

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tiotropium Glenmark 18 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 18 Mikrogramm Tiotropium (als Tiotropiumbromid).

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Kapsel enthält 5,478 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.

Farblose, durchsichtige Hartkapsel der Größe 3 mit dem Aufdruck „T10“ in schwarzer Drucktinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tiotropium Glenmark ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist: 1 x täglich den Inhalt von 1 Kapsel mit dem Pulverinhalator zur jeweils gleichen Tageszeit inhalieren.

Die empfohlene Dosis soll nicht überschritten werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Ältere Patienten können Tiotropiumbromid in der empfohlenen Dosis anwenden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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 Glenmark bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

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

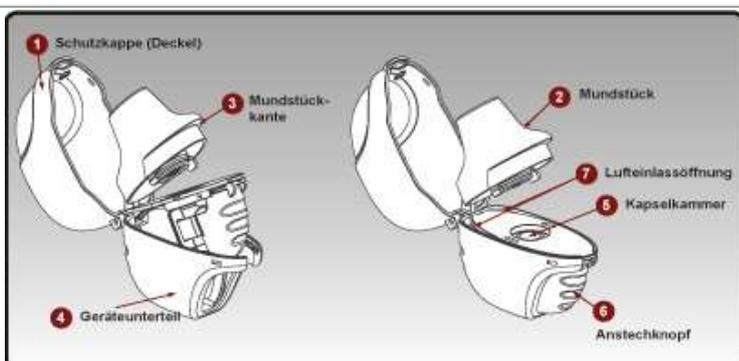
Art der Anwendung

Die Kapseln sind nur zur Inhalation vorgesehen. Die Kapseln dürfen nicht geschluckt 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.

Der Pulverinhalator wurde speziell für Tiotropium Glenmark entwickelt. Patienten dürfen ihn nicht zur Anwendung anderer Arzneimittel verwenden.

Gebrauchsanweisung

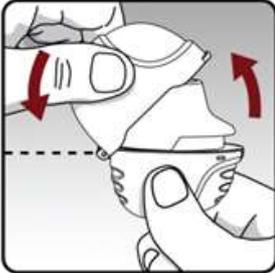


Der Pulverinhalator besteht aus:

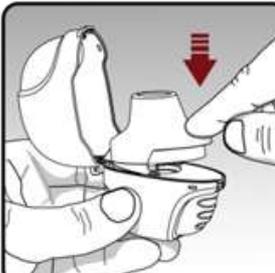
- 1 Schutzkappe (Deckel)
- 2 Mundstück
- 3 Mundstückkante
- 4 Geräteunterteil
- 5 Kapselkammer
- 6 Ansteckknopf
- 7 Lufteinlassöffnung

Die Anwendung der vollständigen Tagesdosis des Arzneimittels erfordert 4 Hauptschritte

Schritt 1. Öffnen des Pulverinhalators:

	<p>Nachdem Sie den Pulverinhalator aus dem Beutel genommen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Schutzkappe (Deckel) sollte durch Anheben des vorderen Grats geöffnet werden. Die Schutzkappe (Deckel) sollte vom Geräteunterteil weg nach oben gezogen werden, um das Mundstück freizulegen.
	<ul style="list-style-type: none"> Das Mundstück sollte geöffnet werden, indem Sie das Mundstück an der Kante nach oben und vom Geräteunterteil wegziehen, so dass die Kapselkammer sichtbar wird.

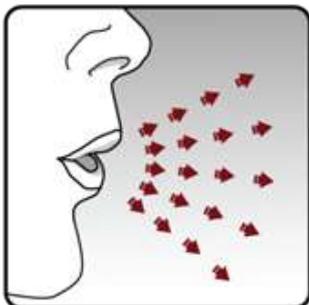
Schritt 2. Einsetzen der Kapsel in den Pulverinhalator

	<p>Eine Kapsel sollte der Blisterpackung entnommen werden (unmittelbar vor der Anwendung, siehe Handhabung der Blisterpackung) und sollte in die Kapselkammer des Pulverinhalators eingelegt werden.</p>
	<p>Das Mundstück sollte fest gegen das hellgraue Geräteunterteil zugeklappt werden, bis ein Klick zu hören ist. Die Schutzkappe sollte dabei aufgeklappt bleiben.</p>

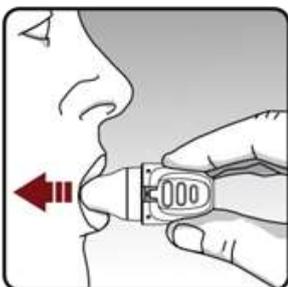
Schritt 3. Anstechen der Kapsel:

	<ul style="list-style-type: none"> Der Pulverinhalator sollte mit dem Mundstück nach oben gehalten werden. Der Anstechknopf sollte nur einmal bis zum Anschlag eingedrückt werden und danach wieder losgelassen werden. Die Kapsel wird damit angestochen und das Arzneimittel ist für die Inhalation verfügbar. Der Anstechknopf sollte nicht mehr als einmal gedrückt werden. Der Pulverinhalator sollte nicht geschüttelt werden.
---	--

Schritt 4. Einnahme der vollständigen Tagesdosis (2 Inhalationen aus derselben Kapsel):



Der Patient sollte zunächst in einem Atemzug tief ausatmen und die Lungen von jeglicher Luft entleert werden.
Wichtig: Er sollte nicht in das Mundstück des Pulverinhalators hinein ausatmen.



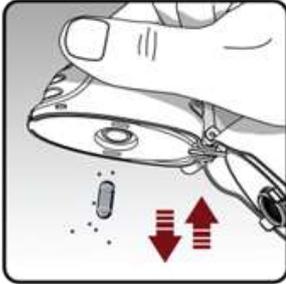
Beim nächsten Atemzug sollte das Arzneimittel eingenommen werden:

- Der Kopf sollte aufrecht gehalten werden, während geradeaus geschaut wird.
- Der Pulverinhalator sollte horizontal an den Mund geführt werden. Dabei sollten die Lufteinlassöffnungen nicht blockiert werden.
- Das Mundstück sollte fest mit den Lippen umschlossen werden.
- Der Patient sollte langsam und tief einatmen bis die Lungen gefüllt sind. Die Vibration (das Rasseln) der Kapsel sollte gehört und/oder gefühlt werden.
- Der Atem sollte für einige Sekunden angehalten werden und der Pulverinhalator dabei abgesetzt werden.
- Der Patient sollte nun normal weiteratmen. Schritt 4 sollte einmal wiederholt werden, um die Kapsel vollständig zu entleeren.

Wichtig: Der Anstechknopf sollte nicht erneut gedrückt werden.

Denken Sie daran: Um jeden Tag die vollständige Arzneimitteldosis zu erhalten, muss der Patient zweimal aus derselben Kapsel inhalieren. Der Patient sollte jedes Mal vollständig ausatmen, bevor aus dem Pulverinhalator inhaliert wird.

Pflege und Aufbewahrung des Pulverinhalators:



Nach Anwendung der täglichen Dosis sollte das Mundstück geöffnet und die gebrauchte Kapsel aus dem Inhalator in einen Abfallbehälter fallen gelassen werden.

- Alle Kapselstücke oder Pulverrückstände sollten entfernt werden, indem der Pulverinhalator auf den Kopf gestellt und vorsichtig, aber fest darauf geklopft wird. Zur Aufbewahrung des Pulverinhalators werden Mundstück und Schutzkappe wieder verschlossen.

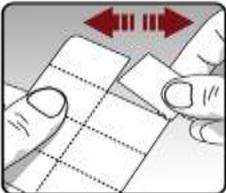
Der Pulverinhalator sollte bei Raumtemperatur (nicht über 30°C) aufbewahrt werden.

Der Pulverinhalator sollte einmal pro Monat gereinigt werden. Der Trockenvorgang des Pulverinhalators nach der Reinigung dauert 24 Stunden.

- Es sollten **keine** Reinigungs- oder Waschmittel verwendet werden.
- Der Pulverinhalator sollte **nicht** in die Spülmaschine zur Reinigung gegeben werden.

Reinigungsschritte:

- Die Schutzkappe und das Mundstück sollten nacheinander aufgeklappt werden.
- Das Geräteunterteil sollte durch Hochdrücken des Anstechknopfes geöffnet werden.
- In der Kapselkammer sollte nach Kapselstücken oder Pulverrückständen gesucht werden. Wenn vorhanden, sollten diese herausgeklopft werden.
- Der Pulverinhalator sollte mit warmem Wasser gespült werden und der Anstechknopf einige Male gedrückt werden, damit sich die Kapselkammer und Anstechnadel unter fließendem Wasser befinden. Es sollte überprüft werden, ob alle Pulverrückstände oder Bruchstücke von Kapseln entfernt wurden.
- Der Pulverinhalator sollte sorgfältig getrocknet werden, indem das restliche Wasser auf ein Papierhandtuch geschüttet wird. Anschließend sollte er an der Luft trocknen mit geöffneter Schutzkappe, Mundstück und Geräteunterteil, damit er vollständig trocknen kann.
- Es sollte **kein** Fön verwendet werden, um den Pulverinhalator zu trocknen.
- Der Pulverinhalator sollte **nicht** verwendet werden, wenn er nass ist. Die Außenseite des Mundstücks kann bei Bedarf mit einem feuchten Tuch gereinigt werden.

Handhabung der Blisterpackung	
	<p>Jeden Tag sollte nur eine Blisterzelle entlang der Perforation vom Blisterstreifen abgetrennt werden.</p>
	<p>Die Kapsel wird aus dem Blister entnommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Folie sollte nicht durchgeschnitten und es sollten keine scharfen Werkzeuge verwendet werden, um die Kapsel aus dem Blister zu entnehmen. • Eine der mit einem Pfeil markierten Ecken sollte nach oben gebogen werden und die Aluminiumfoliensichten sollten voneinander getrennt werden. • Die bedruckte Folie sollte abgezogen werden bis die gesamte Kapsel sichtbar ist (erst unmittelbar vor der Anwendung). • Falls dabei versehentlich eine zweite Kapsel der Luft ausgesetzt wird, muss diese verworfen werden.
	<p>Jede Kapsel enthält nur eine kleine Menge Pulver. Dies ist eine vollständige Dosis.</p>

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 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 Blasenobstruktion 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 (Kreatinin-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, Augenthalos 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 Glenmark 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 Glenmark sollte nicht häufiger als einmal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.9).

Tiotropium Glenmark Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

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 (long acting beta agonists) oder ICS (inhalation corticosteroids) 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 soll eine Anwendung von Tiotropium Glenmark 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 Glenmark während der Stillzeit nicht empfohlen. Tiotropiumbromid ist eine langwirksame Substanz. Eine Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt/beendet oder ob die Behandlung mit Tiotropium Glenmark fortgesetzt/beendet werden soll, sollte unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Behandlung mit Tiotropium Glenmark für die Stillende getroffen werden.

Fertilität

Für Tiotropium sind keine klinischen Daten zur Fertilität verfügbar. Eine nichtklinische 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 Glenmark zurückgeführt werden.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unten aufgelisteten Nebenwirkungen basieren auf den Rohdaten der Inzidenz unerwünschter, durch Tiotropium bedingter Arzneimittelwirkungen in den Tiotropium-Gruppen (9.647 Patienten) von 28 gepoolten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Behandlungsphasen zwischen vier Wochen und vier Jahren.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100); Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse / MedDRA-Terminologie	Häufigkeit
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u> Dehydration	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u> Schwindel Kopfschmerz Geschmacksstörungen Insomnie	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Selten
<u>Augenerkrankungen</u> Verschwommenes Sehen Glaukom Erhöhter Augeninnendruck	Gelegentlich Selten Selten
<u>Herzerkrankungen</u> Vorhofflimmern Supraventrikuläre Tachykardie Tachykardie Palpitationen	Gelegentlich Selten Selten Selten
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u> Pharyngitis Dysphonie Husten Bronchospasmus Epistaxis Laryngitis Sinusitis	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Selten Selten Selten Selten

Systemorganklasse / MedDRA-Terminologie	Häufigkeit
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	
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
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes; Erkrankungen des Immunsystems</u>	
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
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>	
Gelenkschwellung	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	
Dysurie	Gelegentlich
Harnverhalt	Gelegentlich
Harnwegsinfekte	Selten

Beschreibung ausgewählter 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.

Mit fortgeschrittenem Alter ist eine Zunahme der anticholinergen Effekte möglich.

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 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: Respirationstrakt, 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

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 bronchodilatatorische 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 Tiotropium 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 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 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.

Tabelle 1: Zusammenfassung von Exazerbations-Endpunkten

Endpunkt	Tiotropium 18 Mikrogramm Pulver zur Inhalation N = 3.707	Salmeterol 50 Mikrogramm HFA-Dosieraerosol N = 3.669	Ratio (95 % Konfidenz- intervall)	p-Wert
Zeit (Tage) bis zur ersten Exazerbation ¹	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	<0,001
Zeit bis zur ersten schweren (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.

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

Die bronchodilatatorische Wirkung von Tiotropium Pulver zur Inhalation hielt über 120 Wochen an, vergleichbar zur Tiotropium Inhalationslösung. Der mittlere Unterschied im FEV₁-Tiefstwert von Tiotropium Pulver zur Inhalation versus Tiotropium Inhalationslösung betrug 0,010 l (95 % KI: -0,018 bis +0,038 l).

In der Post-Marketing-Studie zum Vergleich von Tiotropium Inhalationslösung und Tiotropium Pulver zur Inhalation war die Gesamtmortalität, einschließlich Nachverfolgung des Vitalstatus, unter Tiotropium Pulver zur Inhalation und unter Tiotropium Inhalationslösung vergleichbar (Hazard Ratio Tiotropium Pulver zur Inhalation/Tiotropium Inhalationslösung: 1,04; 95 % KI: 0,91 - 1,19).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einleitung

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.

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-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 Inhalation von Tiotropiumbromid als Pulver zur Inhalation war vergleichbar wie nach Inhalation als Lösung zur Inhalation.

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 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. 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 Kreatinin-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 (Kreatinin-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 (Kreatinin-Clearance > 80 ml/min). Bei COPD-Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-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 weißen

COPD-Patienten. Es gab jedoch keine Anzeichen für eine höhere Mortalität oder ein höheres kardiales Risiko bei japanischen Patienten, verglichen mit weißen Patienten. Für andere Ethnizitäten oder Rassen sind die pharmakokinetischen Daten unzureichend.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es gibt keinen direkten Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.

Kinder und Jugendliche: Siehe Abschnitt 4.2.

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 Futtermittelaufnahme, 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 betragen. Untersuchungen zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Lactose-Monohydrat

Kapselhülle
Hypromellose

Drucktinte
Schellack (E904)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglykol
konzentrierte Ammoniak-Lösung
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Blisters

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

Inhalator

Der Pulverinhalator sollte 6 Monate nach der ersten Anwendung entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Informationen zur Aufbewahrung nach dem Öffnen des Arzneimittels und nach der ersten Anwendung des Inhalators siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC // PET/Al perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 Kapseln. Die Blister werden in einem Umkarton zusammen mit einem Pulverinhalator bereitgestellt.

Der Pulverinhalator ist ein Inhalator zur Inhalation von Einzeldosen, der aus Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) und rostfreiem Stahl besteht. Er besteht aus einem weißen Gehäuse mit einem roten Druckknopf.

Packungsgrößen:

- Faltschachtel mit 30 Kapseln (3 Blisterpackungen) und einem Pulverinhalator
- Faltschachtel mit 60 Kapseln (6 Blisterpackungen) und einem Pulverinhalator
- Faltschachtel mit 90 Kapseln (9 Blisterpackungen) und einem Pulverinhalator
- Faltschachtel mit 30 Kapseln (3 Blisterpackungen)
- Faltschachtel mit 60 Kapseln (6 Blisterpackungen)
- Faltschachtel mit 90 Kapseln (9 Blisterpackungen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205044.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.06.2021

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig