

Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 16 Mikrogramm Tiotropiumbromid entsprechend 13 Mikrogramm Tiotropium.

Die aus dem Mundstück des Zonda®-Inhalators abgegebene Menge beträgt 10 Mikrogramm Tiotropium pro Kapsel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 18 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.

Farblose und durchsichtige Kapseln der Größe 3 mit weißem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Braltus® ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Linderung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Braltus® ist indiziert zur Anwendung bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Art der Anwendung: Zur Inhalation.

Empfohlene Dosis

Erwachsene ab 18 Jahren:

Einmal täglich den Inhalt von **einer** Kapsel mit dem Zonda®-Inhalator inhalieren.

Die Inhalation sollte zur jeweils gleichen Tageszeit erfolgen.

Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.

Die abgegebene Menge einer Kapsel (10 Mikrogramm) ist ausreichend und stellt die Standarddosis einer Behandlung mit Braltus® dar.

Braltus® Kapseln sind nur zur Inhalation und dürfen nicht eingenommen werden.

Braltus® Kapseln dürfen nur mit dem Zonda®-Inhalator inhaliert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten können Tiotropiumbromid in der empfohlenen Dosis anwenden.

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

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

Kinder und Jugendliche

Braltus® darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Tiotropiumbromid bei Kindern und Jugendlichen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tiotropiumbromid bei zystischer Fibrose bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

Art der Anwendung/Gebrauchsanweisung für den Zonda®-Inhalator

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

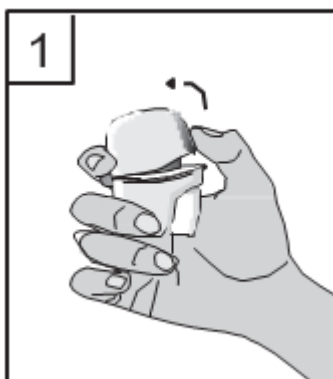
Der Zonda®-Inhalator wurde speziell für Braltus® Kapseln entwickelt und darf nicht zur Anwendung von anderen Arzneimitteln verwendet werden. Braltus® Kapseln dürfen nur mit dem Zonda®-Inhalator inhaliert werden. Die Patienten dürfen keinen anderen Inhalator zur Anwendung von Braltus® Kapseln anwenden. Der Patient ist anzuweisen, die Gebrauchsanweisung sorgfältig zu beachten. Er sollte auf die zusätzlichen Abbildungen auf der Deckelinnenseite des Umkartons aufmerksam gemacht werden, auf denen das korrekte Einlegen der Kapsel in den Inhalator dargestellt ist. **Um ein Erstickenrisiko zu vermeiden, muss der Patient angewiesen werden, die Kapsel NIE direkt in das Mundstück zu legen.**

Der Zonda®-Inhalator **darf nur mit der beiliegenden Flasche mit Kapseln verwendet werden.** Die Flasche befindet sich in einer Packung zusammen mit dem Inhalator oder in einer Bündelpackung bestehend aus einer Packung mit der Flasche und einer separaten Packung mit dem Inhalator. Entsorgen Sie den Zonda®-Inhalator, sobald die mitgelieferten Kapseln aufgebraucht sind.



1. Schutzkappe
2. Mundstück
3. Geräteunterteil
4. Ansteckknopf
5. Kapselkammer

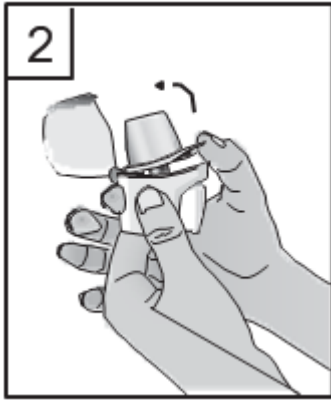
1. Öffnen Sie die Schutzkappe durch Hochziehen.



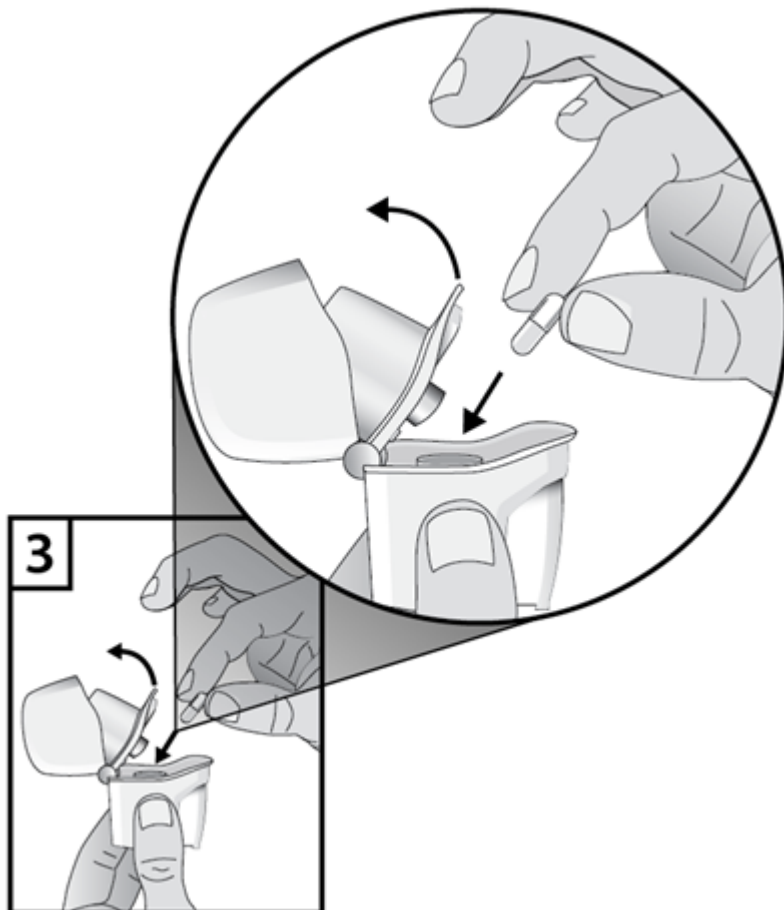
Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

2. Halten Sie das Geräteunterteil des Inhalators fest und öffnen Sie dann das Mundstück durch Hochziehen in Pfeilrichtung.



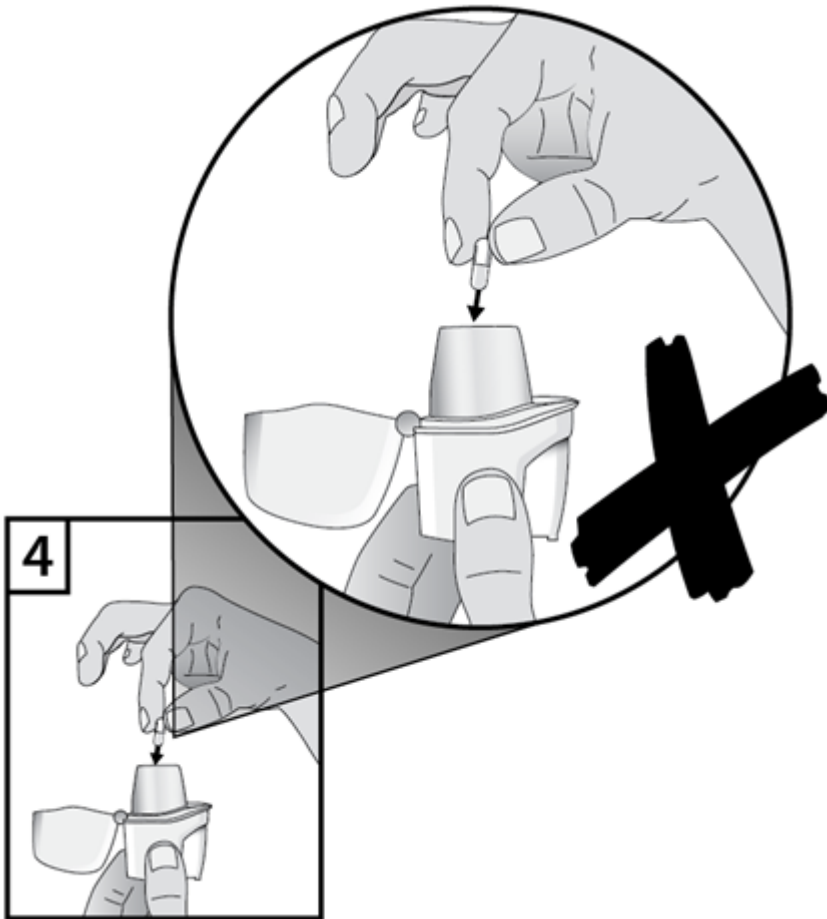
3. Entnehmen Sie eine Braltus® Kapsel unmittelbar vor der Anwendung aus der Flasche und verschließen Sie anschließend die Flasche sorgfältig. Legen Sie die Kapsel in die Kapselkammer im Geräteunterteil des Inhalators. Bewahren Sie die Kapsel **nicht** im Zonda®-Inhalator auf.



Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

4. Um ein Erstickenrisiko zu vermeiden, legen Sie die Kapsel NIE direkt in das Mundstück.



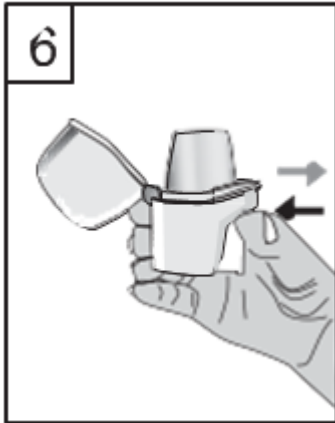
5. Klappen Sie das Mundstück zu, bis ein Klickgeräusch zu hören ist. Lassen Sie dabei die Schutzkappe offen.



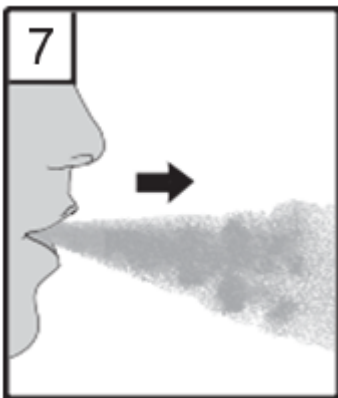
Braltus[®] 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

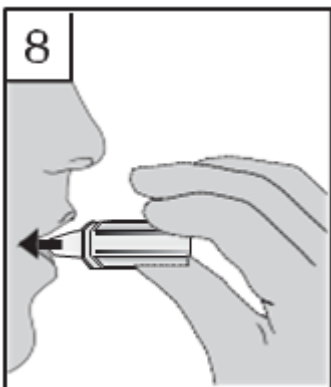
6. Halten Sie den Inhalator mit dem Mundstück nach oben. Drücken Sie den Anstechknopf einmal bis zum Anschlag ein. Lassen Sie den Anstechknopf danach wieder los. Die Kapsel wird damit angestochen und das Arzneimittel ist für die Inhalation verfügbar.



7. Atmen Sie vollständig aus. Es ist wichtig, sich dabei vom Mundstück abzuwenden. Atmen Sie keinesfalls in das Mundstück hinein.



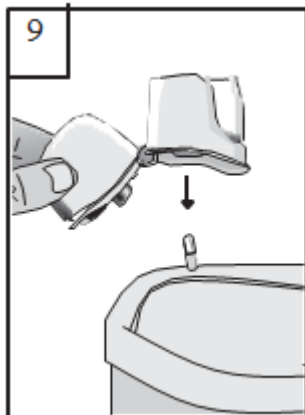
8. Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und halten Sie den Kopf aufrecht. Umschließen Sie das Mundstück mit den Lippen und atmen Sie langsam und tief genug ein, bis Sie hören oder fühlen, dass die Kapsel in der Kapselkammer vibriert. Halten Sie Ihren Atem so lange wie möglich an, ohne dass es unangenehm wird, während Sie den Inhalator absetzen. Atmen Sie nun normal weiter. Wiederholen Sie Schritt 7 und 8, um die Kapsel vollständig zu entleeren.



Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

9. Öffnen Sie nach der Anwendung erneut das Mundstück und kippen Sie die leere Kapsel aus dem Inhalator. Verschließen Sie Mundstück und Schutzkappe wieder und bewahren Sie den Zonda®-Inhalator auf.



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

Bei Bedarf kann der Patient das Mundstück des Zonda®-Inhalators nach der Anwendung mit einem trockenen Tuch oder Papiertuch abwischen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Atropin oder einem seiner Derivate, wie z. B. Ipratropium oder Oxitropium oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil Lactose-Monohydrat (enthält Milchprotein).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung mit einmal täglicher Anwendung sollte Tiotropiumbromid nicht zur Erstbehandlung akuter Bronchospasmen, d. h. nicht als Notfallarzneimittel, eingesetzt werden.

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

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

Wie bei anderen inhalativen Therapien kann es nach der Anwendung zu einem paradoxen Bronchospasmus mit einer sofortigen Verstärkung von Keuchen und Kurzatmigkeit kommen. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf einen schnell wirksamen Bronchodilatator an und sollte umgehend behandelt werden. Braltus® sollte sofort abgesetzt werden. Der Patient muss untersucht und, falls notwendig, muss eine Alternativtherapie eingeleitet werden.

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 Farbbefinden 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, kann bei längerer Dauer zum Auftreten von Karies führen.

Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

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

Jede Kapsel enthält 18 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Braltus® nicht anwenden. Der sonstige Bestandteil Lactose kann Spuren von Milchprotein enthalten, das bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit oder Allergie gegen Milchprotein Reaktionen verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die Anwendung von lang-wirkenden β_2 -Agonisten (LABA) oder inhalativen Corticosteroiden (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

Fertilität

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

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Tiotropium bei Schwangeren vor. Tierstudien geben 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 Braltus® 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 Tiotropiumbromid während der Stillzeit nicht empfohlen. Tiotropiumbromid ist eine langwirksame Substanz. Eine Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt/beendet oder ob die Behandlung mit Braltus® fortgesetzt/beendet werden soll, sollte unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Behandlung mit Braltus® für die Frau getroffen werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten der unten aufgelisteten Nebenwirkungen basieren auf groben Inzidenzraten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (d. h. den auf Tiotropium zurückgeführten Ereignissen) 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).

Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

Systemorganklasse/MedDRA-Terminologie	Häufigkeit
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u> Dehydrierung	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u> Schwindel Kopfschmerz Geschmacksstörungen Insomnie	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Selten
<u>Augenerkrankungen</u> Verschwommenes Sehen Glaukom Erhöhter Augeninnendruck	Gelegentlich Selten Selten
<u>Herzerkrankungen</u> Vorhofflimmern Supraventrikuläre Tachykardie Tachykardie Palpitationen	Gelegentlich Selten Selten Selten
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u> Pharyngitis Dysphonie Husten Bronchospasmus Epistaxis Laryngitis Sinusitis	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Selten Selten Selten Selten
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Trockener Mund Gastroösophagealer Reflux Obstipation Oropharyngeale Candidose Intestinale Obstruktion, inklusive paralytischem Ileus Gingivitis Glossitis Dysphagie Stomatitis Übelkeit Karies	Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Selten Selten Selten Selten Selten Selten Selten Nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Immunsystems</u> Hautausschlag Urtikaria Juckreiz Überempfindlichkeitsreaktionen (inklusive Reaktionen vom Soforttyp) Angioödem Anaphylaktische Reaktion Hautinfektion, Hautulkus Trockene Haut	Gelegentlich Selten Selten Selten Selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u> Gelenkschwellung	Nicht bekannt

Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Dysurie	Gelegentlich
Harnverhalt	Gelegentlich
Harnwegsinfekte	Selten

Allergische Reaktionen

Der sonstige Bestandteil Lactose kann Spuren von Milchprotein enthalten, das bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit oder Allergie gegen Milchprotein Reaktionen verursachen kann.

Tiotropiumbromid sollte sofort abgesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeit oder eine allergische Reaktion auftritt. Der Patient sollte dann auf die gewohnte Weise therapiert werden.

Paradoxe Bronchospasmus

Wie bei anderen inhalativen Therapien kann es nach der Anwendung zu einem paradoxen Bronchospasmus mit einer sofortigen Verstärkung von Keuchen und Kurzatmigkeit kommen. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf einen schnell wirksamen Bronchodilatator an und sollte umgehend behandelt werden. Braltus® sollte sofort abgesetzt werden. Der Patient muss untersucht und, falls notwendig, muss eine Alternativtherapie eingeleitet werden.

Angaben zu ausgewählten Nebenwirkungen

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Mit fortgeschrittenem Alter ist eine Zunahme der anticholinergen Effekte möglich.

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 Kapseln 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

Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

cholinergen (bronchokonstriktiven) Effekte von Acetylcholin, das aus den parasympathischen Nervenendigungen freigesetzt wird. Es weist eine ähnliche Affinität zu den Muskarinrezeptor-Subtypen M_1 bis M_5 auf. In den Luftwegen wirkt Tiotropiumbromid kompetitiv und reversibel antagonistisch an den M_3 -Rezeptoren, was zu einer Relaxation führt. Die Wirkung war dosisabhängig und hielt länger als 24 Stunden an. Die lange Wirkdauer ist wahrscheinlich auf die sehr langsame Dissoziation von den M_3 -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 M_2 -Rezeptor ist schneller als die vom M_3 -Rezeptor, was sich in funktionellen *In-vitro*-Studien als kinetisch kontrollierte Rezeptorselektivität von M_3 gegenüber M_2 herausstellte. Die hohe Wirkstärke und langsame Rezeptordissoziation korreliert klinisch mit signifikanter und lang wirkender Bronchodilatation bei Patienten mit COPD.

Kardiale Elektrophysiologie

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm umfasste vier 1-jährige und zwei 6-monatige randomisierte, doppelblinde Studien an 2.663 Patienten (von denen 1.308 Tiotropiumbromid erhielten). Das 1-Jahres-Programm bestand aus zwei Placebo-kontrollierten Studien sowie zwei Studien mit aktiver Kontrolle (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 [FEV_1] 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 Langzeitstudien (6 Monate und 1 Jahr)

Dyspnoe, Belastungstoleranz

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 9-monatigen klinischen Studie mit 492 Patienten verbesserte 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 Tiotropium-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe um 10,9 Prozentpunkte höher (59,1 % in der Tiotropiumbromid-Gruppe im Vergleich zu 48,2 % in der Kontroll-Gruppe [$p = 0,029$]). Der durchschnittliche Unterschied zwischen den Gruppen war 4,19 Einheiten ($p = 0,001$; Konfidenzintervall 1,69-6,68). Die Verbesserungen in den Subskalen des SGRQ-Scores betrugen 8,19 Einheiten für „Symptome“, 3,91 Einheiten für „Aktivität“ und 3,61 Einheiten für „Auswirkung auf den Alltag“. Die Verbesserungen in allen diesen Subskalen waren statistisch signifikant.

COPD-Exazerbationen

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 1.829 Patienten mit mäßiger bis sehr schwerer COPD reduzierte Tiotropiumbromid den Anteil der Patienten mit COPD-Exazerbationen statistisch signifikant (32,2 % vs. 27,8 %). Weiterhin wurde die Anzahl der Exazerbationen um 19 % statistisch signifikant (1,05 vs. 0,85 Exazerbationen pro Patientenjahr) reduziert. Krankenhauseinweisungen aufgrund von

Braltus[®] 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

COPD-Exazerbationen erfolgten in der Tiotropiumbromid-Gruppe bei 7,0 % der Patienten und bei 9,5 % der Patienten in der Placebogruppe ($p = 0,056$); die Anzahl der Krankenhauseinweisungen wegen COPD wurde um 30 % (0,25 vs. 0,18 Ereignisse pro Patientenjahr) verringert.

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

Tabelle 1: Zusammenfassung von Exazerbations-Endpunkten

Endpunkt	Tiotropium 18 Mikrogramm Pulver zur Inhalation ⁴ n = 3.707	Salmeterol 50 Mikrogramm (HFA-Dosieraerosol) n = 3.669	Ratio (95 %-Konfi- denz-intervall)	p-Wert
Zeit (Tage) bis zur ersten Exazerbation ¹	187	145	0,83 (0,77-0,90)	< 0,001
Zeit bis zur ersten schweren (krankenhauspflichtigen) Exazerbation ²	–	–	0,72 (0,61-0,85)	< 0,001
Patienten mit ≥ 1 Exazerbation, n (%) ³	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85-0,95)	< 0,001
Patienten mit ≥ 1 schweren (krankenhauspflichtigen) Exazerbation, n (%) ³	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66-0,89)	< 0,001

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

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

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

⁴ Tiotropium 18 Mikrogramm Pulver zur Inhalation gibt 10 Mikrogramm Tiotropium ab.

Im Vergleich zu Salmeterol verlängerte Tiotropiumbromid 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; $p < 0,001$). Tiotropiumbromid verlängerte auch die Zeit bis zur ersten schweren (krankenhauspflichtigen) Exazerbation (Hazard Ratio: 0,72; 95 %-KI: 0,61-0,85; $p < 0,001$).

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

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 4-Jahres-Studie mit 5.993 randomisierten Patienten (3.006 mit Placebo und 2.987 mit Tiotropiumbromid behandelt) blieb die aus der Behandlung mit Tiotropiumbromid resultierende Verbesserung des FEV₁-Wertes gegenüber Placebo über die Studiendauer konstant. In der Tiotropiumbromid-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 der FEV₁ war unter Placebo und Tiotropiumbromid vergleichbar. Während der Behandlung mit Tiotropiumbromid verminderte sich das Sterberisiko um 16 %. Todesfälle traten mit einer Inzidenzrate von 4,79 pro 100 Patientenjahre in der Placebo-Gruppe und 4,10 pro 100 Patientenjahre in der Tiotropium-Gruppe auf (Hazard Ratio Tiotropium/Placebo = 0,84; 95 %-KI: 0,73-0,97). Die Behandlung mit Tiotropium verringerte das Risiko eines respiratorischen Versagens (ermittelt aus den unerwünschten Ereignissen) um 19 % (2,09 gegenüber 1,68 Fällen pro 100 Patientenjahren, relatives Risiko Tiotropium/Placebo = 0,81; 95 %-KI: 0,65-0,999).

Aktiv-kontrollierte Tiotropium-Studie

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

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

Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

In der Post-Marketing-Studie zum Vergleich von Tiotropiumbromid mit einem Soft Inhaler und Tiotropiumbromid mit einem Pulverinhalator war die Gesamtmortalität, einschließlich Nachverfolgung des Vitalstatus, unter Tiotropiumbromid mit einem Pulverinhalator und unter Tiotropiumbromid mit einem Soft Inhaler vergleichbar (Hazard Ratio Tiotropiumbromid mit einem Pulverinhalator/Tiotropiumbromid mit einem Soft Inhaler: 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

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

Resorption

Die nach Pulverinhalation bei jungen gesunden Probanden gemessene absolute Bioverfügbarkeit von 19,5 % weist auf eine hohe Bioverfügbarkeit des in die Lunge gelangten Anteils hin. Orale Tiotropium-Lösungen weisen eine absolute Bioverfügbarkeit von 2-3 % auf. Die maximale Tiotropium-Plasmakonzentration wurde 5-7 Minuten nach Inhalation beobachtet.

Im Steady state betrug der Spitzen-Plasmaspiegel von Tiotropium bei COPD-Patienten 12,9 pg/ml und fiel einem Multikompartiment-Modell folgend schnell ab. Die tiefste Plasmakonzentration im Steady state betrug 1,71 pg/ml. Die systemische Exposition nach Inhalation von Tiotropiumbromid mit einem Pulverinhalator ist vergleichbar mit der Inhalation mit einem Soft Inhaler.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Tiotropium beträgt 72 %, das Verteilungsvolumen 32 l/kg. Lokale 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 einem Alkohol (N-Methylscopin) und einer 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 liegt die Urinausscheidung bei COPD-Patienten im Steady state in 24 Stunden bei 7 % (1,3 Mikrogramm) 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.

Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Wie für alle überwiegend renal ausgeschiedenen Arzneimittel zu erwarten, ging ein fortgeschrittenes 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 führt 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 nicht-enzymatische Esterspaltung zu pharmakologisch inaktiven Produkten abgebaut.

Japanische COPD-Patienten: In einem Studienquervergleich lag die mittlere Spitzen-Plasmakonzentration von Tiotropium 10 Minuten nach der Inhalation von Tiotropium im Steady state bei japanischen COPD-Patienten um 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.

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 Gabe 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 erhöhte 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.

Schädigungen hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung konnten nur für maternal toxischen 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 betrugen. Studien 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 (enthält Milchprotein)

Die Kapselhülle besteht aus Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

Braltus[®] 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: 30 Tage (Flasche mit 15 Kapseln) oder 60 Tage (Flasche mit 30 Kapseln)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyethylen hoher Dichte (HDPE)-Flaschen mit Polypropylen (PP)-Schraubdeckel und Polyethylen (PE)-Sicherheitsringen sowie einer Polyethylen geringer Dichte (LDPE)-Kapsel mit Trockenmittel (enthält Siliciumdioxid-Gel). Jede Flasche enthält 15 oder 30 Kapseln und wird in einem Umkarton mit einem Zonda[®]-Inhalator bereitgestellt.

Der Zonda[®]-Inhalator ist ein Inhalator zur Inhalation von Einzeldosen mit einem grünen Gehäuse und Schutzkappe mit einem weißen Druckknopf, der aus Poly(acrylnitril-co-butadien-co-styrol) (ABS)-Plastikmaterialien und rostfreiem Stahl besteht.

Einzelpackung mit 15 oder 30 Kapseln und einem Zonda[®]-Inhalator.

Mehrfachpackungen entweder mit 60 Kapseln (2 Packungen zu 30 Kapseln) und 2 Zonda[®]-Inhalatoren oder mit 90 Kapseln (3 Packungen zu 30 Kapseln) und 3 Zonda[®]-Inhalatoren.

Bündelpackung bestehend aus einer Packung mit 30 Kapseln (Flasche) und einer separaten Packung mit einem Zonda[®]-Inhalator.

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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Mitvertrieb:
ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

93505.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juni 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. April 2021

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

Braltus[®] 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

teva

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig