

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tiotropium Viatris 18 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Kapsel enthält 21,7 Mikrogramm Tiotropiumbromid wasserfrei entsprechend 18 Mikrogramm Tiotropium.

Die aus dem Mundstück des NeumoHaler abgegebene Dosis beträgt 12 Mikrogramm Tiotropium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 5,5 mg Lactose (als Lactose wasserfrei).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation

Weiß bis fast weiß Hartkapseln mit dem Aufdruck „T18“ in schwarzer Tinte auf dem Kapseloberteil, gefüllt mit weißem bis fast weißem Pulver zur Inhalation.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Tiotropium ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung der Symptome von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Dieses Arzneimittel ist nur zur Inhalation vorgesehen.

Die empfohlene Dosis Tiotropiumbromid entspricht dem Inhalt einer Kapsel. Der Inhalt einer Kapsel ist 1 x täglich – jeweils zur selben Tageszeit – mit Hilfe des Inhalationsgerätes „NeumoHaler“ zu inhalieren.

Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden.

Tiotropiumbromid-Kapseln sind nur zur Inhalation vorgesehen und nicht zum Einnehmen.

Tiotropiumbromid-Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

Tiotropium Viatris 18 Mikrogramm Hartkapseln dürfen nur mit dem NeumoHaler 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) 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

#### *COPD*

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

#### *Zystische Fibrose*

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

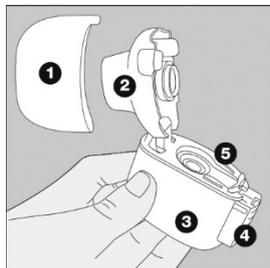
### Art der Anwendung

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sind die Patienten durch den Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal in der Handhabung des NeumoHalers zu unterweisen.

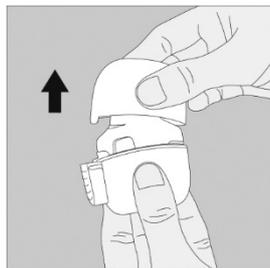
### Anweisungen zu Handhabung und Gebrauch

Folgen Sie den Anweisungen Ihres Arztes zur Anwendung von Tiotropium Viatris sehr sorgfältig. Der NeumoHaler wurde speziell für Tiotropium Viatris entwickelt und darf nicht zur Anwendung von anderen Arzneimitteln verwendet werden. Sie können Ihren NeumoHaler so lange verwenden, bis die in dieser Packung enthaltene Arzneimittelmenge aufgebraucht ist (maximal bis zu 3 Monaten).

### Der NeumoHaler



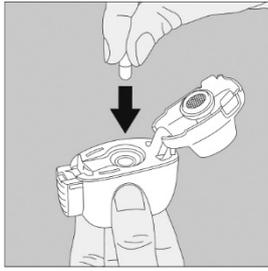
- 1 Schutzkappe
- 2 Mundstück
- 3 Geräteunterteil
- 4 Anstechknopf
- 5 Hartkapselkammer



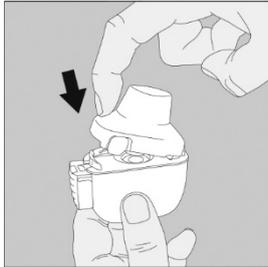
1. Entfernen Sie die Schutzkappe. Überprüfen Sie, dass sich kein Fremdkörper im Inhalationskanal befindet.



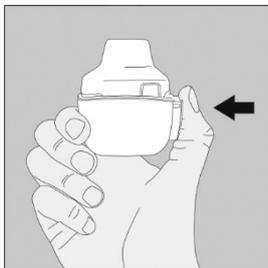
2. Öffnen Sie das Mundstück, indem Sie dieses hochziehen und dabei gleichzeitig auf die beiden Einbuchtungen drücken.



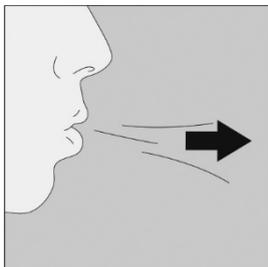
3. Entnehmen Sie dem Blister eine Tiotropium Viatrix Hartkapsel (unmittelbar vor der Anwendung, siehe Handhabung des Blisters am Ende der Anweisungen) und legen Sie diese wie abgebildet in die Hartkapselkammer des NeumoHalers ein. Es ist unerheblich, welches Ende der Kapsel nach oben oder nach unten zeigt. Legen Sie die Kapsel niemals direkt in das Mundstück ein.



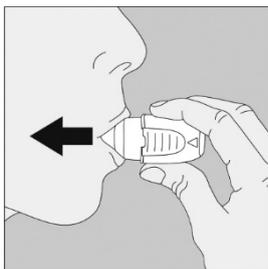
4. Klappen Sie das Mundstück fest zu, bis Sie einen Klick hören.



5. Halten Sie den NeumoHaler mit dem Mundstück nach oben. Drücken Sie den Anstechknopf nur einmal bis zum Anschlag ein und lassen Sie ihn danach wieder los. Die Hartkapsel wird damit angestochen und das Arzneimittel ist für die Inhalation verfügbar.

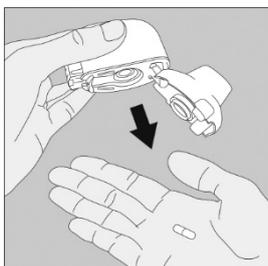


6. Atmen Sie vollständig aus. Wichtig: Atmen Sie zu keinem Zeitpunkt in das Mundstück hinein.



7. Führen Sie anschließend den NeumoHaler an den Mund und umschließen Sie das Mundstück fest mit den Lippen. Halten Sie den Kopf aufrecht. Atmen Sie langsam und tief ein, aber stark genug, bis Sie hören oder fühlen, dass die Hartkapsel vibriert. Inhalieren Sie, bis Ihre Lunge gefüllt ist. Anschließend halten Sie Ihren Atem so lange wie möglich an, ohne dass es unangenehm wird. Setzen Sie dabei den NeumoHaler ab.

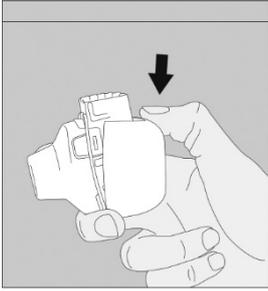
Wiederholen Sie Schritt 6 und 7 einmal, um die Kapsel vollständig zu entleeren.



8. Klappen Sie das Mundstück wieder auf. Lassen Sie die leere Hartkapsel aus dem NeumoHaler fallen und entsorgen Sie diese. Verschließen Sie das Mundstück und setzen Sie die Schutzkappe wieder auf den NeumoHaler. Stellen Sie sicher, dass die Schutzkappe richtig aufgesetzt ist.

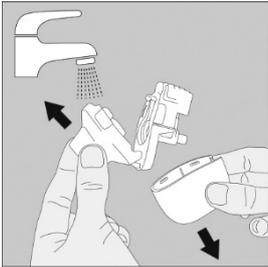
## Reinigung des NeumoHalers:

Reinigen Sie den NeumoHaler einmal pro Monat.



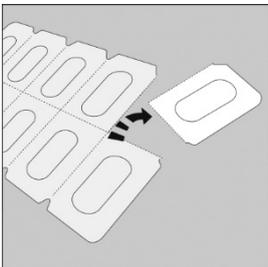
1. Nehmen Sie die Schutzkappe ab und klappen Sie das Mundstück auf.

Öffnen Sie anschließend das Geräteunterteil, indem Sie wie abgebildet mit dem Daumen das unter dem Anstechknopf eingravierte Dreieck hinunterdrücken.

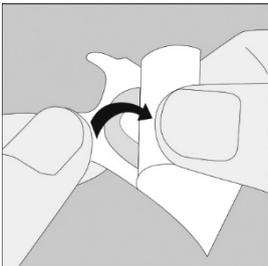


2. Zur Entfernung von Pulverresten spülen Sie den kompletten NeumoHaler mit warmem Wasser. Trocknen Sie den NeumoHaler sorgfältig, indem Sie das restliche Wasser auf ein Papierhandtuch schütteln. Lassen Sie den NeumoHaler anschließend an der Luft trocknen, ohne die einzelnen Komponenten wieder zusammensetzen. Da der Trockenvorgang 24 Stunden dauert, reinigen Sie den NeumoHaler unmittelbar nach Gebrauch. Damit ist er für die nächste Anwendung wieder gebrauchsfertig. Die Außenseite des Mundstücks können Sie nach Bedarf mit einem feuchten, jedoch nicht nassen Tuch reinigen.

## Blister-Handhabung:

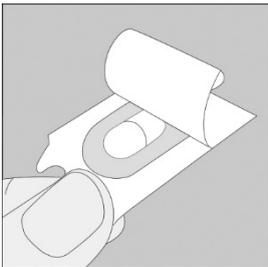


1. Trennen Sie eine Blisterzelle entlang der Perforation vom Blisterstreifen ab.



2. Entfernen Sie die Schutzfolie auf der Rückseite der abgetrennten Blisterzelle, um die Hartkapsel freizulegen.

Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie hindurch.



3. Die Hartkapseln müssen stets in der Blisterpackung aufbewahrt und dürfen dieser erst unmittelbar vor Gebrauch entnommen werden. Nehmen Sie die Hartkapsel mit trockenen Händen aus der Blisterpackung heraus.

Sie dürfen die Hartkapseln nicht schlucken.

Tiotropium Viatrix Hartkapseln enthalten nur eine kleine Menge Pulver, so dass die Kapseln nicht ganz gefüllt sind.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Atropin oder eines 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 ist daher nicht als Bedarfsmedikation zur Behandlung von akuten Bronchospasmen, d.h. Notfalltherapie, einzusetzen.

Nach Anwendung von Tiotropiumbromid-Inhalationspulver sind Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp möglich.

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

Arzneimittel zur Inhalation können einen inhalationsbedingten Bronchospasmus verursachen.

Tiotropium ist mit Vorsicht zu verordnen 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, soll Tiotropiumbromid bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 50$  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).

Tiotropium Viatrix - Kapseln enthalten 5,5 mg Lactose wasserfrei. Diese Menge verursacht normalerweise keine Probleme bei Lactose-intoleranten Patienten.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Obwohl keine gezielten Studien über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorliegen, wurde Tiotropiumbromid-Inhalationspulver 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 Tiotropiumbromid zusammen mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

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

#### **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 ist eine Anwendung von Tiotropium Viatris während der Schwangerschaft 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 Tiotropium Viatris während der Stillzeit nicht empfohlen. Tiotropiumbromid ist ein langwirksamer Wirkstoff. Eine Entscheidung darüber, ob das Stillen oder die Therapie mit Tiotropium Viatris abgebrochen bzw. fortgesetzt werden sollen, muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für den Säugling und des Nutzens der Therapie mit Tiotropium Viatris für die Mutter getroffen werden.

##### Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität liegen für Tiotropium nicht vor. Eine nichtklinische Studie mit Tiotropium ergab keinen Hinweis auf 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kommen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Viele der aufgeführten Nebenwirkungen können den anticholinergen Eigenschaften von Tiotropium 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>
<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
Übelkeit	selten
Stomatitis	selten
Zahnkaries	unbekannt
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Immunsystems</u>	
Ausschlag	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>	
Gelenkschwellungen	nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	
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 erklärable 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 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, FEV<sub>1</sub>, 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 Dyspnoea Index, TDI). Diese Verbesserung blieb während des gesamten Behandlungszeitraums bestehen.

Der Effekt auf die Belastungsdyspnoe wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien an 433 Patienten mit mittelgradiger bis sehr schwerer COPD untersucht. In diesen Studien führte eine sechswöchige Therapie mit Tiotropium 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 Tiotropium die anhand des Gesamtwertes des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ermittelte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Unter den mit Tiotropium 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 Tiotropium -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 betragen 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 N=3.707	Salmeterol 50 Mikrogramm (Dosieraerosol) N=3.669	Ratio (95 % Konfidenz- intervall)	p-Wert
Zeit [Tage] bis zur ersten Exazerbation <sup>1</sup>	187	145	0,83 (0,77-0,90)	< 0,001
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation (mit Hospitalisierung) <sup>2</sup>	--	-	0,72 (0,61-0,85)	< 0,001
Patienten mit $\geq 1$ Exazerbation, n (%) <sup>3</sup>	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	< 0,001
Patienten mit $\geq 1$ schweren Exazerbation (mit Hospitalisierung), n (%) <sup>3</sup>	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	< 0,001

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 Tiotropium 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;  $p < 0,001$ ). Tiotropium 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 Tiotropium erhielten) blieb die mit Tiotropium gegenüber Placebo hervorgerufene Verbesserung des FEV<sub>1</sub> über die Dauer von 4 Jahren konstant. In der Tiotropium-Gruppe absolvierte im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein höherer Anteil der Patienten die vollständige Behandlungsdauer von  $\geq 45$  Monaten (63,8 % vs. 55,4 %,  $p < 0,001$ ). Die jährliche Abnahme des FEV<sub>1</sub> im Vergleich zwischen Tiotropium 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 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 FEV<sub>1</sub>-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 Tiotropium Pulver zur Inhalation 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 FEV<sub>1</sub>-Tiefstwert betrug 0,010 l (Tiotropiumbromid Inhalationspulver vs. Tiotropiumbromid Soft Inhaler; 95 % Konfidenzintervall -0,018 bis +0,038 l).

In einer Postmarketingstudie 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 Tiotropium 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 Wirkstoffs 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 Tiotropiumbromid-Inhalation mit dem 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 Gesamt-Clearance 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<sub>0-6,ss</sub>- oder C<sub>max,ss</sub>-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<sub>CR</sub> 50-80 ml/min) zu leicht erhöhten AUC<sub>0-6,ss</sub>-Werten (1,8-30 % höher) und ähnlichen C<sub>max,ss</sub>-Werten, im Vergleich zu COPD-Patienten mit normaler Nierenfunktion (CL<sub>CR</sub> > 80 ml/min).

Bei COPD-Patienten mit mittelgradiger bis sehr schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CL<sub>CR</sub> < 50 ml/min) verdoppelte sich die Gesamtexposition nach intravenöser Gabe von Tiotropium (AUC<sub>0-4h</sub> um 82 % höher und C<sub>max</sub> 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.*

#### 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 Futtermittelaufnahme, 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 der 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**

#### Kapselinhalt:

Lactose (enthält Milcheiweiß)

#### Kapselhülle:

Hypromellose,  
Titandioxid (E171)  
Schwarze Tinte.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Sie können Ihren NeumoHaler so lange verwenden, bis die in dieser Packung enthaltene Arzneimittelmenge aufgebraucht ist (maximal bis zu 3 Monaten).

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

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

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Abziehbare Aluminium /Aluminium/PVC -Blisterpackung.

Der NeumoHaler ist ein Inhalator zur Inhalation von Einzeldosen mit grünem Gerätekörper und Schutzkappe und weißer Drucktaste aus Plastikmaterialien (ABS) und rostfreiem Stahl.

Packungsgrößen:

Faltschachteln mit 30 Hartkapseln

Faltschachteln mit 60 Hartkapseln

Faltschachteln mit 90 Hartkapseln

Ein NeumoHaler Inhalator liegt jeder Faltschachtel bei.

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**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.:138536

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Dezember 2018

### **10. STAND DER INFORMATION**

12.2024

### **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig