

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spiriva® Respimat® 2,5 Mikrogramm Lösung zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Die abgegebene Dosis beträgt 2,5 Mikrogramm Tiotropium pro Hub (eine therapeutische Dosis besteht aus 2 Hüben), entsprechend 3,124 Mikrogramm Tiotropiumbromid-Monohydrat.

Die abgegebene Dosis ist die Menge, die für den Patienten nach Passieren des Mundstücks verfügbar ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Inhalationslösung
Klare, farblose Inhalationslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

COPD

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

Asthma

Spiriva Respimat ist indiziert als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei Patienten ab 6 Jahren mit schwerem Asthma, die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Arzneimittel ist nur zur Inhalation bestimmt. Die Patrone kann nur in den Spiriva Respimat Inhalator eingeführt und mit diesem verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2 unten: Art der Anwendung).

Eine therapeutische Dosis besteht aus 2 Hüben aus dem Respimat Inhalator.

Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 5 Mikrogramm Tiotropium entsprechend der Inhalation von 2 Hüben aus dem Respimat Inhalator, einmal täglich zur gleichen Tageszeit.

Die empfohlene Dosis soll nicht überschritten werden.

In der Asthma-Therapie macht sich der volle Nutzen nach mehreren Anwendungen des Arzneimittels bemerkbar.

Bei erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma sollte Tiotropium zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden ($\geq 800 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) und mindestens einem Controller (Dauermedikament zur Langzeitkontrolle) angewendet 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 $\leq 50 \text{ ml/min}$) 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

Asthma

Die empfohlene Tagesdosis für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren beträgt 5 Mikrogramm Tiotropium entsprechend der Inhalation von 2 Hüben aus dem Respimat Inhalator einmal täglich zur gleichen Tageszeit.

Bei Jugendlichen (12-17 Jahre) mit schwerem Asthma sollte Tiotropium zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden ($> 800 - 1600 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) und einem Controller, oder zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden ($400 - 800 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) und zwei Controllern angewendet werden.

Bei Kindern (6-11 Jahre) mit schwerem Asthma sollte Tiotropium zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden ($> 400 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) und einem Controller, oder zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden ($200 - 400 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) und zwei Controllern angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spiriva Respimat ist bei Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelgradigem Asthma sowie bei Kindern unter 6 Jahren nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, jedoch kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

COPD

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Spiriva Respimat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spiriva Respimat ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Um die richtige Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten, sollte dem Patienten der Gebrauch des Inhalators durch einen Arzt oder medizinisch-pharmazeutisches Fachpersonal gezeigt werden.

Gebrauchsanweisung für die Patienten

Einleitung

Lesen Sie diese Gebrauchsanweisung, bevor Sie Spiriva Respimat zum ersten Mal anwenden. Kinder sollen Spiriva Respimat mit Hilfe eines Erwachsenen anwenden.

Wenden Sie diesen Inhalator **einmal täglich** an. Inhalieren Sie bei jeder Anwendung nacheinander **2 Hübe**.



- Wenn Sie den Spiriva Respimat länger als **7 Tage** nicht benutzt haben, müssen Sie zunächst einen Sprühstoß in Richtung Boden abgeben.
- Wenn Sie den Spiriva Respimat länger als **21 Tage** nicht benutzt haben, müssen Sie die Schritte 4 bis 6 erneut ausführen, wie unter „Vorbereitung für die erste Anwendung“ beschrieben, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt. Wiederholen Sie dann die Schritte 4 bis 6 noch weitere 3-mal.
- Der Dorn zum Aufstechen der Patrone am Boden des durchsichtigen Gehäuseunterteils darf nicht berührt werden.

Pflege des Spiriva Respimat

Reinigen Sie das Mundstück einschließlich der Metalldüse im Inneren des Mundstücks mindestens einmal wöchentlich nur mit einem feuchten Tuch oder Papiertuch. Leichte Verfärbungen des Mundstücks haben keine Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit des Spiriva Respimat. Falls erforderlich, kann die Außenseite des Spiriva Respimat Inhalators mit einem feuchten Tuch abgewischt werden.

Wann ist ein neuer Spiriva Respimat zu besorgen?



- Bei Anwendung wie vorgesehen (2 Hübe einmal täglich) enthält der Spiriva Respimat 60 Hübe (30 Dosen).
- Der Dosisanzeiger gibt in etwa an, wie viele Hübe noch vorhanden sind.
- Wenn der Dosisanzeiger den Anfang des roten Bereiches der Skala erreicht, sind noch etwa 14 Hübe (Dosis für 7 Tage) vorhanden. Zu diesem Zeitpunkt ist die Verordnung eines neuen Spiriva Respimat notwendig.
- Sobald der Dosisanzeiger das Ende des roten Bereiches der Skala erreicht, wird der Spiriva Respimat automatisch gesperrt – es kann keine weitere Dosis abgegeben werden. Das durchsichtige Gehäuseunterteil kann nicht weiter gedreht werden.
- Der Spiriva Respimat sollte 3 Monate nach der Vorbereitung für die erste Anwendung entsorgt werden, selbst wenn er in der Zwischenzeit nicht vollständig geleert oder gar nicht angewendet wurde.

Vorbereitung für die erste Anwendung

1. Das durchsichtige Gehäuseunterteil abziehen

- Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist.
- Drücken Sie auf die Entriegelungstaste und ziehen Sie gleichzeitig mit der anderen

Hand das durchsichtige Gehäuseunterteil ab.



2. Die Patrone einsetzen

- Schieben Sie das **schmale Ende** (Oberseite) der Patrone in den Inhalator.
- Drücken Sie den Inhalator auf einer stabilen Fläche **fest** nach unten, bis die Patrone **einrastet**.
- Die Patrone darf anschließend nicht wieder entfernt werden.



3. Das durchsichtige Gehäuseunterteil wieder aufstecken

- Stecken Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil wieder so auf, dass es in die Entriegelungstaste **einrastet**.
- Das durchsichtige Gehäuseunterteil darf anschließend nicht wieder entfernt werden.



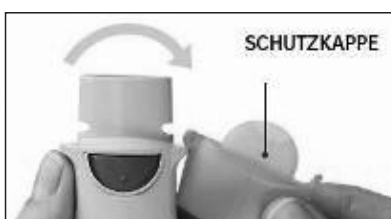
4. Drehen

- Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist.
- Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil in Richtung der Pfeile auf dem Etikett bis es **einrastet** (eine halbe Umdrehung).



5. Öffnen

- Öffnen Sie die Schutzkappe bis zum Anschlag.



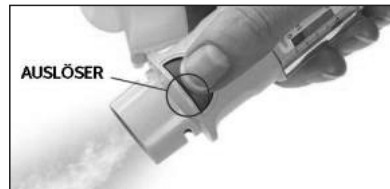
6. Auslösen

- Halten Sie den Inhalator mit der Öffnung in Richtung Boden.

- Drücken Sie den Auslöser.
- Schließen Sie die Schutzkappe.
- Wiederholen Sie die Schritte 4 bis 6 so oft, bis eine **sichtbare Sprühwolke** austritt.
- **Wiederholen** Sie dann die Schritte 4 bis 6 noch **weitere 3-mal**.

Der Inhalator ist nun für die Anwendung bereit.

Die o. g. Schritte beeinträchtigen nicht die Anzahl der verfügbaren Dosen. Nach dieser Vorbereitung wird der Inhalator die vorgesehenen 60 Hübe (30 Dosen) abgeben.



Tägliche Anwendung

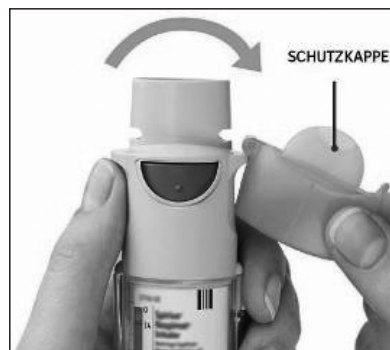
Drehen

- Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist.
- Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil in Richtung der Pfeile auf dem Etikett bis es **einrastet** (eine halbe Umdrehung).



Öffnen

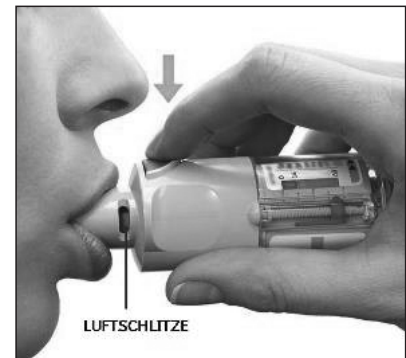
- Öffnen Sie die Schutzkappe bis zum Anschlag.



Auslösen

- Atmen Sie langsam und vollständig aus.
- Umschließen Sie das Mundstück mit den Lippen, ohne die Luftschlitze zu verdecken. Halten Sie den Inhalator waagrecht in Richtung Rachen.
- Atmen Sie **langsam** und tief durch den Mund ein, drücken Sie gleichzeitig den Auslöser und atmen Sie weiter langsam ein, solange es nicht unangenehm wird.
- Halten Sie den Atem möglichst 10 Sekunden lang an oder solange, dass es nicht unangenehm wird.

- Wiederholen Sie die Schritte „Drehen“ - „Öffnen“ - „Auslösen“ einmal, um den 2. Hub zu inhalieren.
- Schließen Sie die Schutzkappe bis zum nächsten Gebrauch des Inhalators.



4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tiotropiumbromid 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 weder zur Erstbehandlung akuter Bronchospasmen noch zur Linderung akuter Symptome eingesetzt werden. Bei einem akuten Anfall sollte ein schnell wirkender Beta₂-Agonist verwendet werden.

Spiriva Respimat sollte bei Asthma nicht als Monotherapie angewendet werden. Asthmapatienten sind anzuweisen, ihre bisherige antiinflammatorische Behandlung (inhalative Kortikosteroide) nach Beginn der Therapie mit Spiriva Respimat unverändert fortzusetzen, auch bei Besserung der Symptome.

Nach der Anwendung von Tiotropiumbromid Inhalationslösung sind Immunreaktionen vom Soforttyp möglich.

Aufgrund seiner anticholinergen Aktivität sollte Tiotropiumbromid bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Harnblasenhalsverengung nur mit Vorsicht angewendet werden.

Inhalative Arzneimittel können zu inhalationsbedingten Bronchospasmen führen.

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

Da die Plasmakonzentration mit nachlassender Nierenfunktion bei Patienten mit

mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance \leq 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 die Inhalationslösung 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).

Bei zystischer Fibrose (Mukoviszidose) wird die Anwendung von Spiriva Respimat nicht empfohlen. Wenn Spiriva Respimat bei Patienten mit zystischer Fibrose angewendet wird, kann dies die Symptome der zystischen Fibrose verstärken (z.B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, pulmonale Exazerbationen, Atemwegsinfekte).

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, Antihistaminika, Mukolytika, Leukotrien-Moderatoren, Mastzellstabilisatoren (Cromone) und Anti-IgE-Therapie, die üblicherweise bei der Behandlung von COPD und Asthma 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 soll eine Anwendung von Spiriva Respimat 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 Spiriva Respimat während der Stillzeit nicht empfohlen. Tiotropiumbromid ist eine langwirksame Substanz. Eine Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt/beendet oder ob die Behandlung mit Spiriva Respimat fortgesetzt/beendet werden soll, sollte unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Behandlung mit Spiriva Respimat 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 negative Auswirkungen 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 Ma-

schinen durchgeführt. Beim Auftreten von Schwindel oder verschwommenem Sehen 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 Tiotropiumbromid zurückgeführt werden.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unten aufgelisteten Nebenwirkungen basieren auf dem Vorkommen dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Ereignisse, die Tiotropium zugeordnet werden), die in den gepoolten Tiotropiumgruppen von 7 Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei COPD (3.282 Patienten) und 12 Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Asthma (1.930 Patienten), mit einer Behandlungsdauer von 4 Wochen bis zu einem Jahr, beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabelle

Systemorganklasse / MedDRA-Terminologie	Häufigkeit bei COPD	Häufigkeit bei Asthma
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Dehydration	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		
Schwindel	gelegentlich	gelegentlich
Kopfschmerzen	gelegentlich	gelegentlich
Insomnie	selten	gelegentlich
Augenerkrankungen		
Glaukom	selten	nicht bekannt
Erhöhter Augeninnendruck	selten	nicht bekannt
Verschwommenes Sehen	selten	nicht bekannt
Herzkrankungen		
Vorhofflimmern	selten	nicht bekannt
Palpitationen	selten	gelegentlich
Supraventrikuläre Tachykardien	selten	nicht bekannt
Tachykardie	selten	nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Husten	gelegentlich	gelegentlich
Pharyngitis	gelegentlich	gelegentlich
Dysphonie	gelegentlich	gelegentlich
Epistaxis	selten	selten
Bronchospasmus	selten	gelegentlich
Laryngitis	selten	nicht bekannt
Sinusitis	nicht bekannt	nicht bekannt

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse / MedDRA-Terminologie	Häufigkeit bei COPD	Häufigkeit bei Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Mundtrockenheit	häufig	gelegentlich
Obstipation	gelegentlich	selten
Oropharyngeale Candidose	gelegentlich	gelegentlich
Dysphagie	selten	nicht bekannt
Gastro-ösophagealer Reflux	selten	nicht bekannt
Karies	selten	nicht bekannt
Gingivitis	selten	selten
Glossitis	selten	nicht bekannt
Stomatitis	nicht bekannt	selten
Intestinale Obstruktion, einschließlich paralytischem Ileus	nicht bekannt	nicht bekannt
Übelkeit	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Störungen des Immunsystems		
Hautausschlag (Rash)	gelegentlich	gelegentlich
Pruritus	gelegentlich	selten
Angioneurotisches Ödem	selten	selten
Urtikaria	selten	selten
Hautinfektionen, Hautulkus	selten	nicht bekannt
Trockene Haut	selten	nicht bekannt
Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Reaktionen vom Soforttyp)	nicht bekannt	selten
Anaphylaktische Reaktion	nicht bekannt	nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gelenkschwellung	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Harnverhalt	gelegentlich	nicht bekannt
Dysurie	gelegentlich	nicht bekannt
Harnwegsinfekt	selten	selten

Angaben zu ausgewählten Nebenwirkungen
In kontrollierten klinischen Prüfungen mit COPD-Patienten wurden unter den Nebenwirkungen am häufigsten anticholinerge Effekte beobachtet, wie z. B. Mundtrockenheit (bei ca. 2,9 % der Patienten). Bei Asthma-Patienten betrug die Inzidenz für Mundtrockenheit 0,83 %.

In 7 klinischen Prüfungen mit COPD-Patienten brachen 3 von 3.282 mit Tiotropium behandelten Patienten (0,1 %) die Studie wegen Mundtrockenheit ab. In 12 klinischen Prüfungen mit 1.930 Asthma-Patienten wurden keine Studienabbrüche aufgrund von Mundtrockenheit gemeldet.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheits-Datenbank beinhaltet 560 pädiatrische Patienten (296 Patienten von 1 bis 11 Jahren und 264 Patienten von 12 bis 17 Jahren) aus 5 Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen, mit Behandlungsperioden zwischen 12 Wochen und 1 Jahr. Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen in der pädiatrischen Population ähneln denen bei Erwachsenen.

Andere besondere Patientengruppen

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. Bei einer Dosierung von bis zu 40 Mikrogramm Tiotropium Inhalationslösung über 14 Tage wurden bei den gesunden Probanden außer Mund- und Rachentrockenheit sowie trockener Nasenschleimhaut (deutliche Reduzierung des Speichelflusses ab dem 7. Tag) keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Tiotropium ist ein langwirksamer, spezifischer Muskarinrezeptor-Antagonist. Es weist eine ähnliche Affinität zu den Muskarinrezeptor-Subtypen M₁ bis M₅ auf. In den Atemwegen bindet Tiotropiumbromid kompetitiv und antagonistisch reversibel an den M₃-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur; antagonisiert dort die cholinerge (bronchokonstriktive) Wirkung von Acetylcholin, was zu einer Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur führt. Die Wirkung war dosisabhängig und hielt länger als 24 Stunden an. 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

Tiotropium dissoziiert insbesondere von M₃-Rezeptoren sehr langsam und weist eine signifikant längere Dissoziationshalbwertszeit als Ipratropium auf. Die Dissoziation von M₂-Rezeptoren ist schneller als die von M₃-Rezeptoren, was sich in in-vitro-Studien funktionell als kinetisch kontrollierte Rezeptorsubtypenselektivität von M₃ gegenüber M₂ zeigte. Die hohe Wirkstärke, sehr langsame Rezeptordissoziation und Bronchoselektivität aufgrund topischer, inhalativer Anwendung korreliert klinisch mit signifikanter und lang wirkender Bronchodilatation bei Patienten mit COPD und Asthma.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei COPD

Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm umfasste zwei 1-jährige, zwei 12-wöchige und zwei 4-wöchige randomisierte, doppelblinde Studien an 2.901 COPD-Patienten (von denen 1.038 eine Dosis von 5 Mikrogramm Tiotropium erhielten). Die 1-Jahres-Programme bestanden aus zwei Placebo-kontrollierten Prüfungen. Die beiden 12-Wochen-Studien waren sowohl aktiv (Ipratropium-) als auch Placebo-kontrolliert. In allen sechs Studien wurde die Lungenfunktion untersucht. Zusätzlich wurden in den beiden 1-jährigen Studien die Entwicklung von Dyspnoe, gesundheitsbezogener Lebensqualität und der Einfluss auf Exazerbationen untersucht.

Placebo-kontrollierte Studien

Lungenfunktion

Die einmal tägliche Anwendung von Tiotropium Inhalationslösung führte innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Dosis zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion (forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (FEV₁) und forcierte Vitalkapazität (FVC) im Vergleich zu Placebo (durchschnittliche FEV₁-Verbesserung nach 30 Minuten: 0,113 l; 95 % Konfidenzintervall (KI): 0,102-0,125 l; p < 0,0001). Diese hielt im Steady State für die Dauer von 24 Stunden an: durchschnittliche FEV₁-Verbesserung

im Vergleich zu Placebo 0,122 l; 95 % KI: 0,106 - 0,138 l; $p < 0,0001$. Der pharmakodynamische Steady State wurde innerhalb von einer Woche erreicht.

Spiriva Respimat verbesserte signifikant den morgendlichen und abendlichen PEFR (Peak Flow Wert) gemäß den täglichen Aufzeichnungen der Patienten im Vergleich zu Placebo (durchschnittliche PEFR-Verbesserung: durchschnittliche Verbesserung am Morgen 22 l/min; 95 % KI: 18 - 55 l/min, $p < 0,0001$; abends 26 l/min; 95 % KI: 23 - 30 l/min, $p < 0,0001$). Die Anwendung von Spiriva Respimat führte im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion an bronchodilatatorischer Notfallmedikation (durchschnittliche Verbesserung in der Anwendung nach Bedarf um 0,66 Anwendungen pro Tag, 95 % KI: 0,51 - 0,81 Anwendungen pro Tag, $p < 0,0001$).

Die bronchodilatatorische Wirkung von Spiriva Respimat blieb ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung über ein Jahr Anwendungsdauer bestehen.

Dyspnoe, gesundheitsbezogene Lebensqualität, COPD-Exazerbationen in Langzeitstudien über 1 Jahr

Dyspnoe
Spiriva Respimat verbesserte signifikant die Dyspnoe (ausgewertet mittels Transition Dyspnoea Index) im Vergleich zu Placebo (durchschnittliche Verbesserung 1,05 Einheiten; 95 % KI: 0,73 - 1,38 Einheiten, $p < 0,0001$). Die Verbesserung blieb während des gesamten Behandlungszeitraumes bestehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Die vom Patienten mit dem St. George's Respiratory Questionnaire bewertete Lebensqualität verbesserte sich mit Spiriva Respimat im Vergleich zu Placebo am Ende der zwei 1-Jahres-Studien um 3,5 Einheiten (95 % KI: 2,1 - 4,9 Einheiten, $p < 0,0001$). Eine Verminderung um 4 Einheiten wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen.

COPD-Exazerbationen
In drei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 1-Jahres-Studien führte die Behandlung mit Spiriva Respimat zu einem signifikant reduzierten Risiko einer COPD-Exazerbation im Vergleich zu Placebo. COPD-Exazerbationen wurden definiert als „ein Komplex bestehend aus mindestens zwei respiratorischen Ereignissen/Symptomen über eine Dauer von drei Tagen oder mehr, mit der Notwendigkeit einer Änderung der Behandlung (Verschreibung von Antibiotika und/oder systemischen Kortikosteroiden und/oder eine bedeutende Änderung der verschriebenen Atemwegsmedikamente)“.

Die Behandlung mit Spiriva Respimat führte zu einem reduzierten Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer COPD-Exazerbation (signifikant in einer entsprechend gepowerten großen Exazerbationsstudie).

Die gepoolte Analyse von zwei Phase-III-Studien und die separate Analyse einer zusätzlichen Exazerbationsstudie werden in Tabelle 1 gezeigt. Alle Atemwegsmedikamente außer Anticholinergika und langwirksamen Beta-Agonisten waren als Begleit-

Tabelle 1: Statistische Analyse der COPD-Exazerbationen und der Hospitalisierungen aufgrund von COPD-Exazerbationen bei Patienten mit mittelgradiger bis sehr schwerer COPD

Studie (N _{Spiriva} , N _{Placebo})	Endpunkt	Spiriva Respimat	Placebo	% Risiko-reduktion (95 % KI) ^a	p-Wert
1-jährige Phase-III-Studien, gepoolte Analyse ^d (670, 653)	Tage bis zur ersten COPD-Exazerbation	160 ^a	86 ^a	29 (16 bis 40) ^b	< 0,0001 ^b
	Mittlere Inzidenzrate der Exazerbationen pro Patientenjahr	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8 bis 33) ^c	0,002 ^c
	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer COPD-Exazerbation			25 (-16 bis 51) ^b	0,20 ^b
	Mittlere Inzidenzrate der Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen pro Patientenjahr	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4 bis 38) ^c	0,096 ^c
1-jährige Phase-IIIb-Exazerbationsstudie (1.939, 1.953)	Tage bis zur ersten COPD-Exazerbation	169 ^a	119 ^a	31 (23 bis 37) ^b	< 0,0001 ^b
	Mittlere Inzidenzrate der Exazerbationen pro Patientenjahr	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13 bis 28) ^c	< 0,0001 ^c
	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer COPD-Exazerbation			27 (10 bis 41) ^b	0,003 ^b
	Mittlere Inzidenzrate der Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen pro Patientenjahr	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7 bis 30) ^c	0,004 ^c

- ^a Zeit bis zum ersten Ereignis: Behandlungstage, nach denen bei 25 % der Patienten mindestens eine COPD-Exazerbation/Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation auftrat. In Studie A trat bei 25 % der Placebo-Patienten eine Exazerbation bis zum Tag 112 auf, während unter Spiriva Respimat bei 25 % der Patienten eine Exazerbation bis zum Tag 173 auftrat ($p = 0,09$). In der Studie B trat bei 25 % der Placebo-Patienten eine Exazerbation bis zum Tag 74 auf, während unter Spiriva Respimat bei 25 % der Patienten eine Exazerbation bis zum Tag 149 auftrat ($p < 0,0001$).
- ^b Hazard Ratios wurden anhand eines Cox Proportional Hazard Modell geschätzt. Der Prozentsatz der Risikoreduktion beträgt $100 \times (1 - \text{Hazard Ratio})$.
- ^c Poisson Regression. Risikoreduktion beträgt $100 \times (1 - \text{Rate Ratio})$.
- ^d Das Poolen wurde beim Studiendesign spezifiziert. Die Exazerbationsendpunkte wurden in Einzelanalysen der beiden 1-Jahres-Studien signifikant verbessert.

medikation erlaubt, d. h. schnell wirksame Beta-Agonisten, inhalative Kortikosteroide und Xanthine. Langwirksame Beta-Agonisten waren in der Exazerbationsstudie zusätzlich erlaubt.

Siehe Tabelle 1

Aktiv-kontrollierte Tiotropium-Langzeitstudie

Zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Spiriva Respimat und Spiriva HandiHaler wurde eine große randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Langzeitstudie mit einer Beobachtungsdauer bis zu 3 Jahren durchgeführt. 5.711 Patienten erhielten Spiriva Respimat, 5.694 Patienten erhielten Spiriva HandiHaler. 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 Spiriva Respimat und unter Spiriva HandiHaler numerisch vergleichbar (Ha-

zard Ratio Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler: 0,98; 95 % KI: 0,93 - 1,03). Die mediane Anzahl der Tage bis zur ersten COPD-Exazerbation betrug bei Spiriva Respimat 756 Tage und bei Spiriva HandiHaler 719 Tage.

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

In der Post-Marketing-Studie TIOSPIR zum Vergleich von Spiriva Respimat und Spiriva HandiHaler war die Gesamt mortalität, einschließlich Nachverfolgung des Vitalstatus, vergleichbar (Hazard Ratio Spiriva Respimat/Spiriva HandiHaler: 0,96; 95 % KI: 0,84 - 1,09), bei einer Behandlungsdauer von 13.135 bzw. 13.050 Patiententagen. In den Placebo-kontrollierten Studien mit Nachverfolgung des Vitalstatus bis zum Ende der vorgesehenen Behandlungsperiode ergab sich unter der Therapie mit Spiriva

Tabelle 2: Exazerbationen bei Patienten mit Symptomen unter ICS (≥ 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) plus LABA (PrimoTinA-Asthma-Studien)

Studie	Endpunkt	Spiriva RespiMat, zusätzlich zu mindestens ICS ^a plus LABA (N = 453)	Placebo, zusätzlich zu mindestens ICS ^a plus LABA (N = 454)	% Risikoreduktion (95 % KI)	p-Wert
zwei 1-Jahres-Studien, Phase III, gepoolte Analyse	Tage bis zur 1. schweren Asthma-Exazerbation	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0; 38)	0,0343
	Mittl. Anzahl schwerer Asthma-Exazerbationen / Patientenjahr	0,530	0,663	20 ^d (0; 36)	0,0458
	Tage bis zur 1. Verschlechterung des Asthmas	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18; 42)	< 0,0001
	Mittl. Anzahl der Asthma-Verschlechterungen / Patientenjahr	2,145	2,835	24 ^d (9; 37)	0,0031

^a ≥ 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent

^b Hazard Ratio, Konfidenzintervall und p-Wert wurden mit einem proportionalen Hazard-Modell nach Cox geschätzt, wobei nur die Behandlung als Einfluss berücksichtigt wurde. Der Prozentsatz der Risikoreduktion beträgt 100 × (1 - Hazard Ratio)

^c Zeit bis zum ersten Ereignis: Behandlungstage, nach denen bei 25 % / 50 % der Patienten mindestens eine schwere Asthma-Exazerbation bzw. Verschlechterung des Asthmas auftrat

^d Die Rate Ratio wurde aus einer Poisson-Regression mit LOG-Exposition (in Jahren) als Offset berechnet. Die Risikoreduktion in Prozent ist 100 × (1 - Rate Ratio)

RespiMat eine numerische Zunahme der Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 1,33; 95 % KI: 0,93 - 1,92), bei einer Behandlungsdauer mit Spiriva RespiMat von 2.574 Patientenjahren. Die erhöhte Mortalität wurde bei Patienten mit bekannter Herzrhythmusstörung beobachtet. Unter der Therapie mit Spiriva HandiHaler ergab sich eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 13 % (Hazard Ratio Tiotropium/Placebo, einschließlich Nachverfolgung des Vitalstatus: 0,87; 95 % KI: 0,76 - 0,99), bei einer Behandlungsdauer mit Spiriva HandiHaler von 10.927 Patientenjahren. Weder in der Placebo-kontrollierten Studie mit Spiriva HandiHaler noch in der TIOSPIR-Studie zum Vergleich von Spiriva RespiMat und Spiriva HandiHaler wurde in der Subgruppe der Patienten mit bekannter Herzrhythmusstörung ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma

Das klinische Phase-III-Studienprogramm zu persistierendem Asthma bei Erwachsenen schloss zwei 1-Jahres-Studien, jeweils randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert, mit insgesamt 907 Asthma-Patienten (von denen 453 mit Spiriva RespiMat behandelt wurden) ein, die eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS, ≥ 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und lang wirksamen Beta₂-Agonisten (LABA) erhielten. Die Studien erfassten Lungenfunktions-Messwerte und schwere Exazerbationen als primäre Endpunkte.

PrimoTinA-Asthma-Studien

In den zwei 1-Jahres-Studien an Patienten, die unter einer Dauertherapie mit mindestens ICS (≥ 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) plus LABA symptomatisch blieben, führte die zusätzliche Therapie mit Spiriva RespiMat im Vergleich zu Placebo zu klinisch relevanten Verbesserungen der Lungenfunktion.

In Woche 24 betrugten die mittleren Verbesserungen von Peak und Trough FEV₁

0,110 l (95 % KI: 0,063 - 0,158 l; p < 0,0001) bzw. 0,093 l (95 % KI: 0,050 - 0,137 l; p < 0,0001). Die Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo hielt 24 Stunden an.

In den PrimoTinA-Asthma-Studien reduzierte die Behandlung symptomatischer Patienten mit ICS plus LABA plus Tiotropium (N = 453) im Vergleich zur Behandlung symptomatischer Patienten mit ICS plus LABA plus Placebo (N = 454) das Risiko schwerer Asthma-Exazerbationen um 21 %. Die Risiko-Reduktion bei der mittleren Anzahl schwerer Asthma-Exazerbationen pro Patientenjahr betrug 20 %.

Dies wurde durch eine 31 %ige Reduktion des Risikos für Asthma-Verschlechterungen sowie eine 24 %ige Risiko-Reduktion bei der mittleren Anzahl von Asthma-Verschlechterungen pro Patientenjahr gestützt (siehe Tabelle 2).

Kinder und Jugendliche

COPD

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

Asthma

Alle Studien im klinischen Phase-III-Programm zu persistierendem Asthma bei pädiatrischen Patienten (1–17 Jahre) waren randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert. Alle Patienten erhielten eine Basistherapie, die ein ICS beinhaltet.

Schweres Asthma Jugendliche (12–17 Jahre)

In die 12-wöchige Studie PensieTinA-Asthma wurden insgesamt 392 Patienten (von denen 130 mit Spiriva RespiMat behandelt wurden) eingeschlossen, die unter einem ICS in hoher Dosis mit einem Controller oder einem ICS in mittlerer Dosis mit zwei Controllern Symptome hatten.

Bei Patienten von 12 bis 17 Jahren war eine hohe ICS-Dosis definiert als eine ICS-Dosis von > 800 - 1600 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent und eine mittlere ICS-Dosis als eine ICS-Dosis von 400 - 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent. Außerdem konnten Patienten von 12 bis 14 Jahren eine ICS-Dosis von > 400 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent und mindestens einen Controller oder ≥ 200 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent und mindestens zwei Controller erhalten.

In dieser Studie zeigte Spiriva RespiMat als Zusatz zur Basistherapie im Vergleich zu Placebo Verbesserungen der Lungenfunktion, jedoch waren die Unterschiede bei Peak und Trough FEV₁ nicht statistisch signifikant.

- In Woche 12 betrugten die mittleren Verbesserungen von Peak und Trough FEV₁ 0,090 l (95 % KI: -0,019 bis +0,198 l, p = 0,1039) bzw. 0,054 l (95 % KI: -0,061 bis +0,168 l, p = 0,3605).
- In Woche 12 verbesserte Spiriva RespiMat den morgendlichen und abendlichen Peak Expiratory Flow (PEF) signifikant (morgens 17,4 l/min; 95 % KI: 5,1 - 29,6 l/min; abends 17,6 l/min; 95 % KI: 5,9 - 29,6 l/min).

Kinder (6 - 11 Jahre)

In die 12-wöchige Studie VivaTinA-Asthma wurden insgesamt 400 Patienten (von denen 130 mit Spiriva RespiMat behandelt wurden) eingeschlossen, die unter einer Behandlung mit einem ICS in hoher Dosis und einem Controller oder einem ICS in mittlerer Dosis und zwei Controllern Symptome hatten. Eine hohe ICS-Dosis war definiert als eine ICS-Dosis von > 400 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent und eine mittlere ICS-Dosis als 200 - 400 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent.

In dieser Studie zeigte Spiriva RespiMat als Zusatz zur Basistherapie im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion.

- In Woche 12 betrugten die mittleren Verbesserungen von Peak und Trough FEV₁

0,139 l (95 % KI: 0,075-0,203 l, $p < 0,0001$) bzw. 0,087 l (95 % KI: 0,019 - 0,154 l, $p = 0,0117$).

Mittelgradiges Asthma Jugendliche (12 - 17 Jahre)

In der 1-jährigen Studie RubaTinA-Asthma mit insgesamt 397 Patienten (von denen 134 mit Spiriva Respimat behandelt wurden), die unter einer Behandlung mit einem ICS in mittlerer Dosis (200 - 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent für Patienten von 12 bis 14 Jahren, bzw. 400 - 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent für Patienten von 15 bis 17 Jahren) Symptome hatten, zeigte Spiriva Respimat als Zusatz zur Basistherapie im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion.

Kinder (6 - 11 Jahre)

In der 1-jährigen Studie CanoTinA-Asthma mit insgesamt 401 Patienten (von denen 135 mit Spiriva Respimat behandelt wurden), die unter einer Behandlung mit einem ICS in mittlerer Dosis (200 - 400 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) Symptome hatten, zeigte Spiriva Respimat als Zusatz zur Basistherapie im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion.

Kinder (1 - 5 Jahre)

Eine 12-wöchige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie der Phase II/III (NinoTinA-Asthma) wurde mit insgesamt 101 Kindern mit Asthma (von denen 31 mit Spiriva Respimat behandelt wurden) durchgeführt, die eine ein ICS enthaltende Basistherapie erhielten. Bei 98 Patienten wurde für die Verabreichung der Studienmedikation die Inhalierhilfe Aerochamber Plus Flow-Vu® mit Gesichtsmaske für Kinder verwendet.

Das primäre Studienziel war die Sicherheit, Beurteilungen der Wirksamkeit waren explorativ.

Tabelle 3 zeigt Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die unerwünschte Ereignisse (UEs) unabhängig von einem Kausalzusammenhang berichteten. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die Asthma betrafen, war unter Spiriva Respimat niedriger als unter Placebo. Explorative Wirksamkeitsauswertungen ergaben keine Unterschiede zwischen Spiriva Respimat und Placebo.

Tabelle 3: Häufigkeit von Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs), die für ≥ 5 Patienten in der Studie NinoTinA-Asthma berichtet wurden (Kinder von 1 bis 5 Jahren)

	Placebo N (%)	Spiriva Respimat N (%)
Anzahl Patienten	34 (100,0)	31 (100,0)
Patienten mit irgendeinem UE	25 (73,5)	18 (58,1)
Nasopharyngitis	5 (14,7)	2 (6,5)
Infektion der oberen Atemwege	1 (2,9)	5 (16,1)
Asthma*	10 (29,4)	2 (6,5)
Pyrexie	6 (17,6)	3 (9,7)

* Die MedDRA Low Level Terms unter dem Preferred Term „Asthma“ waren entweder „Asthma verschlimmert“ oder „Asthma-Exazerbation“.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Spiriva Respimat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter unter 1 Jahr gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei zystischer Fibrose

Zum klinischen Entwicklungsprogramm bei zystischer Fibrose gehörten 3 Multizenterstudien mit 959 Patienten im Alter ab 5 Monaten. Patienten unter 5 Jahren benutzten einen Spacer (AeroChamber Plus®) mit Gesichtsmaske; sie wurden nur zur Prüfung von Sicherheitsaspekten einbezogen. In den beiden Schlüsselstudien (eine Phase-II-Dosisfindungsstudie und eine konfirmatorische Phase-III-Studie) wurden die Effekte auf die Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-4h} und Tiefstwert FEV₁, jeweils Prozent vom Soll) von Spiriva Respimat (5 µg Tiotropium: 469 Patienten) gegen Placebo (315 Patienten) über 12 Wochen randomisiert und doppelblind verglichen. Die Phase-III-Studie umfasste auch eine offene Anschlussstudie von bis zu 12 Monaten Dauer. In diesen Studien waren alle Atemwegs-Therapeutika - mit Ausnahme von Anticholinergika - als Begleitmedikation erlaubt, z.B. langwirksame Beta-Agonisten, Mukolytika und Antibiotika.

Effekte auf die Lungenfunktion sind in Tabelle 4 dargestellt. Es wurden keine signifikanten Verbesserungen in Bezug auf Symptome und Gesundheitszustand beobachtet

(Bewertung von Exazerbationen mittels „Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire“, Bewertung der Lebensqualität mittels „Cystic Fibrosis Questionnaire“).

Alle Nebenwirkungen, die in den Zystische-Fibrose-Studien gemeldet wurden, sind bekannte Nebenwirkungen von Tiotropium (siehe Abschnitt 4.8). Die häufigsten Nebenwirkungen während der 12-wöchigen doppelblinden Studiendauer waren Husten (4,1 %) und Mundtrockenheit (2,8 %).

Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die unerwünschte Ereignisse von substanzspezifischem Interesse bei zystischer Fibrose berichteten, sind in Tabelle 5 auf Seite 8 aufgeführt (ungeachtet eines kausalen Zusammenhangs). Unter der Anwendung von Tiotropium nahmen die Symptome, die als Manifestationen der zystischen Fibrose angesehen werden, numerisch, allerdings nicht statistisch signifikant, zu. Dies betraf insbesondere Patienten im Alter von ≤ 11 Jahren.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8

Von den auf Placebo randomisierten Patienten waren 34 (10,9%) von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betroffen, von den auf Spiriva Respimat randomisierten Patienten 56 (12,0%).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Spiriva Respimat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter unter 1 Jahr gewährt.

Tabelle 4: Adjustierte mittlere Abweichung vom Placebo-Wert, absolute Änderungen gegenüber Baseline nach 12 Wochen

	Phase II		Phase III			
	Alle Patienten (N _{Spiriva} = 176, N _{Placebo} = 168)		Alle Patienten (N _{Spiriva} = 293, N _{Placebo} = 147)		≤ 11 Jahre (N _{Spiriva} = 95, N _{Placebo} = 47)	≥ 12 Jahre (N _{Spiriva} = 198, N _{Placebo} = 100)
	Mittelwert (95 % KI)	p-Wert	Mittelwert (95 % KI)	p-Wert	Mittelwert (95 % KI)	Mittelwert (95 % KI)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (% vom Soll) ^a absolute Änderungen	3,39 (1,67; 5,12)	< 0,001	1,64 (-0,27; 3,55)	0,092	-0,63 (-4,58; 3,32)	2,58 (0,50; 4,65)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (Liter) absolute Änderungen	0,09 (0,05; 0,14)	< 0,001	0,07 (0,02; 0,12)	0,010	0,01 (-0,07; 0,08)	0,10 (0,03; 0,17)
Tiefstwert FEV ₁ (% vom Soll) ^a absolute Änderungen	2,22 (0,38; 4,06)	0,018	1,40 (-0,50; 3,30)	0,150	-1,24 (-5,20; 2,71)	2,56 (0,49; 4,62)
Tiefstwert FEV ₁ (Liter) absolute Änderungen	0,06 (0,01; 0,11)	0,028	0,07 (0,02; 0,12)	0,012	-0,01 (-0,08; 0,06)	0,10 (0,03; 0,17)

^a Kombinierte primäre Endpunkte

Tabelle 5: Prozentsatz der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von substanzspezifischem Interesse bei zystischer Fibrose während der 12-wöchigen Behandlungsphase, nach Altersgruppen, ungeachtet eines kausalen Zusammenhangs (gepoolte Werte der Phase-II- und Phase-III-Studien)

	≤ 11 Jahre		≥ 12 Jahre	
	N _{Placebo} = 96	N _{Spiriva} = 158	N _{Placebo} = 215	N _{Spiriva} = 307
Bauchschmerzen	7,3	7,0	5,1	6,2
Obstipation	1,0	1,9	2,3	2,6
Distales intestinales Obstruktions-Syndrom	0	0	1,4	1,3
Atemwegsinfektionen	34,4	36,7	28,4	28,3
Verstärkte Bronchialsekretion	1,0	5,1	5,6	6,2
Exazerbationen	10,4	14,6	18,6	17,9

„Distales intestinales Obstruktions-Syndrom“ und „verstärkte Bronchialsekretion“ sind „MedDRA preferred terms“. „Atemwegsinfektionen“ ist ein „MedDRA higher level group term“. „Bauchschmerzen“, „Obstipation“ und „Exazerbationen“ sind Zusammenfassungen mehrerer „MedDRA preferred terms“.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Allgemeine Einleitung

Tiotropiumbromid ist eine nicht chirale quartäre Ammonium-Verbindung und in Wasser nur schwer löslich. Tiotropiumbromid wird als Inhalationslösung mittels Respimat Inhalator angewendet. Annähernd 40 % der inhalierten Dosis wird in der Lunge, dem Zielorgan, deponiert. Die verbleibende Dosis gelangt in den Gastrointestinaltrakt. Ein Teil der unten beschriebenen pharmakokinetischen Ergebnisse wurde mit Dosen erzielt, die über der empfohlenen therapeutischen Dosis liegen.

b) Allgemeine Charakteristika des Wirkstoffs nach Anwendung des Arzneimittels

Resorption: Nach Inhalation durch junge gesunde Probanden zeigten Daten zur Urinausscheidung, dass annähernd 33 % der inhalierten Dosis den systemischen Blutkreislauf erreichen. Orale Tiotropiumbromid-Lösungen weisen eine absolute Bioverfügbarkeit von 2-3 % auf. Ein Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Resorption dieser quartären Ammonium-Verbindung ist nicht zu erwarten. Die maximale Tiotropium-Plasmakonzentration wurde 5-7 Minuten nach Inhalation beobachtet. Im Steady State wurde bei COPD-Patienten ein Spitzen-Plasmaspiegel von Tiotropium von 10,5 pg/ml erreicht. Dieser Wert fiel einem Multikompartimentmodell folgend schnell ab. Die tiefste Plasmakonzentration im Steady State betrug 1,60 pg/ml. Bei Asthma-Patienten wurde 5 Minuten nach Verabreichung der gleichen Dosis im Steady State eine maximale Tiotropium-Plasmakonzentration von 5,15 pg/ml erreicht. Die systemische Exposition nach Tiotropium-Inhalation mit dem Respimat Inhalator oder mit dem HandiHaler Inhalator ist vergleichbar.

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung des Wirkstoffes beträgt 72 %, das Verteilungsvolumen 32 l/kg. Örtliche Konzentrationen in der Lunge sind nicht bekannt, jedoch lässt die Anwendungsart wesentlich höhere Werte in der Lunge erwarten. Untersuchungen an Ratten zeigten, dass Tiotropium die

Blut-Hirn-Schranke nicht in einem bedeutenden Maße passiert.

Biotransformation: Das Ausmaß der Metabolisierung ist gering. Dies zeigt sich in der Tatsache, dass 74 % einer intravenösen Dosis bei jungen gesunden Probanden unverändert renal ausgeschieden wird. Der Ester 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: Die effektive Halbwertszeit von Tiotropium liegt bei gesunden Probanden und COPD-Patienten zwischen 27 und 45 Stunden nach Inhalation. Bei Asthma-Patienten beträgt die effektive Halbwertszeit 34 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 Inhalation der Lösung bis zum Steady State liegt die Urinausscheidung bei COPD-Patienten bei 18,6 % der Dosis (0,93 µg), der Rest besteht hauptsächlich aus nicht resorbiertem Arzneimittel im Darm und wird fäkal ausgeschieden. Nach Inhalation der Lösung durch gesunde Probanden liegt die Urinausscheidung bei 20,1-29,4 % der Dosis,

der Rest besteht hauptsächlich aus nicht resorbiertem Arzneimittel im Darm und wird fäkal ausgeschieden. Bei Asthma-Patienten werden im Steady State innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung 11,9 % der Dosis (0,595 µg) unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Nieren Clearance von Tiotropium liegt über der Creatinin-Clearance, was auf eine Ausscheidung in den Urin hinweist.

Nach chronischer einmal täglicher Anwendung bei COPD-Patienten wurde der pharmakokinetische Steady State spätestens nach 7 Tagen erreicht, ohne dass es danach zur Akkumulation kam.

Linearität / Nicht-Linearität: Unabhängig von der Darreichungsform zeigt Tiotropium im therapeutischen Bereich eine lineare Pharmakokinetik.

c) 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 (347 ml/min bei COPD-Patienten < 65 Jahre bis 275 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. Bei Asthma-Patienten ändert sich die Tiotropium-Exposition nicht mit dem Alter.

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 einer Einzeldosis 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. Bei Asthma-Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance 50-80 ml/min) führte die Tiotropium-Inhalation im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht zu einem relevanten Anstieg der Exposition.

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 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.

Kinder und Jugendliche:

Asthma

Die Spitzen- und Gesamtexposition (AUC und Urinausscheidung) gegenüber Tiotropium ist zwischen Asthmapatienten der Altersgruppen 6 - 11 Jahre, 12 - 17 Jahre und \geq 18 Jahre vergleichbar. Basierend auf der Urinausscheidung war die Gesamtexposition gegenüber Tiotropium bei Patienten von 1 bis 5 Jahren 52 - 60 % niedriger als in den anderen älteren Altersgruppen. Nach Anpassung an die Körperoberfläche waren die Daten zur Gesamtexposition in allen Altersgruppen vergleichbar. Bei Patienten von 1 bis 5 Jahren wurde Spiriva Respimat über eine Inhalierhilfe mit Gesichtsmaske verabreicht.

COPD

Im COPD-Studienprogramm gab es keine Kinder und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.2).

Zystische Fibrose

Bei Zystische-Fibrose-Patienten im Alter von \geq 5 Jahren lag der Tiotropium-Plasmaspiegel im Steady State, 5 Minuten nach der Inhalation einer 5 Mikrogramm-Dosis, bei 10,1 pg/ml. Er fiel anschließend schnell ab. Der verfügbare Anteil der abgegebenen Dosis war bei Zystische-Fibrose-Patienten im Alter von $<$ 5 Jahren, die einen Spacer und eine Maske benutzten, etwa 3- bis 4-fach geringer als bei Zystische-Fibrose-Patienten im Alter von \geq 5 Jahren. Bei Zystische-Fibrose-Patienten im Alter von $<$ 5 Jahren bestand ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Tiotropium-Exposition.

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 zeigten, sowie Prostatitis mit proteinreichen Ablagerungen und Lithiasis in der Blase bei Ratten.

Bei jungen Ratten wurden nach Exposition vom 7. Lebenstag bis zur Geschlechtsreife die gleichen direkten und indirekten pharmakologischen Veränderungen beobachtet wie in den Studien zur Toxizität bei wieder-

holter Anwendung, sowie auch Rhinitis. Es wurde keine systemische Toxizität festgestellt. Es gab keine toxikologisch relevanten Auswirkungen auf die Hauptentwicklungsparameter, auf die Entwicklung der Trachea und der Hauptorgane.

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

Benzalkoniumchlorid
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Gereinigtes Wasser
Salzsäure 3,6 % (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art und Material des Behältnisses im Kontakt mit dem Arzneimittel:
Lösung, gefüllt in eine Polyethylen/Polypropylen-Patrone mit einer Schutzkappe aus Polypropylen mit integriertem Silikondichtungsring. Die Patrone befindet sich in einem Aluminiumzylinder.

Packungsgrößen und beigefügtes Medizinprodukt:

- Einzelpackung:
1 Respimat Inhalator und 1 Patrone; entspricht 60 Hüben (30 therapeutische Dosen)
- Doppelpackung:
2 Einzelpackungen, bestehend aus je 1 Respimat Inhalator und 1 Patrone, entspricht 60 Hüben (30 therapeutische Dosen)
- Dreifachpackung:
3 Einzelpackungen, bestehend aus je 1 Respimat Inhalator und 1 Patrone, entspricht 60 Hüben (30 therapeutische Dosen)

- Klinikpackung:
8 Einzelpackungen, bestehend aus je 1 Respimat Inhalator und 1 Patrone, entspricht 60 Hüben (30 therapeutische Dosen)

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

52523.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12.09.2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08.05.2017

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2018

11. WEITERE ANGABEN

Verkaufsabgrenzung
Verschreibungspflichtig

Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers in Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tel.: 0 800 / 77 90 900
Fax: 0 61 32 / 72 99 99
E-Mail: info@boehringer-ingelheim.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt