

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tiotropium AL 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 Vertical-Haler-Inhalators abgegebene Dosis beträgt 10 Mikrogramm Tiotropium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 5,204 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.

Opake, grüne Kapsel mit einer Größe von 16 mm x 5,8 mm, die das Inhalationspulver enthält.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Tiotropium AL ist angezeigt als langfristig einzusetzender Bronchodilatator zur Behandlung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosierung von Tiotropium ist eine einmal tägliche Inhalation des Inhalts einer Kapsel mit dem Vertical-Haler zur gleichen Tageszeit. **Sie müssen 2-mal aus derselben Kapsel einatmen.**

Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.
Tiotropium AL sollte nur mit dem Vertical-Haler-Gerät inhaliert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Ältere Patienten können Tiotropium entsprechend der empfohlenen Dosis anwenden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können Tiotropium entsprechend der empfohlenen Dosis anwenden. Für Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion können Tiotropium entsprechend der empfohlenen Dosis anwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

COPD

Es gibt im Anwendungsgebiet laut Abschnitt 4.1 keinen relevanten Nutzen bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

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

Art der Anwendung

Das Arzneimittel ist nur zur Inhalation bestimmt.

Die Kapsel darf nicht geschluckt werden.

Die Kapsel sollte erst unmittelbar vor der Anwendung des Inhalators aus dem Blister genommen werden!

Um die richtige Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollten die Patienten vom Arzt oder anderen Fachkräften des Gesundheitswesens in die korrekte Handhabung des Inhalators eingewiesen werden.

Hinweise zur Handhabung und Anwendung

Der Patient muss darauf hingewiesen werden, die Anweisungen des Arztes zur Anwendung von Tiotropium AL sorgfältig zu befolgen. Der Vertical-Haler wurde speziell für das Inhalieren von Tiotropium AL entwickelt. Dieser darf nicht zur Anwendung von

anderen Arzneimitteln genutzt werden. Der Vertical-Haler kann bis zu 90 Tage eingesetzt werden, um das Arzneimittel anzuwenden.

Siehe Abbildungen

Die Kapseln enthalten nur eine kleine Menge Pulver, so dass die Kapseln nur teilweise gefüllt sind.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung mit einmal täglicher Anwendung darf Tiotropium nicht zur Erstbehandlung akuter Bron-

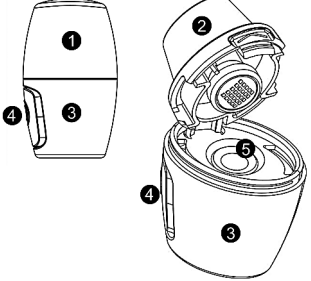
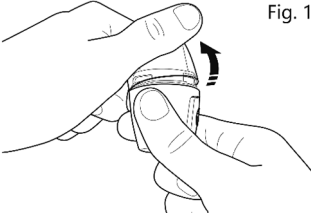
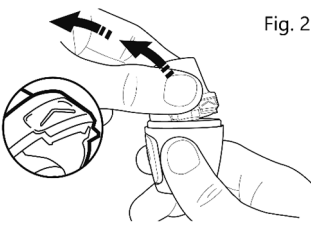
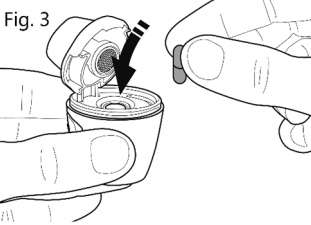
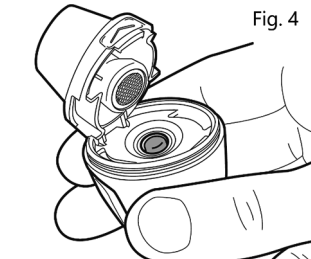
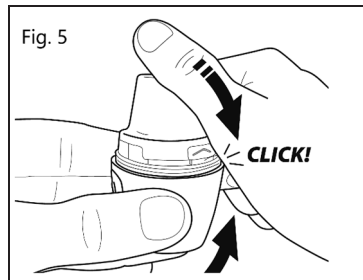
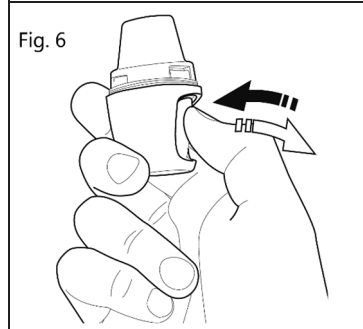
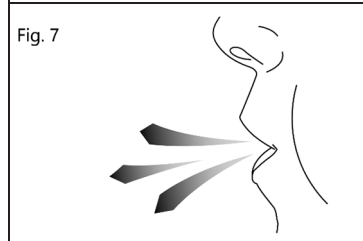
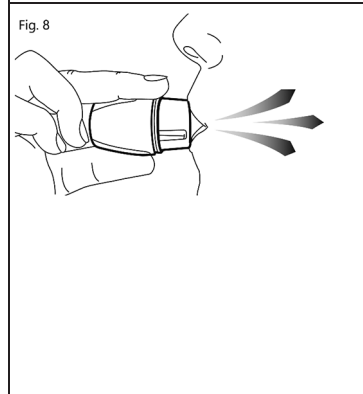
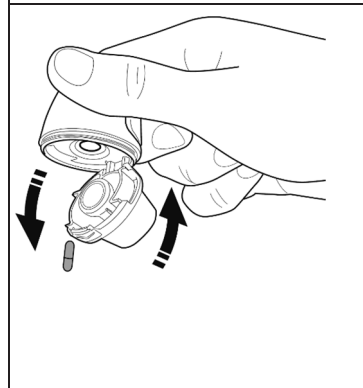
Vertical-Haler – Erklärung der verschiedenen Teile	
	
 Fig. 1	1. Abnehmen der Kappe Halten Sie den Vertical-Haler und entfernen Sie die Kappe nach oben von der Basis, um das Mundstück freizulegen (Abb. 1).
 Fig. 2	2. Öffnen Um den Vertical-Haler zu öffnen, halten Sie ihn an den Seiten der Basis. Drücken Sie mit der Fingerspitze auf den mit „^“ markierten Bereich (wie auf dem vergrößerten Bild gezeigt). Öffnen Sie den Inhalator, indem Sie das Mundstück wie gezeigt nach oben von der Basis wegziehen (Abb. 2).
 Fig. 3	3. Einsetzen der Kapsel Halten Sie den Vertical-Haler geöffnet nach oben. Setzen Sie die Kapselhülle in die Kapselkammer ein (Abb. 3). <u>Bitte beachten Sie:</u> Die Kapsel sollte erst <u>unmittelbar vor</u> der Anwendung des Inhalators aus dem Blister entnommen werden!
 Fig. 4	Vergewissern Sie sich, dass die Kapselhülle richtig eingesetzt ist (Abb. 4).

Fig. 5 	4. Schließen des Fachs Klappen Sie das Mundstück fest gegen die Basis, bis Sie ein „Klicken“ hören (Abb. 5).
Fig. 6 	5. Durchstechen der Kapsel Halten Sie den Vertical-Haler mit dem Mundstück nach oben. Drücken Sie den Knopf einmal ganz fest, bis er vollständig verborgen ist (Abb. 6). Lassen Sie den Knopf wieder los. Dadurch wird die Kapsel durchstochen, sodass Sie das Medikament beim Einatmen inhalieren können. Achtung: Falls Sie Schritt 5 wiederholen müssen, öffnen Sie die Kapselkammer (Abb. 2), um sicherzustellen, dass die Kapselhülle richtig eingesetzt ist (Abb. 4).
Fig. 7 	6. Bereiten Sie die Anwendung vor Halten Sie den Vertical-Haler von Ihrem Mund weg und atmen Sie aus, damit die Luft aus Ihren Lungen entweicht (Abb. 7). Blasen Sie nicht in den Vertical-Haler.
Fig. 8 	7. Einatmen Halten Sie den Kopf aufrecht und halten Sie den nächsten Atemzug an. Schließen Sie Ihre Lippen um das Mundstück. Atmen Sie so langsam und so tief wie möglich ein (Abb. 8). Sie hören ein vibrierendes Geräusch der Kapsel, die in der Kapselkammer rotiert, um das Arzneimittel zu verteilen. Atmen Sie ein, bis Ihre Lungen gefüllt sind; halten Sie dann den Atem so lange wie noch angenehm an und nehmen Sie gleichzeitig den Vertical-Haler aus dem Mund. Setzen Sie die normale Atmung fort. Wiederholen Sie die Schritte 6 und 7 ein weiteres Mal. Sie müssen zweimal aus derselben Kapsel einatmen.
	Achtung: Stellen Sie sicher, dass beim Halten des Inhalators während der Inhalation die Lufteinlassöffnungen an den Seiten des Mundstücks nicht blockiert werden. Dies kann den Luftstrom im Inhalator behindern, wodurch die Bewegung der Kapsel und die Arzneimittelverteilung verringert werden. Drücken Sie das Mundstück während der Inhalation nicht nach unten. Dies kann die Bewegung der Kapsel blockieren.
	Reinigen Sie Ihren Vertical-Haler Klappen Sie nach dem Gebrauch das Mundstück wieder auf. Halten Sie den Inhalator mit der Vorderseite nach unten, und lassen Sie die Kapsel aus der Kapselkammer fallen. Reinigen Sie das Mundstück und die Kapselkammer mit einem sauberen, trockenen Tuch. Alternativ kann eine weiche, saubere Bürste verwendet werden, um restliches Pulver aus der Kapselkammer zu entfernen. Schließen Sie das Mundstück und setzen Sie die Kappe auf. Dadurch bleibt der Trockenpulverinhalator sauber und trocken. Bei Bedarf sollte die Außenseite des Mundstücks mit einem feuchten Tuch gereinigt werden.

chospasmen, d.h. nicht als Notfallmedikament, eingesetzt werden.

Nach der Anwendung von Tiotropium-Pulver zur Inhalation sind Immunreaktionen vom Soforttyp möglich.

Da Tiotropium eine anticholinerge Substanz ist, sollte sie bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Harnblasenhalsverengung nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Inhalative Arzneimittel können zu inhalationsbedingten Bronchospasmen führen.

Tiotropium sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einem Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate; mit instabilen oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen oder Herzrhythmusstörungen, die eine Intervention oder eine Umstellung der medikamentösen Therapie erforderten, innerhalb der letzten 12 Monate; Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (NYHA Grad III oder IV) innerhalb der letzten 12 Monate. Solche Patienten waren von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen, und die genannten Erkrankungen können von der anticholinergen Wirkungsweise betroffen sein.

Da die Plasmakonzentration mit nachlassender Nierenfunktion bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) ansteigt, sollte Tiotropium nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen ein potenzielles Risiko überwiegt. Langzeiterfahrungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten sollten angewiesen werden, darauf zu achten, dass das Pulver zur Inhalation nicht in die Augen gelangt. Sie sind darüber zu informieren, dass dies zum Auftreten oder zur Verschlimmerung eines Engwinkelglaukoms, Augenschmerzen oder einer Missempfindung, vorübergehend verschwommenem Sehen, Augenhalos oder unwirklichem Farbempfinden in Verbindung mit geröteten Augen durch Blutstauungen in der Bindehaut und Hornhautödem führen kann. Wenn zwei oder mehrere dieser Symptome gleichzeitig auftreten, sollte die Anwendung von Tiotropium abgebrochen und unverzüglich ein Augenarzt aufgesucht werden.

Mundtrockenheit, wie sie unter Therapie mit Anticholinergika beobachtet wurde, könnte bei längerer Dauer zum Auftreten von Karies führen.

Tiotropium sollte nicht häufiger als einmal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.9).

Sonstige Bestandteile

Tiotropium AL enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tiotropium AL nicht einnehmen.

Der sonstige Bestandteil Lactose kann geringe Mengen an Milchproteinen enthalten, welche allergische Reaktionen auslösen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl keine gezielten Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln durchgeführt wurden, wurde Tiotropium zusammen mit anderen Arzneimitteln ohne Anzeichen von Arzneimittel-Wechselwirkungen angewendet. Bei diesen Arzneimitteln handelt es sich u.a. um sympathomimetische Bronchodilatoren, Methylxanthine, orale und inhalative Steroide, die üblicherweise bei der Behandlung der COPD angewendet werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tiotropium und anderen Anticholinergika wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Tiotropium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität in klinisch relevanten Dosen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Tiotropium AL während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tiotropium beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Obwohl Studien mit Nagetieren gezeigt haben, dass Tiotropium nur in geringer Menge in die Muttermilch ausgeschieden wird, wird die Anwendung von Tiotropium während der Stillzeit nicht empfohlen. Tiotropium ist eine langwirksame Substanz. Eine Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt oder beendet, oder ob die Behandlung mit Tiotropium fortgesetzt oder beendet wird, sollte unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Behandlung mit Tiotropium für die Stillende getroffen werden.

Fertilität

Für Tiotropium sind keine klinischen Daten zur Fertilität verfügbar. Eine nicht-klinische Studie, die mit Tiotropium durchgeführt wurde, ergab keinen Hinweis auf unerwünschte Effekte auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Untersuchungen über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Auftreten von Schwindel, verschwommenem Sehen oder Kopfschmerzen kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Viele der aufgeführten Nebenwirkungen können auf die anticholinergen Eigenschaften von Tiotropium AL zurückgeführt werden.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unten aufgelisteten Nebenwirkungen basieren auf der groben Anzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (d.h. Ereignissen, die auf Tiotropium zurückgeführt wurden), die in der Tiotropium-Gruppe (9.647 Patienten) aus 28 gepoolten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Behandlungsphasen zwischen vier Wochen und vier Jahren beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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).

Siehe Tabelle

Angaben zu ausgewählten Nebenwirkungen
In kontrollierten klinischen Prüfungen wurden unter den Nebenwirkungen am häufigsten anticholinerge Effekte beobachtet, wie z.B. Mundtrockenheit (bei ca. 4% der Patienten).

In 28 klinischen Studien brachen 18 von 9.647 mit Tiotropium behandelten Patienten (0,2%) die Studie wegen Mundtrockenheit ab.

System-Organ-Klasse/MedDRA-Terminologie	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Überempfindlichkeitsreaktionen (inklusive Reaktionen vom Soforttyp)	Selten
Anaphylaktische Reaktion	Nicht bekannt
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Dehydration	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Schwindel	Gelegentlich
Kopfschmerz	Gelegentlich
Geschmacksstörungen	Gelegentlich
Insomnie	Selten
<i>Augenerkrankungen</i>	
Verschwommenes Sehen	Gelegentlich
Glaukom	Selten
Erhöhter Augeninnendruck	Selten
<i>Herzerkrankungen</i>	
Vorhofflimmern	Gelegentlich
Supraventrikuläre Tachykardie	Selten
Tachykardie	Selten
Palpitationen	Selten
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	
Pharyngitis	Gelegentlich
Dysphonie	Gelegentlich
Husten	Gelegentlich
Bronchospasmus	Selten
Epistaxis	Selten
Laryngitis	Selten
Sinusitis	Selten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Trockener Mund	Häufig
Gastroösophagealer Reflux	Gelegentlich
Obstipation	Gelegentlich
Oropharyngeale Candidose	Gelegentlich
Intestinale Obstruktion, inklusive paralytischem Ileus	Selten
Gingivitis	Selten
Glossitis	Selten
Dysphagie	Selten
Stomatitis	Selten
Übelkeit	Selten
Karies	Nicht bekannt

Fortsetzung auf Seite 4

Tiotropium AL 18 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

ALIUD PHARMA

Fortsetzung Tabelle

System-Organ-Klasse/MedDRA-Terminologie	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Hautausschlag	Gelegentlich
Urtikaria	Selten
Juckreiz	Selten
Angioödem	Selten
Hautinfektion, Hautulkus	Nicht bekannt
Trockene Haut	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelenkschwellung	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Dysurie	Gelegentlich
Harnverhalt	Gelegentlich
Harnwegsinfekte	Selten

Zu schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgrund des anticholinergen Effektes gehören Glaukom, Verstopfung und Darmobstruktion einschließlich paralytischem Ileus, sowie Harnverhalt.

Besondere Patientengruppen

Mit fortgeschrittenem Alter ist eine Zunahme der anticholinergen Effekte möglich.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Lactose-Monohydrat enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In hohen Dosen kann Tiotropium zu anticholinergen Symptomen führen.

Bei gesunden Probanden traten jedoch keine systemischen anticholinergen Nebenwirkungen nach der Inhalation einer Einzeldosis von bis zu 340 Mikrogramm Tiotropium auf. Auch nach Dosierungen von bis zu 170 Mikrogramm Tiotropium über 7 Tage wurden bei gesunden Probanden abgesehen von Mundtrockenheit keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet. In einer Studie mit Mehrfachdosierung mit einer täglichen Höchstdosis von 43 Mikrogramm Tiotropium über 4 Wochen bei COPD-Patienten wurden keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet.

Eine akute Intoxikation nach versehentlicher oraler Einnahme von Tiotropium ist unwahr-

scheinlich, da Tiotropium nur eine geringe orale Bioverfügbarkeit besitzt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Anticholinergika
ATC-Code: R03BB04

Wirkmechanismus

Tiotropium ist ein langwirksamer, spezifischer Muskarinrezeptor-Antagonist, der im medizinischen Sprachgebrauch häufig als Anticholinergikum bezeichnet wird. Durch die Bindung an die Muskarinrezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur hemmt Tiotropium die cholinergen (bronchokonstriktiven) Effekte von Acetylcholin, das aus den parasympathischen Nervenendigungen freigesetzt wird. Es weist eine ähnliche Affinität zu den Muskarinrezeptor-Subtypen M₁ bis M₅ auf. In den Luftwegen wirkt Tiotropium kompetitiv und reversibel antagonistisch an den M₃-Rezeptoren, was zu einer Relaxation führt. Die Wirkung war dosisabhängig und hielt länger als 24 Stunden an. Die lange Wirkungsdauer ist wahrscheinlich auf die sehr langsame Dissoziation von den M₃-Rezeptoren zurückzuführen. Sie zeigen eine signifikant längere Dissoziations-Halbwertszeit als bei Ipratropium. Als N-quartäres Anticholinergikum ist Tiotropium nach inhalativer Applikation topisch (broncho-) selektiv und zeigt eine akzeptable therapeutische Breite, ehe es zu systemischen anticholinergen Wirkungen kommt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei der Bronchodilatation handelt es sich primär um eine lokale Wirkung (in den Atemwegen) und nicht um eine systemische Wirkung. Die Dissoziation vom M₂-Rezeptor ist schneller als die vom M₃-Rezeptor, was sich in *in-vitro*-Studien funktionell als kinetisch kontrollierte Rezeptorselektivität von M₃ gegenüber M₂ zeigte. Die hohe Wirkstärke und langsame Rezeptordissoziation korreliert klinisch mit signifikanter und lang wirkender Bronchodilatation bei Patienten mit COPD.

Kardiale Elektrophysiologie

In einer speziellen QT-Studie mit 53 gesunden Probanden verlängerten über 12 Tage weder Tiotropium 18 Mikrogramm noch 54 Mikrogramm (das 3-Fache der therapeutischen Dosis) die QT-Intervalle im EKG signifikant.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm umfasste vier 1-jährige und zwei 6-monatige randomisierte, doppelblinde Studien an 2.663 Patienten (von denen 1.308 Tiotropium erhielten). Das 1-Jahres-Programm bestand aus zwei Placebo-kontrollierten Studien sowie zwei Studien mit aktiver Kontrolle (Ipratropium). Die beiden 6-Monats-Studien waren sowohl Salmeterol- als auch Placebo-kontrolliert. Untersucht wurden Lungenfunktion und Entwicklung von Dyspnoe, Exazerbationen und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Lungenfunktion

Die einmal tägliche Anwendung von Tiotropium führte innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Dosis zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion (forcierte expiratorische Einsekundenkapazität [FEV₁] und forcierte Vitalkapazität [FVC]), die für die Dauer von 24 Stunden anhielt. Der pharmakodynamische Steady State wurde innerhalb von einer Woche erreicht, wobei die maximale Bronchodilatation im Wesentlichen am dritten Tag beobachtet wurde. Tiotropium verbesserte signifikant den morgendlichen und abendlichen PEFR (Peak Flow Wert) gemäß den täglichen Aufzeichnungen der Patienten. Die bronchodilatorische Wirkung von Tiotropium blieb ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung über die 1-jährige Anwendungsdauer bestehen.

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie an 105 COPD-Patienten zeigte, dass die Bronchodilatation im Vergleich zu Placebo über das 24-stündige Anwendungsintervall beibehalten wurde, unabhängig davon, ob das Arzneimittel morgens oder abends angewendet wurde.

Klinische Studien (bis zu 12 Monaten)

Dyspnoe, Belastungstoleranz

Tiotropium verbesserte signifikant die Dyspnoe (ausgewertet mittels Transition Dyspnoea Index). Diese Verbesserung blieb während des gesamten Behandlungszeitraums bestehen.

Der Einfluss von Verbesserungen der Dyspnoe auf die Belastungstoleranz wurde in zwei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien mit 433 Patienten mit mittlerer bis schwerer COPD untersucht. In diesen Studien verbesserte die 6-wöchige Behandlung mit Tiotropium 18 Mikrogramm signifikant die durch Symptome begrenzte Belastungsausdauer während eines Fahrradergometertests mit 75% der maximalen Arbeitslast um 19,7% (Studie A) und um 28,3% (Studie B), verglichen mit Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 9-monatigen klinischen Studie mit 492 Patienten verbesserte Tiotropium die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten signifikant, wie anhand des Gesamtwertes des St. George's Respiratory

Questionnaire (SGRQ) ermittelt wurde. Der Anteil der Patienten, der eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität aufwies (d.h. >4 Einheiten im Gesamtwert des SGRQ), war in der Tiotropium-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 10,9 Prozentpunkte höher (59,1% in der Tiotropium-Gruppe im Vergleich zu 48,2% in der Kontroll-Gruppe; $p = 0,029$). Der durchschnittliche Unterschied zwischen den Gruppen war 4,19 Einheiten ($p = 0,001$; Konfidenzintervall: 1,69–6,68). Die Verbesserungen in den Subskalen des SGRQ-Scores betrugen 8,19 Einheiten für „Symptome“, 3,91 Einheiten für „Aktivität“ und 3,61 Einheiten für „Auswirkung auf den Alltag“. Die Verbesserungen in allen diesen Subskalen waren statistisch signifikant.

COPD-Exazerbationen

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 1.829 Patienten mit mäßiger bis sehr schwerer COPD reduzierte Tiotropium den Anteil der Patienten mit COPD-Exazerbationen statistisch signifikant (32,2% vs. 27,8%). Weiterhin wurde die Anzahl der Exazerbationen um 19% statistisch signifikant (1,05 vs. 0,85 Exazerbationen pro Patientenjahr) reduziert. Krankenhausweisungen aufgrund von COPD-Exazerbationen erfolgten in der Tiotropiumgruppe bei 7,0% der Patienten und bei 9,5% der Patienten in der Placebogruppe ($p = 0,056$); die Anzahl der Krankenhausweisungen wegen COPD wurde um 30% (0,25 vs. 0,18 Ereignisse pro Patientenjahr) verringert.

In einer 1-jährigen randomisierten, doppelblinden, double-dummy, Parallelgruppen-Studie wurde der Effekt einer Behandlung mit Tiotropium 18 Mikrogramm einmal täglich mit der Gabe von 50 Mikrogramm Salmeterol (HFA-Dosieraerosol) zweimal täglich auf die Inzidenz von mittelschweren und schweren Exazerbationen bei 7.376 COPD-Patienten verglichen, die eine Exazerbationsanamnese im vorangegangenen Jahr hatten.

Siehe Tabelle 1

Im Vergleich zu Salmeterol verlängerte Tiotropium die Zeit bis zur ersten Exazerbation (187 Tage vs. 145 Tage), dies entspricht einer 17%-igen Risikoreduktion (Hazard Ratio: 0,83; 95% Konfidenzintervall (KI): 0,77–0,90; $p < 0,001$). Tiotropium verlängerte auch die Zeit bis zur ersten schweren (krankenhauspflichtigen) Exazerbation (Hazard Ratio: 0,72; 95% KI: 0,61–0,85; $p < 0,001$).

Klinische Langzeitstudien (mehr als 1 Jahr, bis zu 4 Jahren)

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 4-Jahres-Studie mit 5.993 randomisierten Patienten (3.006 mit Placebo und 2.987 mit Tiotropium behandelt) blieb die aus der Behandlung mit Tiotropium resultierende Verbesserung des FEV₁-Wertes gegenüber Placebo über die Studiendauer konstant. In der Tiotropium-Gruppe nahmen anteilig mehr Patienten mindestens 45 Monate lang an der Behandlung teil als in der Placebo-Gruppe (63,8 % vs. 55,4%; $p < 0,001$). Der jährliche Abfall des FEV₁ war unter Placebo und Tiotropium vergleich-

Tabelle 1: Zusammenfassung von Exazerbations-Endpunkten

Endpunkt	Tiotropium 18 Mikrogramm (Vertical-Haler) n = 3.707	Salmeterol 50 Mikrogramm (HFA-Dosier- aerosol) n = 3.669	Ratio (95 % Konfi- denzintervall)	p-Wert
Zeit (Tage) bis zur ersten Exazerbation ¹	187	145	0,83 (0,77–0,90)	<0,001
Zeit bis zur ersten schweren (krankenhauspflichtigen) Exazerbation 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 (krankenhauspflichtigen) Exazerbation, n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66–0,89)	<0,001

¹ Zeit (Tage) bezieht sich auf das 1. Quartil der Patienten. Die „Time to Event“-Analyse wurde mittels des Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Zentrum (gepoolt) und Behandlung als Kovariablen durchgeführt; Ratio bezieht sich auf das Hazard Ratio.

² Die „Time to Event“-Analyse wurde mittels des Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Zentrum (gepoolt) und Behandlung als Kovariablen durchgeführt; Ratio bezieht sich auf das Hazard Ratio. Die Zeit (Tage) für das 1. Quartil der Patienten kann nicht berechnet werden, weil der Anteil an Patienten mit schwerer Exazerbation zu gering ist.

³ Der Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Ereignis“ wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach gepooltem Zentrum, analysiert; Ratio bezieht sich auf das Risk Ratio.

bar. Während der Behandlung mit Tiotropium verminderte sich das Sterberisiko um 16%. Todesfälle traten mit einer Inzidenzrate von 4,79 pro 100 Patientenjahre in der Placebo-Gruppe und 4,10 pro 100 Patientenjahre in der Tiotropium-Gruppe auf (Hazard Ratio Tiotropium/Placebo = 0,84; 95% KI: 0,73–0,97). Die Behandlung mit Tiotropium verringerte das Risiko eines respiratorischen Versagens (ermittelt aus den unerwünschten Ereignissen) um 19% (2,09 gegenüber 1,68 Fällen pro 100 Patientenjahren, relatives Risiko Tiotropium/Placebo: 0,81; 95% KI: 0,65–0,999).

Aktiv-kontrollierte Tiotropium-Studie

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

Die Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation war unter Tiotropium-Inhalationspulver und unter Tiotropium-Soft-Nebel-Inhalator numerisch vergleichbar (Hazard Ratio Tiotropium-Inhalationspulver/Tiotropium-Soft-Nebel-Inhalator: 1,02; 95% KI: 0,97–1,08). Die mediane Anzahl der Tage bis zur ersten COPD-Exazerbation betrug bei Tiotropium-Inhalationspulver 719 Tage und bei Tiotropium-Soft-Nebel-Inhalator 756 Tage.

Die bronchodilatatorische Wirkung von Tiotropium-Inhalationspulver hielt über 120 Wochen an, vergleichbar zum Tiotropium-Soft-Nebel-Inhalator. Der mittlere Unterschied im FEV₁-Tiefstwert von Tiotropium-Inhalationspulver versus Tiotropium-Soft-Nebel-Inhala-

tor betrug 0,010 l (95% KI: -0,018 bis +0,038 l).

In der Post-Marketing-Studie TIOSPIR zum Vergleich von Tiotropium-Soft-Nebel-Inhalator und Tiotropium-Inhalationspulver war die Gesamtmortalität, einschließlich Nachverfolgung des Vitalstatus, unter Tiotropium-Inhalationspulver und unter Tiotropium-Soft-Nebel-Inhalator vergleichbar (Hazard Ratio Tiotropium-Inhalationspulver/Tiotropium-Soft-Nebel-Inhalator: 1,04; 95% KI: 0,91–1,19).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

Tiotropium ist eine nicht-chirale quartäre Ammonium-Verbindung und in Wasser nur schwer löslich. Tiotropium wird als Pulverinhalation angewendet. Im Allgemeinen wird bei der inhalativen Anwendung der Großteil der abgegebenen Dosis im Verdauungstrakt deponiert und nur in geringerem Maße im Zielorgan Lunge. Ein Großteil der unten beschriebenen pharmakokinetischen Ergebnisse wurde mit Dosen erzielt, die über der empfohlenen therapeutischen Dosis liegen.

Allgemeine Charakteristika des Wirkstoffs nach Anwendung des Arzneimittels

Resorption

Die nach Pulverinhalation bei jungen gesunden Probanden gemessene absolute Bioverfügbarkeit von 19,5% weist auf eine hohe Bioverfügbarkeit des in die Lunge gelangten Anteils hin. Orale Tiotropium-Lösungen weisen eine Bioverfügbarkeit von 2–3% auf. Die maximale Tiotropium-Plasmakonzentra-

Tiotropium AL 18 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

ALIUD PHARMA

tion wurde 5–7 Minuten nach Inhalation beobachtet.

Im Steady State betrug der Spitzen-Plasmaspiegel von Tiotropium bei COPD-Patienten 12,9 pg/ml und fiel einem Multikompartiment-Modell folgend schnell ab. Die tiefste Plasmakonzentration im Steady State betrug 1,71 pg/ml. Die systemische Exposition nach Inhalation von Tiotropium-Inhalationspulver war ähnlich wie bei der Inhalation von Tiotropium über den Soft-Nebel-Inhalator.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Tiotropium beträgt 72%, das Verteilungsvolumen 32 l/kg. Örtliche Konzentrationen in der Lunge sind nicht bekannt, jedoch lässt die Anwendungsart wesentlich höhere Werte in der Lunge erwarten. Untersuchungen an Ratten zeigten, dass Tiotropium die Blut-Hirn-Schranke nicht in einem bedeutenden Maße passiert.

Biotransformation

Das Ausmaß der Metabolisierung ist gering. Dies zeigt sich in der Tatsache, dass 74% einer intravenösen Dosis bei jungen gesunden Probanden unverändert renal ausgeschieden wird. Der Ester Tiotropium wird nicht-enzymatisch zu Alkohol (N-Methylscopin) und Säureverbindung (Dithienylglycol-säure) gespalten, die beide an den Muskarinrezeptoren inaktiv sind. *In-vitro*-Untersuchungen an humanen Lebermikrosomen und humanen Hepatozyten weisen darauf hin, dass ein weiterer Teil des Arzneimittels (<20% der Dosis nach intravenöser Anwendung) durch Cytochrom-P450 (CYP)-abhängige Oxidation und anschließende Glutathion-Konjugation zu einer Reihe von Phase-II-Metaboliten metabolisiert wird.

In-vitro-Untersuchungen an Lebermikrosomen zeigen, dass sich der enzymatische Abbauweg durch die CYP 2D6 (und 3A4)-Inhibitoren Chinidin, Ketoconazol und Gestoden hemmen lässt. Somit sind CYP 2D6 und 3A4 an einem Metabolisierungsweg beteiligt, der für die Eliminierung eines geringeren Teils der Dosis verantwortlich ist. Tiotropium hemmt auch in übertherapeutischen Dosen CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A in humanen Lebermikrosomen nicht.

Elimination

Bei COPD-Patienten liegt die effektive Halbwertszeit von Tiotropium zwischen 27 und 45 Stunden. Die Gesamt-Clearance betrug nach intravenöser Anwendung bei jungen gesunden Probanden 880 ml/min. Nach intravenöser Anwendung wird Tiotropium hauptsächlich unverändert mit dem Urin ausgeschieden (74%). Nach Pulverinhalation bis zum Steady State liegt die Urinausscheidung bei COPD-Patienten in 24 Stunden bei 7% (1,3 µg) der unveränderten Substanz, der Rest besteht hauptsächlich aus nicht resorbierter Substanz im Darm und wird fäkal ausgeschieden. Die Nieren-Clearance von Tiotropium liegt über der Creatinin-Clearance, was auf eine Ausscheidung in den Urin hinweist. Nach chronischer einmal täglicher Anwendung bei COPD-Patienten wurde der pharmakokinetische Steady State spätestens nach 7 Tagen erreicht, ohne dass es danach zur Akkumulation kam.

Linearität/Nicht-Linearität

Unabhängig von der Darreichungsform zeigt Tiotropium im therapeutischen Bereich eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Wie für alle überwiegend renal ausgeschiedenen Arzneimittel zu erwarten, ging ein fortschreitendes Alter mit einer Abnahme der renalen Tiotropium-Clearance (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 Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance 50–80 ml/min) zu leicht erhöhten $AUC_{0-6, ss}$ -Werten (1,8–30% höher) und ähnlichen $C_{max, ss}$ -Werten, verglichen mit COPD-Patienten mit normaler Nierenfunktion (Creatinin-Clearance >80 ml/min). Bei COPD-Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <50 ml/min) verdoppelte sich die Gesamtexposition nach intravenöser Applikation von Tiotropium (82% höhere AUC_{0-4h} und 52% höhere C_{max}), verglichen mit COPD-Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dies wurde durch die Plasmakonzentrationen nach Pulverinhalation bestätigt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Ein relevanter Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tiotropium im Fall einer Leberfunktionsstörung ist nicht zu erwarten. Tiotropium wird hauptsächlich renal ausgeschieden (74% bei jungen gesunden Probanden) und durch eine einfache nichtenzymatische Esterspaltung zu pharmakologisch inaktiven Produkten abgebaut.

Japanische COPD-Patienten: In einem Studienquervergleich war die mittlere Spitzen-Plasmakonzentration von Tiotropium, 10 Minuten nach Inhalation, im Steady State bei japanischen COPD-Patienten 20–70% höher als bei COPD-Patienten kaukasischer Herkunft. Es gab jedoch keine Anzeichen für eine höhere Mortalität oder ein höheres kardiales Risiko bei japanischen Patienten, verglichen mit Patienten kaukasischer Herkunft. Für andere ethnische Gruppen sind die pharmakokinetischen Daten unzureichend.

Kinder und Jugendliche: Siehe Abschnitt 4.2.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es gibt keinen direkten Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zahlreiche, in konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Anwendung und zur Reproduktionstoxizität beobachtete Wirkungen lassen sich durch die anticholinergen Eigenschaften von Tiotropium erklären. Bei Tieren wurden typischerweise reduzierte Futteraufnahme, gehemmte Gewichtszunahme, trockener Mund und Nase, verminderte Tränen-

und Speichelsekretion, Mydriasis und Zunahme der Herzfrequenz beobachtet. Weitere relevante Wirkungen, die in Studien zur Toxizität bei wiederholter Anwendung beobachtet wurden, waren: leichte Reizung der Atemwege bei Ratten und Mäusen, die sich in Rhinitis und Epitheländerungen der Nasenhöhle und des Kehlkopfes zeigte, sowie Prostatitis mit proteinreichen Ablagerungen und Lithiasis in der Blase bei Ratten.

Schädigungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung konnten nur für maternal toxische Dosisbereiche nachgewiesen werden. Tiotropium zeigte bei Ratten oder Kaninchen keine teratogenen Wirkungen. In einer Studie zur allgemeinen Reproduktion und Fertilität an Ratten ergaben sich bei keiner Dosierung Hinweise auf unerwünschte Effekte auf die Fertilität oder das Paarungsverhalten, weder bei den behandelten Elterntieren noch bei ihren Nachkommen.

Die respiratorischen (Reizungen) und urogenitalen (Prostatitis) Veränderungen sowie die Reproduktionstoxizität wurden nach lokalen oder systemischen Expositionen beobachtet, die mehr als das 5-Fache der therapeutischen Exposition beim Menschen betrugen. Untersuchungen zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Inhalt der Kapsel:

Lactose-Monohydrat (was geringe Mengen an Milchprotein enthalten kann)

Kapselhülle:

Gelatine (E 441)
Gereinigtes Wasser
Macrogol 4000 (E 1521)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Brillantblau FCF (E 133)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Entsorgen Sie den Inhalator 90 Tage nach dem ersten Gebrauch.

Die Kapsel sollte direkt nach dem Öffnen des Blisters verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Zu den Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Heißversiegelter Aluminium-/Aluminium-Durchdrückblisters mit 5 oder 10 Hartkapseln.

Das Vertical-Haler-Gerät ist ein Pulverinhalator zur Inhalation von Einzeldosen, der aus Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) Kunststoff und Edelstahl besteht.

Materialien, die zum Zeitpunkt der Inhalation direkt mit dem Produkt in Berührung kom-

men, sind: Edelstahl 304 (Nadeln, die die Kapsel durchstechen), Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS; bildet das Mundstück, durch das der Wirkstoff fließt, und die Kapselkammer).

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

Packungsgrößen:

- Faltschachtel mit Vertical-Haler-Gerät und 10 Hartkapseln
- Faltschachtel mit Vertical-Haler-Gerät und 15 Hartkapseln
- Faltschachtel mit Vertical-Haler-Gerät und 30 Hartkapseln
- Faltschachtel mit Vertical-Haler-Gerät und 60 Hartkapseln
- Faltschachtel mit Vertical-Haler-Gerät und 90 Hartkapseln
- Krankenhauspackung: Faltschachtel mit Vertical-Haler-Gerät und 5 x 30 Hartkapseln (Bündelpackung)
- Faltschachtel mit zwei Vertical-Haler-Geräten und 60 Hartkapseln
- Faltschachtel mit drei Vertical-Haler-Geräten und 90 Hartkapseln
- Krankenhauspackung: Faltschachtel mit 5 x 60 Hartkapseln (Bündelpackung)
- Faltschachtel mit 30 Hartkapseln
- Faltschachtel mit 60 Hartkapseln
- Faltschachtel mit 90 Hartkapseln

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

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

7007643.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

25. Juni 2024

10. Stand der Information

Juli 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin