

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tiotropium AAA-Pharma 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 RS01 Inhalators abgegebene Dosis beträgt 10 Mikrogramm Tiotropium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 12,48 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.

Transparente Hartkapseln, gefüllt mit Pulver zur Inhalation.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tiotropium ist indiziert als bronchienerweiternde Erhaltungstherapie zur Linderung der Symptome von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Arzneimittel ist nur zur Inhalation bestimmt.

Die empfohlene Dosis von Tiotropiumbromid ist:

1 x täglich den Inhalt von 1 Kapsel mit dem RS01 Inhalator zur jeweils gleichen Tageszeit inhalieren.

Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.

Tiotropiumbromid Kapseln sind nur zur Inhalation vorgesehen, nicht zum Einnehmen.

Tiotropiumbromid Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

Tiotropiumbromid Kapseln dürfen nur mit dem RS01 Inhalator inhaliert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten können Tiotropiumbromid in der empfohlenen Dosis anwenden.

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

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

Kinder und Jugendliche

COPD

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

Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

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

Art der Anwendung

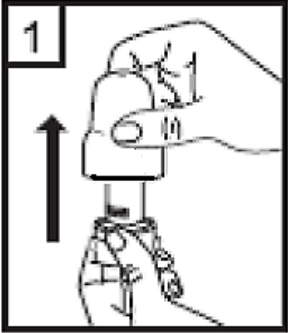
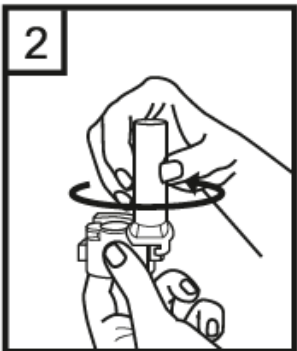
Um die richtige Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollten die Patienten vom Arzt oder anderen Fachkräften des Gesundheitswesens in die korrekte Handhabung des RS01 Inhalators eingewiesen werden.

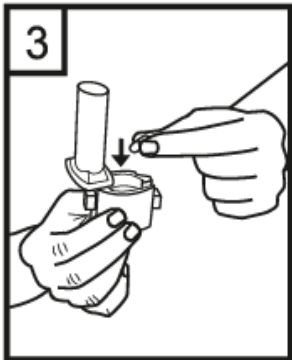
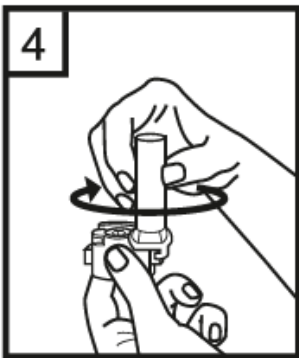
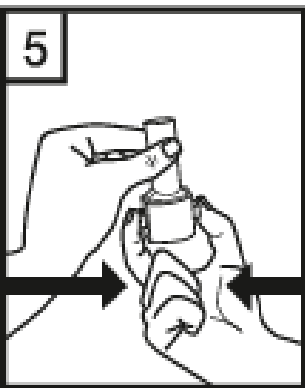
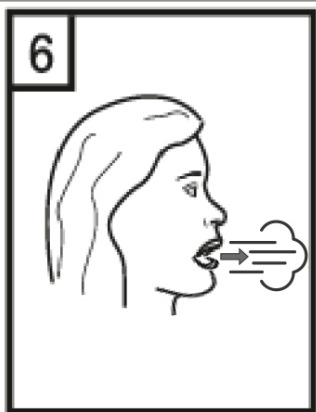
Hinweise zur Handhabung und Anwendung

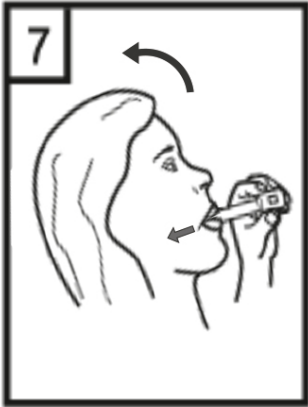
Denken Sie daran, die Anweisungen Ihres Arztes zur Anwendung von Tiotropium AAA-Pharma sorgfältig zu befolgen. Der RS01 Inhalator wurde speziell für Tiotropium AAA-Pharma entwickelt. Sie dürfen ihn nicht zur Inhalation anderer Arzneimittel verwenden. Sie können Ihren RS01 Inhalator verwenden, bis Sie das in der Faltschachtel enthaltene Arzneimittel aufgebraucht haben.

Gebrauchsanweisung

Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes. Wenden Sie nicht mehr als die empfohlene Dosis an.

	1-Entfernen Sie die Kappe vom Mundstück.
	2-Halten Sie den unteren Teil des Inhalators fest und drehen Sie das Mundstück in Pfeilrichtung, wie auf dem Inhalator angegeben, um es zu öffnen.
	3-Stellen Sie sicher, dass Ihre Finger ganz trocken sind. Entnehmen Sie eine Kapsel aus der Verpackung und legen Sie sie waagerecht in die Kapselkammer im unteren Teil des Inhalators. Es ist wichtig, dass Sie die Kapsel erst kurz vor der Anwendung aus der Verpackung nehmen. WICHTIG: Legen Sie die Kapsel nicht in das Mundstück!

	
	4-Schließen Sie ihn, indem Sie das Mundstück so lange zurückdrehen, bis Sie ein „Klick“ hören.
	5-So wird das Pulver aus der Kapsel freigesetzt: • Halten Sie den Inhalator aufrecht, so dass das Mundstück nach oben zeigt. • Stechen Sie die Kapsel an, indem Sie die Druckknöpfe an beiden Seiten gleichzeitig und nur einmal drücken. WICHTIG: Die Kapsel kann bei diesem Vorgang zerfallen, und es können kleine Teile der Kapsel dadurch während der Inhalation in Ihren Mund oder Rachen gelangen. Dies ist jedoch völlig unbedenklich, da die Kapsel essbar ist.
	6-Atmen Sie vollständig aus. WICHTIG: Vermeiden Sie es bitte, zu irgendeinem Zeitpunkt in das Mundstück zu atmen.
	7- So inhalieren Sie das Pulver in Ihre Atemwege:

	• Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und neigen Sie den Kopf leicht nach hinten. • Umschließen Sie das Mundstück fest mit Ihren Lippen. • Atmen Sie durch den RS01 Inhalator ein, indem Sie einen langen, langsamen und möglichst tiefen Atemzug nehmen. • Halten Sie den Atem so lange wie möglich an und nehmen Sie dann den RS01 Inhalator aus dem Mund. Atmen Sie durch Ihre Nase aus. WICHTIG: Im Bereich oberhalb der Kapselkammer sollte ein surrendes Geräusch zu hören sein. Falls Sie das Geräusch nicht hören, öffnen Sie die Kapselkammer und prüfen Sie, ob die Kapsel festsitzt. Wiederholen Sie dann die Schritte 6 und 7. Drücken Sie NICHT erneut auf die Druckknöpfe, um zu versuchen, die Kapsel zu lösen.
8-Öffnen Sie die Kapselkammer und prüfen Sie, ob noch ein Rest Pulver vorhanden ist. Wenn ja, wiederholen Sie die Schritte 6, 7 und 8.	
9-Entfernen Sie nach der Anwendung die leere Kapsel und entsorgen Sie sie.	
10-Wischen Sie das Mundstück und die Kapselkammer mit einem TROCKENEN, sauberen Tuch ab, um eventuelle Staubrestände zu beseitigen. Zu diesem Zweck kann auch eine saubere, weiche Bürste verwendet werden. Verwenden Sie KEIN Wasser zum Reinigen des Inhalators. Verschließen Sie anschließend zuerst das Mundstück und setzen Sie dann die Kappe wieder auf.	

Spülen Sie nach der Anwendung Ihres RS01 Inhalators immer den Mund aus, gurgeln Sie mit Wasser und spucken Sie die Überreste aus. Dies kann dazu beitragen, dass sich keine Pilzinfektionen (Moniliasis) in Ihrem Mund entwickeln.

Reinigen:

Wischen Sie das Mundstück und die Kapselkammer mit einem trockenen, sauberen Tuch ab, um eventuelle Staubrestände zu beseitigen. Zu diesem Zweck kann auch eine saubere, weiche Bürste verwendet werden.

Verwenden Sie kein Wasser zur Reinigung des Inhalators.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen 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 sollte Tiotropiumbromid nicht zur Erstbehandlung akuter Bronchospasmen, d. h. nicht als Notfallmedikament, eingesetzt werden.

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

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

Inhalative Arzneimitteln 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 Tiotropiumbromid 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 Missempfinden, 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 Tiotropiumbromid 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.

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

Tiotropium AAA-Pharma Kapseln enthalten 12,48 mg Lactose-Monohydrat. Diese Menge verursacht normalerweise keine Probleme bei Patienten mit Lactose-Intoleranz. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Lactose-Monohydrat 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 Tiotropiumbromid 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 Tiotropiumbromid 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). Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Tiotropium AAA-Pharma während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unten aufgelisteten Nebenwirkungen basieren auf der Anzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den Tiotropium-Gruppen (9.647 Patienten) von 28 gepoolten, Placebokontrollierten klinischen Studien mit Behandlungsphasen zwischen vier Wochen und vier Jahren.

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)

System-Organ-Klasse / MedDRA-Terminologie	Häufigkeit
<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
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes; Störungen des Immunsystems</i>	
Hautausschlag	Gelegentlich
Urtikaria	Selten
Juckreiz	Selten
Überempfindlichkeitsreaktionen (inklusive Reaktionen vom Soforttyp)	Selten
Angioödem	Selten
Anaphylaktische Reaktion	Nicht bekannt
Hautinfektion, Hautulkus	Nicht bekannt
Trockene Haut	Nicht bekannt
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	
Gelenkschwellung	Nicht bekannt

<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Dysurie	Gelegentlich
Harnverhalt	Gelegentlich
Harnwegsinfekte	Selten

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.

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 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
Webseite: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In hohen Dosen kann Tiotropiumbromid zu anticholinergen Symptomen führen.

Bei gesunden Probanden traten jedoch keine systemischen anticholinergen Nebenwirkungen nach der Inhalation einer Einzeldosis von bis zu 340 Mikrogramm Tiotropiumbromid auf. Auch nach Dosierungen von bis zu 170 Mikrogramm Tiotropiumbromid 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 Tiotropiumbromid über 4 Wochen bei COPD-Patienten wurden keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet.

Akute Intoxikation nach versehentlicher oraler Einnahme von Tiotropiumbromid ist unwahrscheinlich, da Tiotropiumbromid 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

Tiotropiumbromid 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 Tiotropiumbromid 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 Tiotropiumbromid 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 Tiotropiumbromid 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 Tiotropiumbromid erhielten). Das 1-Jahres-Programm bestand aus zwei Placebo-kontrollierten Studien sowie zwei Studien mit aktiver Kontrolle (Ipratropiumbromid). 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 Tiotropiumbromid führte innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Dosis zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion (forcierte expiratorische Einsekundenkapazität [FEV₁] und forcierte Vitalkapazität [FVC]), die 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. Tiotropiumbromid verbesserte signifikant den morgendlichen und abendlichen PEFr (Peak Flow Wert) gemäß den täglichen Aufzeichnungen der Patienten. Die bronchodilatorische Wirkung von Tiotropiumbromid 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

Tiotropiumbromid 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 Tiotropiumbromid signifikant die durch Symptome begrenzte Belastungsausdauer während eines Fahrrad-Ergometertests 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 Kontroll-Gruppe 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 Tiotropiumbromid 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. Krankenhauseinweisungen 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 Krankenhauseinweisungen 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 18 Mikrogramm Tiotropium 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.

Tabelle 1: Zusammenfassung von Exazerbations-Endpunkten

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

[†] 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.

[§] 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.

* 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.

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 vergleichbar. 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 Tiotropiumbromid Pulverinhalator und Tiotropiumbromid Sprühvernebler wurde eine große randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Langzeitstudie mit einer Beobachtungsdauer bis zu 3 Jahren durchgeführt. 5.694 Patienten erhielten Tiotropiumbromid Pulverinhalator, 5.711 Patienten erhielten Tiotropiumbromid Sprühvernebler. 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 Tiotropiumbromid Pulverinhalator und unter Tiotropiumbromid Sprühvernebler numerisch vergleichbar (Hazard Ratio Tiotropiumbromid Pulverinhalator / Tiotropiumbromid Sprühvernebler: 1,02; 95 % KI: 0,97-1,08). Die mediane Anzahl der Tage bis zur ersten COPD-Exazerbation betrug bei Tiotropiumbromid Pulverinhalator 719 Tage und bei Tiotropiumbromid Sprühvernebler 756 Tage.

Die bronchodilatatorische Wirkung von Tiotropiumbromid Pulverinhalator hielt über 120 Wochen an, vergleichbar zum Tiotropiumbromid Sprühvernebler. Der mittlere Unterschied im FEV₁-Tiefstwert von Tiotropiumbromid Pulverinhalator versus Tiotropiumbromid Sprühvernebler betrug 0,010 l (95 % KI: -0,018 bis +0,038 l).

In der Post-Marketing-Studie zum Vergleich von Tiotropiumbromid Sprühvernebler und Tiotropiumbromid Pulverinhalator war die Gesamtmortalität, einschließlich Nachverfolgung des Vitalstatus, unter Tiotropiumbromid Pulverinhalator und unter Tiotropiumbromid Sprühvernebler vergleichbar (Hazard Ratio Tiotropiumbromid Pulverinhalator / Tiotropiumbromid Sprühvernebler: 1,04; 95 % KI: 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 bei COPD und Zystischer Fibrose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tiotropiumbromid ist eine nicht-chirale quartäre Ammonium-Verbindung und in Wasser nur schwer löslich. Tiotropiumbromid 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.

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-Plasmakonzentration 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 Tiotropium-Inhalation mit dem Pulverinhalator oder mit dem Sprühvernebler ist vergleichbar.

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 Tiotropiumbromid 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 Tiotropiumbromid wird nicht-enzymatisch zu Alkohol (N-Methylscopin) und Säureverbindung (Dithienylglycolsäure) gespalten, die beide an den Muskarinrezeptoren inaktiv sind. *In-vitro*-Untersuchungen an humanen Leber-Mikrosomen 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. Tiotropiumbromid 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 Nierenclearance 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.

Charakteristika bei Patienten

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 nicht enzymatische Ester-Spaltung 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 Tiotropiumbromid 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. Tiotropiumbromid 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 betrug. Untersuchungen zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (kann geringe Mengen an Milchproteinen enthalten).
Kapselhülle: besteht zu 100% aus Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen der Flasche innerhalb der nächsten 30 Tage aufbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht einfrieren.

HDPE Flasche sofort nach Entnahme einer Kapsel wieder verschließen.

Die Lebensspanne des RS01 Inhalators beträgt 90 Tage. Dieser muss nach 90 Tagen in Gebrauch ersetzt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE Flasche mit PP/HDPE/LDPE Schraubverschluss, der Silica-Gel als Trockenmittel enthält. Der RS01 Inhalator besteht aus Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS), rostfreiem Stahl AISI 302 und Methylmethacrylat-Acrylnitril-Butadien-Styrol (MABS).

Der RS01 Inhalator ist ein Inhalationsgerät für Einzeldosen, hergestellt aus Plastikmaterialien und Edelstahl. Er besteht aus einem Körper, einer farbigen Kappe und farbigen Druckknöpfen.

Packungsgrößen und beigelegtes Zubehör:

- Faltschachtel enthält eine Flasche mit 30 Kapseln
- Faltschachtel enthält 60 Kapseln (zwei Flaschen zu je 30 Kapseln)
- Faltschachtel enthält 90 Kapseln (drei Flaschen zu je 30 Kapseln)

Der RS01 Inhalator ist jeder Faltschachtel beigelegt.

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

AAA-Pharma GmbH
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7013413.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Januar 2025

10. STAND DER INFORMATION

01.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig