Einfluss auf das tägliche Leben“. Die Verbesserungen jeder einzelnen Subdomäne waren statistisch signifikant.

COPD-Exazerbationen

Tiotropiumbromid führte in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 1.829 Patienten mit mittelgradiger bis sehr schwerer COPD zu einer statistisch signifikanten Reduktion jenes Patientenanteils, der COPD-Exazerbationen erlitt (von 32,2 % auf 27,8 %), und zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Zahl der Exazerbationen um 19 % (von 1,05 auf 0,85 Ereignisse pro Patientenjahr). In der Tiotropiumbromid-Gruppe wurden 7,0 %, in der Placebogruppe 9,5 % der Patienten wegen einer COPD-Exazerbation hospitalisiert (p = 0,056). Die Anzahl der COPD-bedingten Hospitalisierungen wurde um 30 % reduziert (von 0,25 auf 0,18 Ereignisse pro Patientenjahr).

Eine 1 Jahr dauernde, randomisierte, doppelblinde, doppel-Dummy Parallelgruppenstudie verglich den Effekt von 18 Mikrogramm Srivasso einmal täglich mit dem von Salmeterol Dosieraerosol zweimal täglich 50 Mikrogramm auf die Inzidenz von mittelgradigen und schweren Exazerbationen bei 7.376 Patienten mit COPD und mindestens einer Exazerbation im vorangegangenen Jahr.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Exazerbationsendpunkte

Endpunkt	Srivasso 18 Mikrogramm N=3.707	Salmeterol 50 Mikrogramm (Dosieraerosol) N=3.669	Ratio (95 % Konfidenz- intervall)	p-Wert
Zeit [Tage] bis zur ersten Exazerbation ¹	187	145	0,83 (0,77-0,90)	< 0,001
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation (mit Hospitalisierung) ²	--	-	0,72 (0,61-0,85)	< 0,001
Patienten mit ≥ 1 Exazerbation, n (%) ³	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	< 0,001
Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation (mit Hospitalisierung), n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	< 0,001

¹ Zeit [Tage] bezieht sich auf die erste Patientenquartile. Die Zeit zum Ereigniseintritt wurde mittels Cox'schem Proportional-Risiko-Regressionsmodell mit (gepoolten) Zentren und Behandlung als Kovariablen ermittelt, Ratio bezieht sich auf hazard-ratio.

² Die Zeit zum Ereigniseintritt wurde mittels Cox'schem Proportional-Risiko-Regressionsmodell mit (gepoolten) Zentren und Behandlung als Kovariablen ermittelt, Ratio bezieht sich auf hazard-ratio. Die Zeit [Tage] bezogen auf die erste Patientenquartile kann nicht errechnet werden, da der Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen zu niedrig ist.

³ Die Zahl der Patienten mit Ereignis wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test gepoolt pro Zentrum ermittelt, Ratio bezieht sich auf risk-ratio.

Im Vergleich zu Salmeterol verlängerte Srivasso die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Exazerbation (187 Tage vs. 145 Tage), mit einer Risikoreduktion um 17 % (hazard ratio 0,83, 95 % Konfidenzintervall 0,77-0,90; $p < 0,001$). Srivasso verlängerte ebenfalls die Zeit bis zum ersten Auftreten einer schweren Exazerbation mit Hospitalisierung (hazard ratio 0,72, 95 % Konfidenzintervall 0,61-0,85; $p < 0,001$).

Langzeitstudien (mehr als ein Jahr, bis zu 4 Jahren)

In einer 4 Jahre dauernden, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 5.993 randomisierten Patienten (von denen 3.006 Placebo und 2.987 Srivasso erhielten) blieb die mit Srivasso gegenüber Placebo hervorgerufene Verbesserung des FEV₁ über die Dauer von 4 Jahren konstant. In der Srivasso-Gruppe absolvierte im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein höherer Anteil der Patienten die vollständige Behandlungsdauer von ≥ 45 Monaten (63,8 % vs. 55,4 %, $p < 0,001$). Die jährliche Abnahme des FEV₁ im Vergleich zwischen Srivasso und Placebo war ähnlich. Während der Behandlung kam es zu einer 16 %igen Reduktion der Sterblichkeit. Die Inzidenz von Todesfällen betrug 4,79 pro 100 Patientenjahre in der Placebogruppe gegenüber 4,10 pro 100 Patientenjahre in der Tiotropiumgruppe (hazard ratio [Tiotropium/Placebo] = 0,84, 95 % Konfidenzintervall 0,73; 0,97). Die Behandlung mit Tiotropium senkte das Risiko für Atemversagen (festgestellt aus den Nebenwirkungsmeldungen) um 19 % (2,09 gegenüber 1,68 Fälle pro 100 Patientenjahre; relatives Risiko [Tiotropium/Placebo] = 0,81, 95 % Konfidenzintervall 0,65; 0,999).

Studie mit Tiotropium als aktive Kontrolle

Zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Srivasso HandiHaler und Spiriva Respimat wurde eine große randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Langzeitstudie mit einer Beobachtungsdauer bis zu 3 Jahren durchgeführt (5.694 Patienten unter Srivasso HandiHaler, 5.711 Patienten unter Spiriva Respimat). 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 Srivasso HandiHaler und unter Spiriva Respimat numerisch vergleichbar (hazard ratio [Srivasso HandiHaler/Spiriva Respimat] 1,02 mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,97-1,08). Die mediane Anzahl der Tage bis zur ersten COPD-Exazerbation betrug 719 Tage für Srivasso HandiHaler und 756 Tage für Spiriva Respimat.

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

In der Postmarketingstudie TIOSPIR zum Vergleich von Spiriva Respimat und Srivasso HandiHaler war die Gesamtmortalität, mit Verfolgung des Vitalstatus, unter Srivasso HandiHaler und unter Spiriva Respimat vergleichbar (hazard ratio [Srivasso HandiHaler/Spiriva Respimat] 1,04 mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,91-1,19).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a. Allgemeine Einleitung

Tiotropiumbromid ist eine nichtchirale quaternäre Ammonium-Verbindung und nur schwer in Wasser löslich. Tiotropiumbromid wird als Trockeninhalation angewendet. Im Allgemeinen gelangt bei jeder inhalativen Applikation der Großteil der abgegebenen Dosis in den Verdauungstrakt und nur ein geringerer Teil in das Zielorgan Lunge. Ein Großteil 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 Trockeninhalation des Pulvers bei jungen gesunden Probanden gemessene absolute Bioverfügbarkeit von 19,5 % weist auf eine hohe Bioverfügbarkeit des in die Lunge gelangenden Anteils hin. Oral verabreichte Tiotropium-Lösungen weisen eine absolute Bioverfügbarkeit von 2-3 % auf. Das Maximum der Tiotropium-Plasmakonzentration wurde 5-7 Minuten nach Inhalation beobachtet.

Bei COPD-Patienten betrug der maximale Tiotropium-Plasmaspiegel im Steady State 12,9 pg/ml und fiel einem Multikompartiment-Modell folgend schnell ab. Die minimale Plasmakonzentration im Steady State betrug 1,71 pg/ml.

Die systemische Exposition nach Tiotropium-Inhalation mit dem HandiHaler Inhalator oder mit dem Respimat Inhalator ist vergleichbar.

Verteilung: Tiotropium 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 Tiotropiumbromid 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 (Dithienylglycolsäure) 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 COPD-Patienten zwischen 27 und 45 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 Trockeninhalation des Pulvers bis zum Steady State liegt die Harnausscheidung von COPD-Patienten in 24 Stunden bei 7 % (1,3 µg) der unveränderten Substanz, der Rest besteht hauptsächlich aus im Darm nicht resorbierter Substanz und wird fäkal ausgeschieden. Die Nierenclearance von Tiotropium liegt über der Kreatinin-Clearance, was auf eine aktive Ausscheidung in den Harn hinweist. Bei regelmäßiger einmal täglicher Anwendung bei COPD-Patienten wurde der pharmakokinetische Steady State spätestens nach 7 Tagen erreicht, ohne nachfolgende Akkumulation.

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 365 ml/min bei COPD-Patienten < 65 Jahre bis 271 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.

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 sehr schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ($CL_{CR} < 50$ ml/min) verdoppelte sich die Gesamtexposition nach intravenöser Gabe 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.

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: siehe Abschnitt 4.2.

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.

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 generellen Reproduktions- und Fertilitätsstudie an Ratten gab es in allen Dosierungen sowohl bei behandelten Elterntieren als auch bei deren Nachwuchs keinerlei Hinweise auf irgendeine unerwünschte Auswirkung auf die Fertilität 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

Lactose-Monohydrat (welches geringe Mengen von Milchproteinen enthalten kann)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen der Blisterpackung diese innerhalb der nächsten 9 Tage aufbrauchen.
Der HandiHaler Inhalator ist 12 Monate nach Erstbenutzung auszutauschen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 10 Kapseln

Der HandiHaler ist ein Einzeldosis-Inhalator aus Kunststoff (ABS) und rostfreiem Stahl.

Die Kapselkammer besteht aus Methylmethacrylat-Acrylnitril-Butadien-Styrol (MABS) oder Polycarbonat (PC) Kunststoff.

Packungsgrößen

Karton mit 30 Kapseln (3 Blisterpackungen)

Karton mit 60 Kapseln (6 Blisterpackungen)

Karton mit 90 Kapseln (9 Blisterpackungen)

Karton mit HandiHaler und 10 Kapseln (1 Blisterpackungen)

Karton mit HandiHaler und 30 Kapseln (3 Blisterpackungen)

Klinikpackung: Bündelpackung mit 5 Kartons zu 30 Kapseln und HandiHaler

Klinikpackung: Bündelpackung mit 5 Kartons zu 60 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Straße 173

55216 Ingelheim am Rhein

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 136389

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juni 2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig