

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Braltus 10 Mikrogramm pro abgegebener Dosis Pulver zur Inhalation, Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 16 Mikrogramm Tiotropiumbromid, entsprechend 13 Mikrogramm Tiotropium. Die aus dem Mundstück des Zonda Inhalator abgegebene Dosis beträgt 10 Mikrogramm Tiotropium pro Kapsel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 18 Milligramm Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation, Hartkapsel

Farblose und transparente Kapseln, Größe 3, die weißes Pulver enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Braltus wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Art der Anwendung: zur Inhalation.

Empfohlene Dosis

Erwachsene ab 18 Jahren:

Inhalation des Inhalts **einer** Kapsel 1 x täglich mit dem Zonda Inhalator.

Die Inhalation muss jeden Tag jeweils zur selben Tageszeit erfolgen.

Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden.

Die abgegebene Dosis einer einzelnen Kapsel (10 Mikrogramm) ist ausreichend und ist die Standarddosis für die Behandlung mit Braltus.

Braltus Kapseln sind nur zur Inhalation; sie dürfen nicht geschluckt werden.

Braltus Kapseln dürfen nur mit dem Zonda Inhalator inhaliert werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten können Tiotropiumbromid in der empfohlenen Dosis anwenden.

Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min) 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

Braltus darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt keine relevante Anwendung von Tiotropiumbromid bei Kindern und Jugendlichen im Anwendungsgebiet COPD.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tiotropiumbromid bei zystischer Fibrose bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

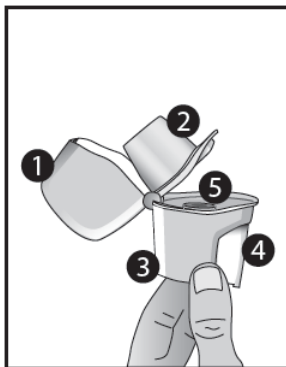
Art der Anwendung/Hinweis für die Anwendung und Handhabung

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, ist der Patient durch den verschreibenden Arzt oder das medizinische Fachpersonal in der Handhabung des Inhalators zu unterweisen.

Der Zonda Inhalator wurde speziell für Braltus Kapseln entwickelt. Die Patienten dürfen ihn nicht zur Verabreichung anderer Arzneimittel anwenden. Braltus Kapseln dürfen nur mit dem Zonda Inhalator inhaliert werden. Patienten dürfen keinen anderen Inhalator zur Verabreichung von Braltus Kapseln anwenden. Weisen Sie den Patienten an, die Anweisungen in der Packungsbeilage genau zu befolgen.

Machen Sie den Patienten auf die zusätzlichen Bilder auf der Innenseite des Deckels des Kartons aufmerksam, die die richtige Methode zum Einsetzen der Kapsel in den Inhalator veranschaulichen. Um die Gefahr des Erstickens zu vermeiden, weisen Sie den Patienten an, NIEMALS eine Kapsel direkt in das Mundstück zu legen.

Der Zonda Inhalator darf nur mit der beige-packten Flasche mit Kapseln, welche entweder in derselben Packung wie der Inhalator oder in der separat verpackten Bündelpackung abgepackt sind, angewendet werden. Verwenden Sie den Inhalator nicht noch einmal für eine andere Kapselflasche. Entsorgen Sie den Zonda Inhalator nach 30 Anwendungen (15 Anwendungen bei Anwendung in Verbindung mit der Packungsgröße von 15 Kapseln).

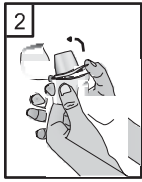


1. Schutzkappe
2. Mundstück
3. Geräteunterteil
4. Anstechknopf
5. Kapselkammer

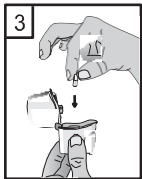
1. Öffnen Sie die Schutzkappe durch Hochziehen.



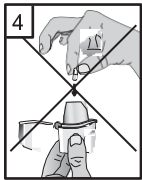
2. Halten Sie das Geräteunterteil des Inhalators fest und öffnen Sie dann das Mundstück durch Hochziehen in Pfeilrichtung.



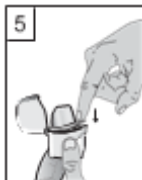
3. Entnehmen Sie eine Braltus Kapsel unmittelbar vor der Anwendung aus der Flasche und verschließen Sie anschließend die Flasche sorgfältig. Legen Sie die Kapsel in das kapselförmige Abteil im Geräteunterteil des Inhalators. Bewahren Sie die Kapsel **nicht** im Zonda Inhalator auf.



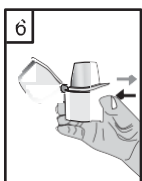
4. Legen Sie Kapseln **niemals** direkt in das Mundstück.



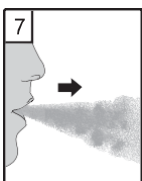
5. Klappen Sie das Mundstück zu, bis Sie einen Klick hören. Lassen Sie dabei die Schutzkappe offen.



6. Halten Sie den Inhalator mit dem Mundstück nach oben. Drücken Sie den Anstechknopf nur einmal fest bis zum Anschlag ein. Lassen Sie den Anstechknopf danach wieder los. Die Kapsel wird damit angestochen und das Arzneimittel wird freigesetzt, wenn der Patient einatmet.

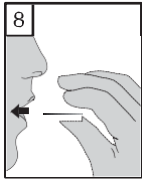


7. Atmen Sie vollständig aus. Es ist wichtig, sich dabei vom Mundstück abzuwenden. Atmen Sie niemals in das Mundstück hinein.

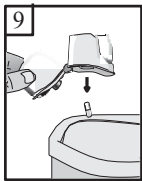


8. Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und halten Sie den Kopf aufrecht. Umschließen Sie das Mundstück mit den Lippen und atmen Sie langsam und tief genug ein, bis Sie hören oder fühlen, dass

die Kapsel im Inhalator vibriert. Halten Sie Ihren Atem so lange wie möglich an, ohne dass es unangenehm wird, während Sie den Inhalator absetzen. Atmen Sie nun normal weiter. Wiederholen Sie Schritt 7 und 8, um die Kapsel vollständig zu entleeren.



9. Öffnen Sie nach der Anwendung erneut das Mundstück und kippen Sie die leere Kapsel aus dem Inhalator. Verschließen Sie Mundstück und Schutzkappe wieder und bewahren Sie Ihren Zonda Inhalator auf.



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

Bei Bedarf kann der Patient das Mundstück des Zonda Inhalators nach Gebrauch mit einem trockenen Tuch oder Papiertuch abwischen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tiotropiumbromid, Atropin oder dessen Derivate, z. B. Ipratropium oder Oxitropium oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, einschließlich Lactose-Monohydrat, das Milchprotein enthält.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tiotropiumbromid ist ein einmal täglich anzuwendender Bronchodilatator für die Erhaltungstherapie und darf nicht als Initialbehandlung von akuten Bronchospasmus-Episoden eingesetzt werden, d.h. als Notfalltherapie.

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

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

Wie bei anderer Inhalationstherapie kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten mit unmittelbarer Zunahme an Giemen und Kurzatmigkeit nach der Verabreichung. Paradoxe Bronchospasmus spricht auf schnell wirkende Bronchodilatoren an und muss sofort behandelt werden. Braltus ist sofort abzusetzen, der Patient muss überprüft werden und bei Bedarf eine alternative Therapie eingesetzt werden.

Tiotropium muss mit Vorsicht angewendet 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 innerhalb des letzten Jahres erforderten; Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV) 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).

Jede Kapsel enthält 18 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Der Bestandteil Lactose kann Spuren an Milchprotein enthalten, das bei Patienten mit schwerer Unverträglichkeit oder Allergie gegen Milchproteine Reaktionen verursachen kann.

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 lang-wirkenden β_2 -Agonisten (LABA) oder inhalativen Corticosteroiden (ICS) ändert die Exposition gegenüber Tiotropium nicht.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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).

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Daten über die Anwendung von Tiotropium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergeben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität in klinisch relevanten Dosen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme ist eine Anwendung von Braltus während der Schwangerschaft vorzugsweise zu vermeiden.

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 Tiotropiumbromid während der Stillzeit nicht empfohlen.

Tiotropiumbromid ist ein langwirksamer Wirkstoff. Eine Entscheidung darüber, ob das Stillen oder die Therapie mit Braltus abgebrochen bzw. fortgesetzt werden, muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für den Säugling und des Nutzens der Therapie mit Braltus für die Mutter getroffen werden.

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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kommen.

4.8 Nebenwirkungen

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

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), die in der Gruppe von mit Tiotropium behandelten Patienten (9.647 Patienten) aus insgesamt 28 gepoolten placebokontrollierten klinischen Studien mit Behandlungszeiträumen von 4 Wochen bis zu 4 Jahren beobachtet wurden.

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>
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	
Dehydration	nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
Schwindel	gelegentlich
Kopfschmerzen	gelegentlich
Störungen des Geschmacksempfindens	gelegentlich
Schlaflosigkeit	selten
<u>Augenerkrankungen</u>	
verschwommenes Sehen	gelegentlich
Glaukom	selten
erhöhter Augeninnendruck	selten
<u>Herzerkrankungen</u>	
Vorhofflimmern	gelegentlich
supraventrikuläre Tachykardien	selten
Tachykardie	selten
Palpitationen	selten

<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	
Pharyngitis	gelegentlich
Dysphonie	gelegentlich
Husten	gelegentlich
Bronchospasmen	selten
Epistaxis	selten
Laryngitis	selten
Sinusitis	selten
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	
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
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Immunsystems</u>	
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
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>	
Gelenksschwellungen	nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	
Dysurie	gelegentlich
Harnretention	gelegentlich
Harnwegsinfekt	selten

Allergische Reaktionen

Der Bestandteil Lactose kann Spuren an Milchprotein enthalten, das bei Patienten mit schwerer Unverträglichkeit oder Allergie gegen Milchproteine Reaktionen verursachen kann.

Tiotropiumbromid muss sofort abgesetzt werden, falls eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt und der Patient muss dann entsprechend versorgt werden.

Paradoxe Bronchospasmus

Wie bei anderer Inhalationstherapie kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten mit unmittelbarer Zunahme an Giemen und Kurzatmigkeit nach der Verabreichung. Paradoxe Bronchospasmus spricht

auf schnell wirkende Bronchodilatoren an und muss sofort behandelt werden. Braltus ist sofort abzusetzen, der Patient muss überprüft werden und bei Bedarf eine alternative Therapie eingesetzt werden.

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 inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, 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 M_1 bis M_5 auf. In den Atemwegen antagonisiert Tiotropiumbromid kompetitiv und reversibel die M_3 -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 M_3 -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 M_2 -Rezeptor erfolgt schneller als vom M_3 -Rezeptor, so dass sich in funktionellen *in-vitro*-Studien eine kinetische Rezeptorselektivität für M_3 gegenüber M_2 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 – Tiotropium 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 plazebokontrollierte Studien sowie zwei Studien mit einem Vergleichswirkstoff (Ipratropium). Die beiden Sechsmonatsstudien 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, FEV_1 , 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, plazebokontrollierte 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, plazebokontrollierten Studien an 433 Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD untersucht. In diesen Studien führte eine sechswöchige Therapie mit Tiotropiumbromid 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 Tiotropiumbromid die anhand des Gesamtwertes des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ermittelte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Unter den mit Tiotropiumbromid 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 Tiotropiumbromid-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 Tiotropium 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	Tiotropium 18 Mikrogramm Inhalationspulver ⁴ N=3.707	Salmeterol 50 Mikrogramm HFA 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-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.

⁴ Tiotropium 18 Mikrogramm Inhalationspulver gibt 10 Mikrogramm Tiotropium ab

Im Vergleich zu Salmeterol verlängerte Tiotropiumbromid 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; $p < 0,001$). Tiotropiumbromid 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, plazebokontrollierten Studie an 5.993 randomisierten Patienten (von denen 3.006 Plazebo und 2.987 Tiotropiumbromid erhielten) blieb die mit Tiotropiumbromid gegenüber Plazebo hervorgerufene Verbesserung des FEV₁ über die Dauer von 4 Jahren konstant. In der Tiotropiumbromid-Gruppe absolvierte im Vergleich zur Plazebo-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 Tiotropiumbromid und Plazebo 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 Plazebogruppe gegenüber 4,10 pro 100 Patientenjahre in der Tiotropiumgruppe (hazard ratio [Tiotropium/Plazebo] = 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/Plazebo] = 0,81, 95 % Konfidenzintervall 0,65; 0,999).

Studie mit Tiotropium als aktive Kontrolle

Zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tiotropiumbromid Inhalationspulver und Tiotropiumbromid Soft Inhaler wurde eine große randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Langzeitstudie mit einer Beobachtungsdauer bis zu 3 Jahren durchgeführt (5.694 Patienten unter Tiotropiumbromid Inhalationspulver, 5.711 Patienten unter Tiotropiumbromid Soft Inhaler). 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 Tiotropiumbromid Inhalationspulver und unter Tiotropiumbromid Soft Inhaler numerisch vergleichbar (hazard ratio [Tiotropiumbromid Inhalationspulver/Tiotropiumbromid Soft Inhaler] 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 Tiotropiumbromid Inhalationspulver und 756 Tage für Tiotropiumbromid Soft Inhaler. Der bronchienerweiternde Effekt von Tiotropiumbromid Inhalationspulver hielt über 120 Wochen an, vergleichbar zum Tiotropiumbromid Soft Inhaler. Der mittlere Unterschied im FEV₁-Tiefstwert betrug 0,010 l (Tiotropiumbromid Inhalationspulver vs. Tiotropiumbromid Soft Inhaler; 95 % Konfidenzintervall -0,018 bis +0,038 l).

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tiotropiumbromid 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

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.

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 Inhalation von Tiotropiumbromid Inhalationspulver oder mit dem Soft Inhaler 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 Mikrogramm) 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.

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 hellhäutigen COPD-Patienten. Es gab jedoch keine Hinweise auf erhöhte Mortalität oder erhöhtes kardiales Risiko bei japanischen im Vergleich zu hellhäutigen Patienten. Für andere Ethnizitäten oder Rassen sind die pharmakokinetischen Daten unzureichend.

Kinder und Jugendliche: siehe Abschnitt 4.2.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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 (enthält Milchprotein)

Die Kapsel besteht aus Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), allgemein bekannt als Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Nach dem ersten Öffnen: 30 Tage (Flasche zu 15 Kapseln) oder 60 Tage (Flasche zu 30 Kapseln)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen, verschlossen mit Schraubverschluss aus Polypropylen (PP) mit Sicherheitsring aus Polyethylen (PE) und einer LDPE-Trockenkapsel, die Silicagel enthält. Jede Flasche enthält 15 oder 30 Kapseln, verpackt in einem Karton mit einem Zonda Inhalator.

Der Zonda Inhalator ist ein Gerät zur Einzeldosisinhalation mit einem grünen Gehäuse mit Schutzkappe und mit einem weißen Druckknopf, hergestellt aus Acrylnitrilbutadienstyren (ABS)-Kunststoffmaterial und rostfreiem Stahl.

Einzelpackung enthält entweder 15 oder 30 Kapseln und einen Zonda Inhalator.

Bündelpackungen entweder mit 60 Kapseln (2 Packungen zu 30) und 2 Zonda Inhalatoren oder mit 90 Kapseln (3 Packungen zu 30) und 3 Zonda Inhalatoren.

Bündelpackung: 30 Kapseln (Flasche) in einer Schachtel gebündelt mit 1 Zonda Inhalator der in einer eigenen Schachtel verpackt ist.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den 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

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 137089

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

12/2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.