



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tiotropium ELPEN 10 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Einzeldosis-Blisterstreifen enthält 16 Mikrogramm Tiotropiumbromid 1 H₂O entsprechend 13 Mikrogramm Tiotropium. Die abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück des Elpenhaler verlässt) beträgt 10 Mikrogramm Tiotropium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jeder Einzeldosis-Blisterstreifen enthält 11,86 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.
Weißes Pulver zur Inhalation.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tiotropium ist indiziert zur Erhaltungstherapie mit einem Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Arzneimittel ist nur zur Inhalation bestimmt.

Die empfohlene Dosis von Tiotropiumbromid ist einmal täglich den Inhalt von 1 Blisterstreifen mit dem Elpenhaler zur jeweils gleichen Tageszeit zu inhalieren.

Die empfohlene Dosis soll nicht überschritten werden.

Die Tiotropium-Blisterstreifen sind nur zur Inhalation vorgesehen und nicht zum Einnehmen. Die Tiotropium-Blisterstreifen dürfen nicht geschluckt werden. Tiotropium ELPEN darf nur mit dem Elpenhaler inhaliert werden. Den Elpenhaler im Beutel aufbewahren, um ihn vor Feuchtigkeit zu schützen, und erst unmittelbar vor dem ersten Gebrauch herausnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten können Tiotropium in der empfohlenen Dosis anwenden.

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

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

Kinder und Jugendliche

COPD

Es gibt für das unter Abschnitt 4.1 genannte Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

Zystische Fibrose

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tiotropium 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 Inhalators eingewiesen werden.

Siehe Gebrauchsanleitung

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil Lactose-Monohydrat (kann geringe Mengen Milchprotein enthalten) oder gegen Atropin oder eines seiner Derivate, wie z. B. Ipratropium oder Oxitropium.

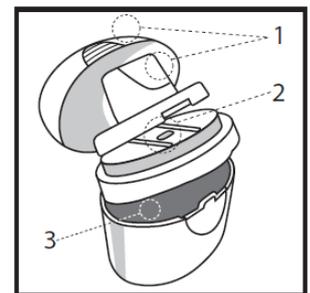
GEBRAUCHSANLEITUNG FÜR DEN ELPENHALER

Der Elpenhaler ist ein Inhalator zur Anwendung eines einzeldosierten Pulvers zur Inhalation. Jede Dosis wird in dem Näpfchen eines speziell entwickelten Blisterstreifens als Einzeldosis aufbewahrt.

Der Elpenhaler besteht aus 3 Teilen:

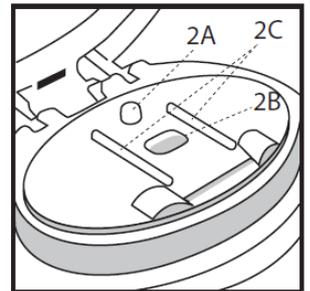
- Dem Mundstück und dessen Kappe (1).
- Der Auflagefläche (2) zur Platzierung des Blisterstreifens (Arzneimittelauflagefläche).
- Dem Aufbewahrungsfach (3) zur Unterbringung der Blisterstreifen.

Die drei Teile sind miteinander verbunden und können einzeln geöffnet werden.



Auf der Arzneimittelauflagefläche befinden sich:

- Ein Befestigungspunkt (2A) zur Befestigung des Blisterstreifens.
- Eine Vertiefung (2B) zur Aufnahme des Näpfchens des Blisterstreifens.
- Zwei Führungsstege (2C) zur sicheren Positionierung des Blisterstreifens auf der Arzneimittelauflagefläche.



Der Blisterstreifen besteht aus:

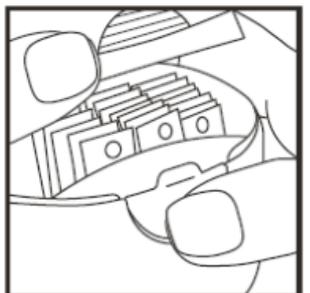
- Zwei Folien aus Aluminium (4).
- Einem Näpfchen (5), welches das Arzneimittel enthält.
- Einem Loch (6).



ANWENDUNG DES ELPENHALER

A. Vorbereitung des Geräts

- Das Aufbewahrungsfach durch Drücken, wie auf der Abbildung gezeigt, öffnen, einen Blisterstreifen entnehmen und das Aufbewahrungsfach wieder schließen.

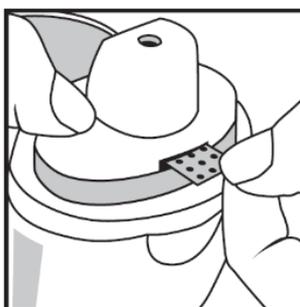
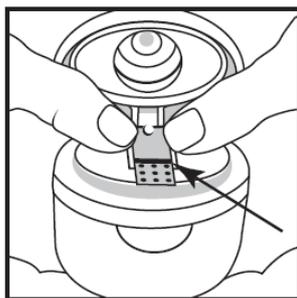


Tiotropium ELPEN 10 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation



Fortsetzung der Gebrauchsanleitung

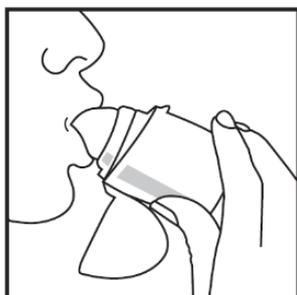
- Kappe durch leichten Druck auf den geriffelten Bereich vollständig vom Mundstück wegklappen.
- Mundstück entsperren und nach hinten klappen, um die Arzneimittelauflagefläche freizulegen.
- Den Blisterstreifen mit der glänzenden Seite nach oben halten, sodass die blaue Linie sichtbar ist, wie durch den Pfeil in der Abbildung gezeigt. Die bedruckte Seite des Blisterstreifens muss nach unten zeigen.
- Das Loch des Blisterstreifens auf den Befestigungspunkt der Arzneimittelauflagefläche legen. Leicht auf den Blisterstreifen drücken, um sicherzugehen, dass der Blisterstreifen sicher am Befestigungspunkt befestigt ist.
- Das Näpfchen des Blisterstreifens passt nun in die dazu vorgesehene Vertiefung in der Arzneimittelaufgabefläche und die Führungsstege stellen sicher, dass der Blisterstreifen richtig positioniert ist.
- Das Mundstück schließen und das überstehende, geprägte Ende des Blisterstreifens in waagerechter Richtung herausziehen und wegwerfen.
- Die Dosis kann nun inhaliert werden.



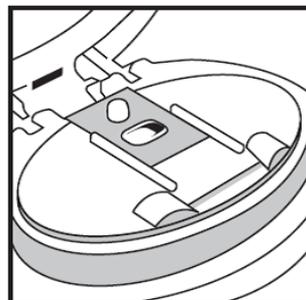
B. Inhalation der Dosis

Den Inhalator vom Mund entfernt halten. Vollständig ausatmen. Darauf achten, nicht in das Mundstück des Inhalators auszuatmen. Den Elpenhaler zum Mund führen und die Lippen fest um das Mundstück schließen.

- Langsam und tief durch den Mund (und nicht durch die Nase) einatmen, bis die Lunge gefüllt ist.
- Den Atem etwa 5 Sekunden oder so lange, wie es angenehm ist, anhalten und gleichzeitig den Inhalator aus dem Mund nehmen.
- Ausatmen und danach normal weiteratmen.



- Das Mundstück öffnen.
- Das gesamte Pulver wurde inhaliert, sodass das Näpfchen des Blisterstreifens leer ist.
- Den leeren Blisterstreifen entfernen und mit Schritt C fortfahren.



C. Reinigen des Geräts

Nach jeder Anwendung das Mundstück und die Arzneimittelaufgabefläche mit einem trockenen Tuch oder einem trockenen Papiertuch abwischen. Zum Reinigen des Inhalators kein Wasser verwenden.

Das Mundstück und die Kappe schließen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Als Bronchodilatator zur Erhaltungstherapie mit einmal täglicher Anwendung soll Tiotropiumbromid nicht zur Erstbehandlung akuter Bronchospasmen, d. h. nicht als Notfallmedikament, eingesetzt werden.

Nach der Anwendung von Tiotropiumbromid Pulver zur Inhalation können Immunreaktionen vom Soforttyp auftreten.

Aufgrund seiner anticholinergen Wirkung sollte Tiotropiumbromid bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Harnblasenhalsverengung 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, Augenhalos oder unwirklichem Farbeempfinden 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 ELPEN enthält 11,86 mg Lactose (als Monohydrat). Diese Menge verursacht normalerweise keine Probleme bei Patienten mit Lactose-Intoleranz. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten



dieses Arzneimittel nicht anwenden. Lactose-Monohydrat kann geringe Mengen Milchprotein enthalten, welches allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl keine gezielten Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln durchgeführt wurden, wurde Tiotropiumbromid Pulver zur Inhalation zusammen mit anderen Arzneimitteln ohne Anzeichen von Arzneimittelwechselwirkungen 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). Als Vorsichtsmaßnahme empfiehlt es sich, die Anwendung von Tiotropium ELPEN während der Schwangerschaft zu vermeiden.

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 ELPEN während der Stillzeit nicht empfohlen. Tiotropiumbromid ist eine langwirksame Substanz. Eine Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt/beendet oder ob die Behandlung mit Tiotropium ELPEN fortgesetzt/beendet werden soll, sollte unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Behandlung mit Tiotropium ELPEN 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. Das Auftreten von Schwindel, verschwommenem Sehen oder Kopfschmerzen kann die Verkehrstüchtigkeit

und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unten aufgelisteten Nebenwirkungen basieren auf den rohen Inzidenzraten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (d. h. Ereignisse, die auf Tiotropium zurückzuführen sind) 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1

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, Obstipation und intestinale Obstruktion inklusive paralytischem Ileus, sowie Harnverhalt.

Besondere Patientengruppen

Mit fortgeschrittenem Alter ist eine Zunahme der anticholinergen Effekte möglich.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Lactose-Monohydrat kann geringe Mengen Milchprotein enthalten und 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 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 (broncho-konstriktiven) Effekte von Acetylcholin, das aus den parasymphathischen 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 Tiotropiumbromid 18 Mikrogramm noch 54 Mikrogramm (das 3-Fache der therapeutischen Dosis) die QT-Intervalle im EKG signifikant.

Tiotropium ELPEN

10 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation



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 (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 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 randomisierten, doppelblinden, 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 Belastungsdauer 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 9-monatigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit 492 Patienten verbesserte Tiotropiumbromid 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 Tiotropiumbromid-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe um 10,9 Prozentpunkte höher (59,1 % in der Tiotropiumbromid-Gruppe im Vergleich zu

Tabelle 1:

Systemorganklasse / MedDRA-Terminologie	Häufigkeit
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Dehydratation	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>Herzkrankungen</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>	
Mundtrockenheit	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 Knochenkrankungen</i>	
Gelenkschwellung	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	
Dysurie	Gelegentlich
Harnverhalt	Gelegentlich
Harnwegsinfekte	Selten



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 betragen 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 Placebo-gruppe ($p = 0,056$). 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 Tiotropiumbromid 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 2

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 erhielten Placebo und 2.987 erhielten Tiotropium) 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 Patienten-jahren, relatives Risiko [Tiotropium/Placebo]: 0,81; 95% KI: 0,65–0,999).

Aktiv-kontrollierte Tiotropium-Studie

Zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tiotropiumbromid Pulver zur Inhalation und Tiotropiumbromid Lösung zur Inhalation wurde eine große randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Langzeitstudie mit einer Beobachtungsdauer bis zu 3 Jahren durchgeführt. 5.694 Patienten erhielten Tiotropiumbromid Pulver zur Inhalation, 5.711 Patienten erhielten Tiotropiumbromid Lösung zur Inhalation. 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 Pulver zur Inhalation und unter Tiotropiumbromid Lösung zur Inhalation numerisch vergleichbar (Hazard Ratio [Tiotropiumbromid Pulver zur

Inhalation/Tiotropiumbromid Lösung zur Inhalation]: 1,02; 95% KI: 0,97–1,08). Die mediane Anzahl der Tage bis zur ersten COPD-Exazerbation betrug bei Tiotropiumbromid Pulver zur Inhalation 719 Tage und bei Tiotropiumbromid Lösung zur Inhalation 756 Tage.

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

In der Post-Marketing-Studie TIOSPIR zum Vergleich von Tiotropiumbromid Lösung zur Inhalation und Tiotropiumbromid Pulver zur Inhalation war die Gesamtmortalität, einschließlich Nachverfolgung des Vitalstatus, unter Tiotropiumbromid Pulver zur Inhalation und unter Tiotropiumbromid Lösung zur Inhalation vergleichbar (Hazard Ratio [Tiotropiumbromid Pulver zur Inhalation/Tiotropiumbromid Lösung zur Inhalation]: 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

a) 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 geringem Maße im Zielorgan Lunge. Ein Großteil der unten beschriebenen pharmakokinetischen Ergebnisse wurde mit Dosen erzielt,

Tabelle 2: Zusammenfassung von Exazerbations-Endpunkten

Endpunkt	Tiotropium 18 Mikrogramm n = 3.707	Salmeterol 50 Mikrogramm (HFA-Dosieraerosol) n = 3.669	Ratio (95% Konfidenzintervall)	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.

Tiotropium ELPEN 10 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

die über der empfohlenen therapeutischen Dosis liegen.

b) 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 Tiotropium-Pulver war vergleichbar mit der nach Inhalation von Tiotropium-Lösung.

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 renale Clearance 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.

c) 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.

Eingeschränkte 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.

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

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 4.2.

d) 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 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

Lactose-Monohydrat (kann geringe Mengen Milchprotein enthalten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Aluminiumbeutels innerhalb von 60 Tagen anwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nach dem ersten Öffnen des Aluminiumbeutels innerhalb von 60 Tagen anwenden und unter 25 °C lagern.



Schreiben Sie das Datum der ersten Öffnung des Beutels auf den Aufkleber, der sich auf dem Beutel befindet. Kleben Sie den Aufkleber auf die Unterseite des Geräts. Entsorgen Sie den Aluminiumbeutel und den Beutel mit dem Trockenmittel.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes Inhalationsgerät aus Kunststoff (Elpenhaler). Das Gerätkompartiment und die Arzneimittelauflagefläche bestehen aus ABS (Acrylnitril-Butadien-Styrol). Das Mundstück und das Aufbewahrungsfach bestehen aus Polypropylen. Die Mundstückkappe besteht aus MABS (Methylmethacrylat-Acrylnitril-Butadien-Styrol).

1 Elpenhaler-Gerät, das 30 Einzeldosis-Blistersreifen aus Papier/PET/Aluminium-PVC/Aluminium/OPA enthält, ist in einem PET/ALU/PE-Beutel zusammen mit einem Trockenmittelbeutel verpackt. Der PET/ALU/PE-Beutel ist zusammen mit der Gebrauchsinformation in einem Umkarton verpackt.

Packung mit 30 Dosen.

2 Elpenhaler-Geräte, die jeweils 30 Einzeldosis-Blistersreifen aus Papier/PET/Aluminium-PVC/Aluminium/OPA enthalten, sind in separaten PET/ALU/PE-Beuteln zusammen mit einem Trockenmittelbeutel verpackt. Die 2 PET/ALU/PE-Beutel sind zusammen mit der Gebrauchsinformation in einem Umkarton verpackt.

Packung mit 60 Dosen.

3 Elpenhaler-Geräte, die jeweils 30 Einzeldosis-Blistersreifen aus Papier/PET/Aluminium-PVC/Aluminium/OPA enthalten, sind in separaten PET/ALU/PE-Beuteln zusammen mit einem Trockenmittelbeutel verpackt. Die 3 PET/ALU/PE-Beutel sind zusammen mit der Gebrauchsinformation in einem Umkarton verpackt.

Packung mit 90 Dosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Der im PET/ALU/PE-Beutel enthaltene Trockenmittelbeutel soll nach dem ersten Öffnen entsorgt werden. Er soll nicht gegessen oder inhaliert werden.

Die in den Elpenhaler eingelegten Einzeldosis-Blistersreifen sollten nur mit diesem speziellen Gerät und innerhalb der jeweiligen Haltbarkeitsdauer verwendet werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Elpen Pharmaceutical Co. Inc.
95 Marathonos Ave
19009 Pikermi Attiki
Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000575.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. Dezember 2021

10. STAND DER INFORMATION

12/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt