

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Srivasso 18 μικρογραμμάρια, κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 22,5 μικρογραμμάρια tiotropium bromide monohydrate που ισοδυναμούν με 18 μικρογραμμάρια tiotropium.
Η δόση που χορηγείται (η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής HandiHaler) είναι 10 μικρογραμμάρια tiotropium.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε καψάκιο περιέχει περίπου 5,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο.

Σκληρά καψάκια ανοιχτού πράσινου χρώματος, που περιέχουν τη σκόνη για εισπνοή, με τον κωδικό του προϊόντος ΠΙ 01 και το λογότυπο της εταιρείας τυπωμένο στο καψάκιο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το tiotropium ενδείκνυται ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για χρήση από το αναπνευστικό.

Η συνιστώμενη δοσολογία του tiotropium bromide είναι η εισπνοή του περιεχομένου ενός καψακίου μια φορά την ημέρα μέσω της συσκευής HandiHaler την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση.

Τα καψάκια του tiotropium bromide προορίζονται μόνο για εισπνοή και όχι για από του στόματος χορήγηση.

Τα καψάκια του tiotropium bromide δεν πρέπει να καταπίνονται.

Το tiotropium bromide πρέπει να εισπνέεται μόνο με τη συσκευή HandiHaler.

Ειδικοί πληθυσμοί

Γηριατρικοί ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιούν το tiotropium bromide στη συνιστώμενη δοσολογία.

Ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μπορούν να χρησιμοποιούν το tiotropium bromide στη συνιστώμενη δοσολογία. Για ασθενείς με μέτρια έως βαριά ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/ λεπτό) βλ. την παράγραφο 4.4 και την παράγραφο 5.2.

Ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας μπορούν να χρησιμοποιούν το tiotropium bromide στη συνιστώμενη δοσολογία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

ΧΑΠ

Δεν υπάρχει σχετική χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας κάτω των 18 ετών) στην ένδειξη που αναφέρεται στην παράγραφο 4.1.

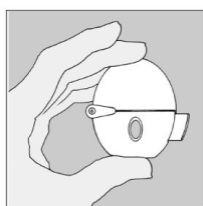
Κυστική ίνωση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Srivasso 18 μικρογραμμάρια σε παιδιά και εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

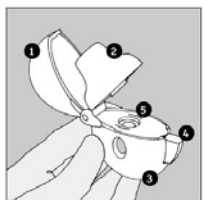
Τρόπος χορήγησης

Προκειμένου να διασφαλιστεί η σωστή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος ο ασθενής θα πρέπει να εκπαιδευτεί στη χρήση της εισπνευστικής συσκευής από το γιατρό ή άλλον επαγγελματία υγείας.

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

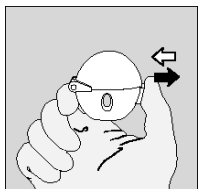


Θυμηθείτε να ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες του ιατρού σας όταν χρησιμοποιείτε το Srivasso. Το HandiHaler έχει σχεδιαστεί ειδικά για το Srivasso. Δεν πρέπει να το χρησιμοποιείτε για να λάβετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο. Μπορείτε να χρησιμοποιείτε το HandiHaler σας έως και επί ένα έτος για να λαμβάνετε το φάρμακό σας.

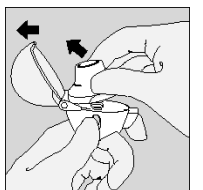


Το HandiHaler

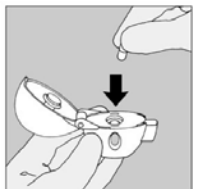
1. Προστατευτικό καπάκι
2. Επιστόμιο
3. Βάση
4. Κουμπί διάτρησης
5. Κεντρικός θάλαμος



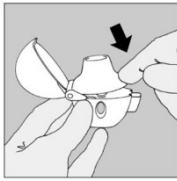
1. Για να ανοίξετε το προστατευτικό καπάκι πιέστε το κουμπί διάτρησης τελείως και στη συνέχεια ελευθερώστε το.



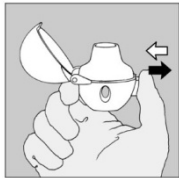
2. Ανοίξτε εντελώς το προστατευτικό καπάκι τραβώντας το προς τα επάνω. Στη συνέχεια ανοίξτε το επιστόμιο τραβώντας το προς τα επάνω.



3. Αφαιρέστε ένα καψάκιο Srivasso από την κυψέλη (μόνο αμέσως πριν τη χρήση, βλ. χειρισμό κυψέλης) και τοποθετήστε το στον κεντρικό θάλαμο (5), όπως φαίνεται στο σχήμα. Δεν έχει σημασία με ποια κατεύθυνση τοποθετείται το καψάκιο στο θάλαμο.



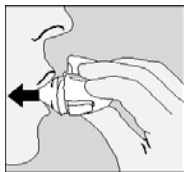
4. Κλείστε το επιστόμιο καλά μέχρι να ακούσετε το χαρακτηριστικό ήχο «κλικ», αφήνοντας το προστατευτικό καπάκι ανοιχτό.



5. Κρατήστε τη συσκευή Handihaler με το επιστόμιο προς τα επάνω και πατήστε τελείως μόνο μια φορά το κουμπί διάτρησης και αφήστε το. Αυτή η κίνηση προκαλεί τρύπες στο καπάκιο και επιτρέπει στο φάρμακο να αποδεσμευτεί, όταν εισπνεύσετε.



6. Εκπνεύστε όσο μπορείτε πιο βαθιά.
Σημαντικό: αποφύγετε να εκπνεύσετε μέσα στο επιστόμιο οποιαδήποτε στιγμή.

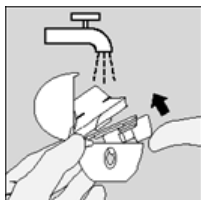


7. Βάλτε το HandiHaler στο στόμα σας και κλείστε τα χείλη σας ερμητικά γύρω από το επιστόμιο. Διατηρείστε το κεφάλι σας σε κατακόρυφη θέση και εισπνεύστε αργά και βαθιά, αλλά με ένα ρυθμό επαρκή ώστε να ακούτε ή να νιώσετε το καπάκιο να δονείται. Εισπνεύσατε μέχρις ότου οι πνεύμονές σας γεμίσουν, μετά κρατήστε την αναπνοή σας για όση ώρα μπορείτε άνετα και παράλληλα βγάλτε το HandiHaler από το στόμα σας. Ξεκινήστε πάλι να αναπνέετε κανονικά. Επαναλάβετε τα βήματα 6 και 7 άλλη μια φορά, προκειμένου να αδειάσει το καπάκιο τελείως.



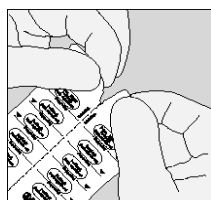
8. Ανοίξτε το επιστόμιο ξανά. Βγάλτε το χρησιμοποιημένο καπάκιο και πετάξτε το. Κλείστε το επιστόμιο και το προστατευτικό καπάκι για να αποθηκεύσετε τη συσκευή HandiHaler.

Καθαρισμός του HandiHaler

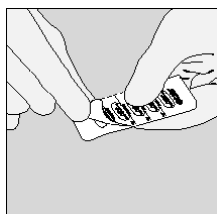


Καθαρίστε το HandiHaler μια φορά το μήνα. Ανοίξτε το προστατευτικό καπάκι και το επιστόμιο. Μετά ανοίξτε τη βάση σηκώνοντας προς τα επάνω το κουμπί διάτρησης. Ξεπλύνετε όλη τη συσκευή με ζεστό νερό για να απομακρύνετε οποιοδήποτε υπόλειμμα κόνεως. Στεγνώστε το HandiHaler σχολαστικά τινάζοντας την περίσσεια νερού έξω πάνω σε μια χαρτοπετσέτα και έπειτα αφήνοντας να στεγνώσει στον αέρα, με το προστατευτικό καπάκι, το επιστόμιο και τη βάση ανοικτά. Χρειάζονται 24 ώρες για να στεγνώσουν στον αέρα, για αυτό καθαρίστε το αμέσως μετά τη χρήση και θα είναι έτοιμο για την επόμενη δόση σας. Εάν χρειάζεται, η εξωτερική πλευρά του επιστομίου μπορεί να καθαριστεί με ένα ελαφρώς υγρό, αλλά όχι πολύ βρεγμένο κομμάτι υφάσματος.

Χειρισμός κυψέλης

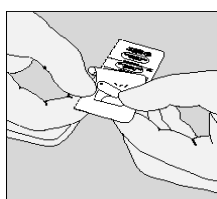


Α. Διαχωρίστε τις ταινίες της κυψέλης σχίζοντας κατά μήκος της διάτρησης.



Β. Ανασηκώστε το πίσω αλουμινένιο κάλυμμα (μόνο αμέσως πριν από τη χρήση) χρησιμοποιώντας τη γλωττίδα, έως ότου το καψάκιο αποκαλυφθεί πλήρως.

Σε περίπτωση που ένα δεύτερο καψάκιο εκτεθεί στον αέρα κατά λάθος, αυτό το καψάκιο θα πρέπει να απορριφθεί.



Γ. Αφαιρέστε το καψάκιο.

Τα καψάκια Stivasso περιέχουν μόνο μια μικρή ποσότητα κόνεως, έτσι ώστε το καψάκιο να είναι μόνο μερικώς γεμάτο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στο έκδοχο που αναφέρεται στην παράγραφο 6.1, ή στην ατροπίνη ή τα παράγωγά της, π.χ ιπρατρόπιο ή οξιτρόπιο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το tiotropium bromide, ως ένα βρογχοδιασταλτικό για θεραπεία συντήρησης, χορηγούμενο μια φορά την ημέρα, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως αρχική θεραπεία των οξέων επεισοδίων βρογχοσπασμού, δηλαδή ως θεραπεία διάσωσης.

Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορούν να εμφανιστούν μετά τη χορήγηση της κόνεως για εισπνοή tiotropium bromide.

Σύμφωνα με την αντιχολινεργική του δραστηριότητα, το tiotropium bromide θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερπλασία του προστάτη ή απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστεως (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν βρογχόσπασμο επαγόμενο από τη διαδικασία της εισπνοής.

Το tiotropium θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου < 6 μήνες, οποιαδήποτε ασταθής ή απειλητική για τη ζωή καρδιακή αρρυθμία ή καρδιακή αρρυθμία που απαιτεί παρέμβαση ή μεταβολή στη φαρμακευτική αγωγή τον τελευταίο χρόνο, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Τάξης III ή IV) εντός του τελευταίου χρόνου. Αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και αυτές οι καταστάσεις μπορεί να επηρεαστούν από τον αντιχολινεργικό μηχανισμό δράσης.

Καθώς η συγκέντρωση στο πλάσμα αυξάνει με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/ λεπτό) το tiotropium bromide θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον ενδεχόμενο κίνδυνο. Δεν υπάρχει μακρόχρονη εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.2).

Στους ασθενείς πρέπει να εφιστάται η προσοχή ώστε να αποφεύγουν την επαφή της φαρμακευτικής κόνεως με τους οφθαλμούς τους. Πρέπει να ενημερωθούν για το ότι κάτι τέτοιο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιτάχυνση της εμφάνισης ή επιδείνωση γλαυκώματος κλειστής γωνίας, οφθαλμικό άλγος ή δυσφορία, παροδική θόλωση οράσεως, οπτικές άλους ή έγχρωμες εικόνες σε συνδυασμό με ερυθρότητα των οφθαλμών λόγω συμφόρησης του επιπεφυκότα και οιδήματος του κερατοειδούς. Εάν εμφανιστεί οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών των συμπτωμάτων από τους οφθαλμούς, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη χρήση του tiotropium bromide και να συμβουλευτούν άμεσα κάποιον ειδικό.

Η ξηροστομία, η οποία έχει παρατηρηθεί με αντι-χολινεργική θεραπεία, μπορεί μακροπρόθεσμα να συσχετιστεί με τερηδόνα στα δόντια.

Το tiotropium bromide δεν πρέπει να χρησιμοποιείται συχνότερα από μια φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.9).

Τα καψάκια Srivasso περιέχουν 5,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Η ποσότητα αυτή δεν προκαλεί συνήθως προβλήματα σε ασθενείς με δυσανεξία στη λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο. Το έκδοχο λακτόζη μονοϋδρική μπορεί να περιέχει μικρές ποσότητες πρωτεϊνών του γάλακτος, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αν και δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, η κόνις για εισπνοή tiotropium bromide έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα, χωρίς κλινικά δεδομένα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Τέτοια φάρμακα ήταν συμπαθητικομιμητικά βρογχοδιασταλτικά, μεθυλοξανθίνες, από του στόματος και εισπνεόμενα στεροειδή, τα οποία χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπευτική αγωγή της ΧΑΠ.

Η χρήση των μακράς διάρκειας δράσης β-αγωνιστών (LABA) ή των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) δε βρέθηκε ότι μεταβάλλει την έκθεση στο tiotropium.

Η συγχορήγηση tiotropium bromide με άλλα φάρμακα, που περιέχουν αντιχολινεργικές ουσίες δεν έχει μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστάται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχει πολύ περιορισμένος αριθμός δεδομένων από τη χρήση του tiotropium σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την τοξικότητα στην αναπαραγωγή σε σχετικές κλινικά δόσεις (βλ. 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Srivasso κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το tiotropium bromide εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Παρόλο που μελέτες, οι οποίες έγιναν σε τρωκτικά, έδειξαν την έκκριση του tiotropium bromide στο μητρικό γάλα μόνο σε μικρές ποσότητες, η χρήση του Srivasso δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Το tiotropium bromide είναι ουσία με μακρά διάρκεια δράσης. Η απόφαση εάν πρέπει να συνεχιστεί/ διακοπεί η γαλουχία ή να συνεχιστεί/ διακοπεί η αγωγή με Srivasso θα πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού στο παιδί και το όφελος της αγωγής με Srivasso στη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα όσον αφορά στη γονιμότητα για το tiotropium. Μια μη κλινική μελέτη που διεξήχθη με το tiotropium δεν έδειξε ανεπιθύμητη δράση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η εμφάνιση ζάλης, θάμβου οράσεως, ή κεφαλαλγίας μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Πολλές από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες επιδράσεις μπορούν να αποδοθούν στις αντιχολινεργικές ιδιότητες του Srivasso.

Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες που αποδίδονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται στις αδρές συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (δηλ. συμβάντα που αποδόθηκαν στο tiotropium) που παρατηρήθηκαν στην ομάδα του tiotropium (9.647 ασθενείς) από συνολικά 28 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με περιόδους αγωγής που κυμαίνονταν από τέσσερις εβδομάδες έως τέσσερα έτη.

Η συχνότητα προσδιορίζεται με χρήση της παρακάτω σύμβασης:

Πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος/ Προτεινόμενος Όρος κατά MedDRA	Συχνότητα
<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>	
Αφυδάτωση	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u>	
Ζάλη	Όχι συχνή
Κεφαλαλγία	Όχι συχνή
Διαταραχές γεύσης	Όχι συχνή
Αϋπνία	Σπάνια

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος/ Προτεινόμενος Όρος κατά MedDRA	Συχνότητα
<u>Οφθαλμικές διαταραχές</u>	
Θάμβος οράσεως	Όχι συχνή
Γλαύκωμα	Σπάνια
Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση	Σπάνια
<u>Καρδιακές διαταραχές</u>	
Κολπική μαρμαρυγή	Όχι συχνή
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	Σπάνια
Ταχυκαρδία	Σπάνια
Αίσθημα παλμών	Σπάνια
<u>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</u>	
Φαρυγγίτιδα	Όχι συχνή
Δυσφωνία	Όχι συχνή
Βήχας	Όχι συχνή
Βρογχόσπασμος	Σπάνια
Επίσταξη	Σπάνια
Λαρυγγίτιδα	Σπάνια
Ιγμορίτιδα	Σπάνια
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</u>	
Ξηροστομία	Συχνή
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Όχι συχνή
Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνή
Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	Όχι συχνή
Απόφραξη εντέρου, περιλαμβανομένου και του παραλυτικού ειλεού	Σπάνια
Ουλίτιδα	Σπάνια
Γλωσσίτιδα	Σπάνια
Δυσφαγία	Σπάνια
Στοματίτιδα	Σπάνια
Ναυτία	Σπάνια
Τερηδόνα	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>	
Εξάνθημα	Όχι συχνή
Κνίδωση	Σπάνια
Κνησμός	Σπάνια
Υπερευαισθησία (περιλαμβανομένων και των άμεσων αντιδράσεων)	Σπάνια
Αγγειοοίδημα	Σπάνια
Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστή
Δερματική λοίμωξη, δερματικό έλκος	Μη γνωστή
Ξηροδερμία	Μη γνωστή
<u>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</u>	
Οίδημα άρθρωσης	Μη γνωστή

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος/ Προτεινόμενος Όρος κατά MedDRA	Συχνότητα
<u>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</u>	
Δυσουρία	Όχι συχνή
Επίσχεση ούρων	Όχι συχνή
Λοίμωξη των ουροφόρων οδών	Σπάνια

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι συνήθως παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιχολινεργικής φύσεως, όπως η ξηροστομία, η οποία εμφανίστηκε σε περίπου 4 % των ασθενών.

Σε 28 κλινικές μελέτες, η ξηροστομία οδήγησε σε διακοπή 18 από τους 9.647 ασθενείς που έλαβαν tiotropium (0,2 %).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνες με τις αντιχολινεργικές δράσεις περιλαμβάνουν γλαύκωμα, δυσκοιλιότητα και απόφραξη εντέρου περιλαμβανομένου και του παραλυτικού ειλεού καθώς και επίσχεση ούρων.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Μπορεί να εμφανιστεί αύξηση των αντιχολινεργικών επιδράσεων, με την αύξηση της ηλικίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Μεγάλες δόσεις tiotropium bromide μπορεί να οδηγήσουν σε αντιχολινεργικά σημεία και συμπτώματα.

Εν τούτοις, δεν υπήρχαν συστηματικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από εφάπαξ εισπνεόμενη δόση έως και 340 μικρογραμμαρίων tiotropium bromide σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από ξηροστομία, σε υγιείς εθελοντές μετά από χορήγηση 7 ημερών tiotropium bromide σε δόση έως 170 μικρογραμμαρίων. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων, σε ασθενείς με ΧΑΠ, με

μέγιστη ημερήσια δόση 43 μικρογραμμαρίων tiotropium bromide, για περίοδο άνω των τεσσάρων εβδομάδων, δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οξεία δηλητηρίαση από ακούσια από του στόματος λήψη καψακίων tiotropium bromide δεν είναι πιθανή λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας μετά την από του στόματος χορήγηση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, εισπνεόμενα, αντιχολινεργικά
Κωδικός ATC: R03B B04

Μηχανισμός δράσης

Το tiotropium bromide είναι ένας μακράς δράσεως, ειδικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων, που στην κλινική ιατρική συχνά καλείται αντιχολινεργικό. Μέσω σύνδεσης στους μουσκαρινικούς υποδοχείς των βρογχικών λείων μυϊκών ινών, το tiotropium bromide αναστέλλει τις χολινεργικές (βρογχοσυσπαστικές) επιδράσεις της ακετυλοχολίνης, που απελευθερώνεται από τις απολήξεις των παρασυμπαθητικών νεύρων. Έχει παρόμοια συγγένεια με τους υποτύπους των μουσκαρινικών υποδοχέων, M₁ έως M₅. Στους αεραγωγούς, το tiotropium bromide συνδέεται ανταγωνιστικά και αναστρέψιμα με τους M₃ υποδοχείς, με αποτέλεσμα τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Το αποτέλεσμα ήταν δόσοεξαρτώμενο και διήρκησε περισσότερο των 24 ωρών. Η μακρά διάρκεια δράσης πιθανόν να οφείλεται στην πολύ αργή αποδέσμευσή του από τους υποδοχείς M₃, υποδεικνύοντας ένα σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής αποδέσμευσης από αυτόν του ιπρατροπίου. Ως N-τεταρτοταγές αντιχολινεργικό, το tiotropium bromide είναι τοπικά (βρογχο-) εκλεκτικό, όταν χορηγείται μέσω εισπνοής, εκδηλώνοντας αποδεκτό θεραπευτικό εύρος πριν εμφανισθούν οι πιθανές συστηματικές αντιχολινεργικές επιδράσεις.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η βρογχοδιαστολή είναι κυρίως τοπική δράση (στους αεραγωγούς), όχι συστηματική. Η αποδέσμευση από τους υποδοχείς M₂ είναι ταχύτερη από όσο στους M₃, εύρημα, το οποίο σε λειτουργικές in vitro μελέτες, εμφανίσθηκε ως εκλεκτικότητα (που ελέγχεται κινητικά) για τους υποτύπους υποδοχέα M₃ έναντι του M₂. Η μεγάλη ισχύς και η αργή αποδέσμευση από τον υποδοχέα βρήκε την κλινική της συσχέτιση σε σημαντική και μακράς δράσης βρογχοδιαστολή σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Ηλεκτροφυσιολογία: Σε μία μελέτη αποκλειστικά για τη μελέτη του διαστήματος QT η οποία αφορούσε σε 53 υγιείς εθελοντές, το Strivasso 18 μg και 54 μg (δηλ. τρεις φορές η θεραπευτική δόση) για διάστημα άνω των 12 ημερών, δεν προκάλεσε σημαντική επιμήκυνση των διαστημάτων QT του ΗΚΓ.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης περιελάμβανε τέσσερις μελέτες διάρκειας ενός έτους και δύο διάρκειας έξι μηνών, τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, σε 2.663 ασθενείς (οι 1.308 ελάμβαναν tiotropium bromide). Το πρόγραμμα ενός έτους συνίστατο από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και δυο με ενεργό θεραπεία αναφοράς (ιπρατρόπιο). Οι δύο μελέτες διάρκειας έξι μηνών ήταν ελεγχόμενες και με σαλμετερόλη και με εικονικό φάρμακο. Αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας και μέτρηση των εκβάσεων της υγείας όσον αφορά στη δύσπνοια, τις παροξύνσεις και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής.

Πνευμονική λειτουργία

Το tiotropium bromide χορηγούμενο μια φορά την ημέρα, προκάλεσε σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία (βίαια εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο, FEV₁, και βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, FVC) εντός 30 λεπτών μετά από την πρώτη δόση, η οποία διατηρήθηκε για 24 ώρες. Η φαρμακοδυναμικά σταθεροποιημένη κατάσταση επετεύχθη εντός μιας εβδομάδας με το μεγαλύτερο μέρος της βρογχοδιαστολής να εμφανίζεται έως την τρίτη μέρα. Το tiotropium bromide βελτίωσε σημαντικά τον πρωινό και απογευματινό PEFr (ρυθμός μέγιστης εκπνευστικής ροής), σύμφωνα με τις καθημερινές μετρήσεις που πραγματοποιούσαν οι ασθενείς. Οι βρογχοδιασταλτικές δράσεις του tiotropium bromide διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου του ενός έτους χορήγησης, χωρίς ένδειξη για ανάπτυξη ανοχής.

Μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε 105 ασθενείς με ΧΑΠ, έδειξε ότι η βρογχοδιαστολή διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια των 24 ωρών του δοσολογικού μεσοδιαστήματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ανεξαρτήτως εάν το φάρμακο χορηγήθηκε το πρωί ή το βράδυ.

Κλινικές μελέτες (έως 12 μήνες)

Δύσπνοια, Ανοχή στην άσκηση

Το tiotropium bromide βελτίωσε σημαντικά τη δύσπνοια (όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση του Transitional Dyspnea Index). Αυτή η βελτίωση διατηρήθηκε καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας.

Η επίδραση των βελτιώσεων της δύσπνοιας στην ανοχή κατά την άσκηση εξετάστηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε 433 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ. Σε αυτές τις μελέτες, έξι εβδομάδες αγωγής με Sfrivasso, βελτίωσαν σημαντικά το χρόνο ανοχής της άσκησης που περιορίζεται από τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια εργομετρίας ποδηλάτου στο 75% της μέγιστης ικανότητας έργου κατά 19,7% (μελέτη Α) και 28,3% (μελέτη Β) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την Υγεία

Σε μία διάρκειας εννέα μηνών, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη 492 ασθενών, το Sfrivasso βελτίωσε τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως καθορίστηκε από την ολική βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*. Το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν Sfrivasso οι οποίοι πέτυχαν σημαντική βελτίωση στην ολική βαθμολογία του *SGRQ* (δηλ. > 4 μονάδες) ήταν 10,9% υψηλότερο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (59,1% στις ομάδες του Sfrivasso έναντι 48,2% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (p=0,029)). Η μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων ήταν 4,19 μονάδες (p =0,001, με διάστημα εμπιστοσύνης 1,69 – 6,68). Οι βελτιώσεις στα επιμέρους πεδία της βαθμολογίας του *SGRQ* ήταν 8,19 μονάδες για τα «συμπτώματα», 3,91 μονάδες για τη «δραστηριότητα» και 3,61 μονάδες για την «επίδραση στην καθημερινή ζωή». Οι βελτιώσεις σε όλα αυτά τα επιμέρους πεδία ήταν στατιστικά σημαντικές.

Παροξύνσεις ΧΑΠ

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 1.829 ασθενών με μέτρια έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ, το tiotropium bromide μείωσε στατιστικώς σημαντικά την αναλογία των ασθενών που εμφάνισαν παροξύνσεις της ΧΑΠ (από 32,2% σε 27,8%) και μείωσε στατιστικώς σημαντικά τον αριθμό των παροξύνσεων κατά 19% (από 1,05 σε 0,85 συμβάντα ανά ασθενή-έτος έκθεσης). Επιπροσθέτως, το 7,0% των ασθενών στην ομάδα του tiotropium bromide και το 9,5% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου νοσηλεύθηκαν λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ (p=0,056). Ο αριθμός των νοσηλείων λόγω ΧΑΠ μειώθηκε κατά 30 % (από 0,25 σε 0,18 συμβάντα ανά ασθενή-έτος έκθεσης).

Σε μία ενός έτους τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με τη χρήση διπλά-προσομοιωμένης τεχνικής, παράλληλων ομάδων μελέτη συγκρίθηκε η επίδραση της θεραπείας με 18 μικρογραμμάρια Srivasso μία φορά ημερησίως έναντι 50 μικρογραμμάρων σαλμετερόλης HFA pMDI δύο φορές ημερησίως στην εμφάνιση μέτριων και σοβαρών παροξύνσεων σε 7.376 ασθενείς με ΧΑΠ και ιστορικό παροξύνσεων στο προηγούμενο έτος.

Πίνακας 1: Περίληψη καταληκτικών σημείων παροξύνσεων

Καταληκτικό σημείο	Srivasso 18 μικρογραμμάρια N = 3.707	Salmeterol 50 μικρογραμμάρια (HFA pMDI) N = 3.669	Αναλογία (95% CI)	Τιμή p
Χρόνος [μέρες] έως την πρώτη παρόξυνση [†]	187	145	0,83 (0,77 – 0,90)	<0,001
Χρόνος έως την πρώτη σοβαρή (με νοσηλεία) παρόξυνση [§]	-	-	0,72 (0,61 – 0,85)	<0,001
Ασθενείς με ≥1 παρόξυνση, n (%)*	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85 – 0,95)	<0,001
Ασθενείς με ≥1 σοβαρή (με νοσηλεία) παρόξυνση, n (%)*	262 (7,1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 – 0,89)	<0,001

[†] Ο χρόνος (μέρες) αναφέρεται στο πρώτο τεταρτημόριο των ασθενών. Η ανάλυση χρόνου ως προς συμβάν έγινε με τη χρήση του μοντέλου αναλογικών κινδύνων παλινδρόμησης Cox με κέντρο (συγκεντρωτικός αριθμός κέντρων) και αγωγή ως συμμεταβλητή. Η αναλογία αναφέρεται στην αναλογία κινδύνου.

[§] Η ανάλυση χρόνου ως προς συμβάν έγινε με τη χρήση του μοντέλου αναλογικών κινδύνων παλινδρόμησης Cox με κέντρο (συγκεντρωτικός αριθμός κέντρων) και την αγωγή ως συμμεταβλητή. Η αναλογία αναφέρεται στην αναλογία κινδύνου. Ο χρόνος (ημέρες) για το πρώτο τεταρτημόριο των ασθενών δεν μπορεί να υπολογιστεί, καθώς το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή παρόξυνση είναι πολύ χαμηλό.

* Ο αριθμός ασθενών με συμβάν αναλύθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας Cochran-Mantel-Haenszel στρωματοποιημένος από συγκεντρωτικό αριθμό κέντρων. Η αναλογία αναφέρεται στην αναλογία κινδύνου.

Συγκρινόμενο με τη σαλμετερόλη, το Srivasso αύξησε το χρόνο έως την πρώτη παρόξυνση (187 ημέρες έναντι 145 ημερών), με μείωση κατά 17% του κινδύνου (αναλογία κινδύνου, 0,83, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI), 0,77 έως 0,90, P<0,001). Το Srivasso αύξησε επίσης το χρόνο έως την πρώτη σοβαρή (με νοσηλεία) παρόξυνση (αναλογία κινδύνου, 0,72, 95% CI, 0,61 έως 0,85, P<0,001).

Μακροχρόνιες κλινικές μελέτες (άνω του 1 έτους, έως 4 έτη)

Σε μία διάρκειας 4 ετών, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη 5.993 τυχαιοποιημένων ασθενών (3.006 έλαβαν εικονικό φάρμακο και 2.987 έλαβαν Srivasso) η βελτίωση της FEV₁ ως αποτέλεσμα της λήψης Srivasso, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια των 4 ετών. Μια υψηλότερη αναλογία ασθενών συμπλήρωσε ≥ 45 μήνες θεραπείας στην ομάδα του Srivasso σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (63,8% έναντι 55,4%, p<0,001). Ο ετήσιος ρυθμός μείωσης της FEV₁ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν παρόμοιος μεταξύ Srivasso και εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, υπήρχε μία μείωση του κινδύνου του θανάτου κατά 16%. Η συχνότητα εμφάνισης του θανάτου ήταν 4,79 ανά 100 ασθενείς-έτη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 4,10 ανά 100 ασθενείς-έτη στην ομάδα του

tiotropium (λόγος κινδύνου (tiotropium/εικονικό φάρμακο) = 0,84, 95% CI = 0,73 , 0,97). Η αγωγή με tiotropium μείωσε τον κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας (όπως καταγράφηκε μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων συμβάντων) κατά 19% (2,09 έναντι 1,68 περιπτώσεις ανά 100 ασθενείς-έτη, σχετικός κίνδυνος (tiotropium/εικονικό φάρμακο) = 0,81, 95% CI = 0,65 - 0,999).

Μελέτη με tiotropium ελεγχόμενη με δραστική ουσία

Μία μακροχρόνια, μεγάλης κλίμακας, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη με περίοδο παρατήρησης έως 3 έτη διεξήχθη ώστε να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Srivasso HandiHaler και του Spiriva Respimat (5.694 ασθενείς λάμβαναν Srivasso HandiHaler, 5.711 ασθενείς λάμβαναν Spiriva Respimat). Τα κύρια τελικά σημεία ήταν ο χρόνος μέχρι την πρώτη παρόξυνση ΧΑΠ, ο χρόνος μέχρι τη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας και σε μία υπο-μελέτη (906 ασθενείς) η κατώτερη τιμή FEV₁ (προ της λήψης δόσης).

Ο χρόνος μέχρι την πρώτη παρόξυνση ΧΑΠ ήταν αριθμητικά παρόμοιος κατά τη μελέτη με το Srivasso HandiHaler και το Spiriva Respimat (λόγος κινδύνου (Srivasso HandiHaler/Spiriva Respimat) 1,02 με 95% CI από 0,97 έως 1,08). Ο διάμεσος αριθμός των ημερών μέχρι την πρώτη παρόξυνση ΧΑΠ ήταν 719 ημέρες για το Srivasso HandiHaler και 756 ημέρες για το Spiriva Respimat.

Η βρογχοδιασταλτική επίδραση του Srivasso Handihaler διατηρήθηκε για πάνω από 120 εβδομάδες και ήταν παρόμοια με του Spiriva Respimat. Η μέση διαφορά στην κατώτερη FEV₁ για το Srivasso HandiHaler έναντι του Spiriva Respimat ήταν 0,010 L (95% CI -0,018 έως 0,038 L).

Στη μετεγκριτική μελέτη TioSpir η οποία συνέκρινε το Spiriva Respimat και το Srivasso HandiHaler, η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας (που συμπεριλάμβανε παρακολούθηση της ζωτικής κατάστασης) ήταν παρόμοια κατά τη διάρκεια της μελέτης με Srivasso HandiHaler και Spiriva Respimat (λόγος κινδύνου (Srivasso HandiHaler/ Spiriva Respimat) 1,04 με 95% CI 0,91 -1,19).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Srivasso σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη ΧΑΠ και κυστική ίνωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

α) Γενική Εισαγωγή

Το tiotropium bromide είναι μια μη χειρόμορφη τεταρτοταγής ένωση του αμμωνίου και είναι ελάχιστα διαλυτή στο ύδωρ.

Το tiotropium bromide χορηγείται με εισπνοή ξηράς κόνεως. Γενικά, μέσω της εισπνεόμενης οδού χορήγησης, το μεγαλύτερο μέρος της χορηγούμενης δόσης εναποτίθεται στο γαστρεντερικό σωλήνα, και σε μικρότερο βαθμό στο όργανο για το οποίο προορίζεται, τον πνεύμονα. Πολλά από τα φαρμακοκινητικά δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω προέκυψαν από δόσεις μεγαλύτερες από αυτές που συνιστώνται για θεραπεία.

β) Γενικά Χαρακτηριστικά της Δραστικής Ουσίας μετά τη Χορήγηση του Φαρμακευτικού Προϊόντος

Απορρόφηση: Μετά από εισπνοή ξηράς κόνεως σε νέους υγιείς εθελοντές, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του 19,5% υποδηλώνει ότι το τμήμα που φθάνει στον πνεύμονα έχει

μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα. Τα από του στόματος διαλύματα του tiotropium έχουν απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 2-3%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του tiotropium στο πλάσμα παρατηρήθηκαν 5-7 λεπτά μετά την εισπνοή.

Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, τα μέγιστα επίπεδα του tiotropium στο πλάσμα ασθενών με ΧΑΠ ήταν 12,9 pg/ml και μειώνονταν ταχέως σύμφωνα με ένα μοντέλο πολλών διαμερισμάτων. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, τα ελάχιστα επίπεδα πλάσματος ήταν 1,71 pg/ml. Η συστηματική έκθεση μετά από εισπνοή tiotropium μέσω της συσκευής Handihaler ήταν παρόμοια με το tiotropium που εισπνεύστηκε μέσω της εισπνευστικής συσκευής RespiMat.

Κατανομή: Το tiotropium εμφανίζει σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 72% και επιδεικνύει όγκο κατανομής ίσο με 32 L/kg. Οι τοπικές συγκεντρώσεις στον πνεύμονα δεν είναι γνωστές, αλλά η οδός χορήγησης υποδεικνύει σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις στον πνεύμονα. Μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι το tiotropium bromide δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε οποιοδήποτε αξιολογικό βαθμό.

Βιομετασχηματισμός: Το μέγεθος της βιομετατροπής είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απέκκριση της ουσίας δια των ούρων κατά 74% ως αμετάβλητης μετά από ενδοφλέβια δόση σε νέους υγιείς εθελοντές. Ο εστέρας του tiotropium bromide διασπάται μη ενζυμικά προς τα παράγωγα αλκοόλη (N-methylscopine) και οξύ (dithienylglycolic acid), τα οποία είναι ανενεργά στους μουσκαρινικούς υποδοχείς. In vitro πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα υποδεικνύουν ότι κάποιο επιπλέον φάρμακο (< 20% της δόσης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση) μεταβολίζεται μέσω της εξαρτώμενης από το κυτόχρωμα P450 (CYP) οξειδωσης και της διαδοχικής σύζευξης με γλουταθειόνη προς μία ποικιλία μεταβολιτών της Φάσης II.

In vitro μελέτες σε ηπατικά μικροσώματα αποκαλύπτουν ότι η ενζυμική οδός μπορεί να ανασταλεί από τους αναστολείς του CYP 2D6 (και 3A4) κινιδίνη, κετοκοναζόλη και gestodene. Επομένως, τα CYP 2D6 και 3A4 εμπλέκονται στην μεταβολική οδό η οποία είναι υπεύθυνη για την αποβολή μικρότερου μέρους της δόσης. Το tiotropium bromide ακόμη και σε υπερ-θεραπευτικές συγκεντρώσεις δεν αναστέλλει το κυτόχρωμα CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ή 3A στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα.

Αποβολή: Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής του tiotropium κυμαίνεται μεταξύ 27-45 ωρών σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η ολική κάθαρση ήταν 880 ml/min μετά από μια ενδοφλέβια δόση σε νέους υγιείς εθελοντές. Το χορηγούμενο ενδοφλεβίως tiotropium αποβάλλεται κατά κύριο λόγο αμετάβλητο στα ούρα (74%). Μετά από εισπνοή ξηράς κόνεως από ασθενείς με ΧΑΠ στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η δια των ούρων αποβολή είναι 7% (1,3 μg) του αναλλοίωτου φαρμάκου μετά από 24 ώρες, με το υπόλοιπο να αποτελεί κατά κύριο λόγο φάρμακο που δεν απορροφάται στο έντερο και το οποίο αποβάλλεται μέσω των κοπράνων. Η νεφρική κάθαρση του tiotropium υπερβαίνει την κάθαρση κρεατινίνης, υποδεικνύοντας έκκριση στα ούρα. Μετά από χρόνια χορήγηση δια εισπνοής μια φορά την ημέρα σε ασθενείς με ΧΑΠ, σταθεροποιημένη κατάσταση φαρμακοκινητικά επετεύχθη την ημέρα 7 χωρίς φαινόμενα άθροισης από αυτό το χρονικό σημείο και μετά.

Γραμμικότητα/ Μη γραμμικότητα: Το tiotropium επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική στο θεραπευτικό του εύρος ανεξαρτήτως φαρμακοτεχνικής μορφής.

γ) Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς

Γηριατρικοί ασθενείς: Όπως αναμένεται για όλα τα αποβαλλόμενα κατά κύριο λόγο από τους νεφρούς φάρμακα, η αυξανόμενη ηλικία σχετίστηκε με μείωση της νεφρικής κάθαρσης του tiotropium (365 ml/min σε ασθενείς με ΧΑΠ < 65 ετών και 271 ml/min σε ασθενείς με ΧΑΠ > 65 ετών). Αυτό δεν είχε ως αποτέλεσμα αντίστοιχη αύξηση στις τιμές της AUC_{0-6,ss} ή της C_{max,ss}.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Μετά από χορηγήσεις του tiotropium μέσω εισπνοής μία φορά την ημέρα στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς με ΧΑΠ, η ήπια νεφρική ανεπάρκεια (CL_{CR} 50 - 80 ml/min) είχε ως αποτέλεσμα ελαφρά υψηλότερη $AUC_{0-6,ss}$ (μεταξύ 1,8 - 30% υψηλότερη) και παρόμοιες τιμές $C_{max,ss}$ σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CL_{CR} >80$ ml/min).

Σε ασθενείς με ΧΑΠ με μέτρια έως βαριά νεφρική ανεπάρκεια ($CL_{CR} < 50$ ml/min), η ενδοφλέβια χορήγηση tiotropium προκάλεσε διπλασιασμό της συνολικής έκθεσης (82% υψηλότερη AUC_{0-4h} και 52% υψηλότερη C_{max}) σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΧΑΠ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η οποία επιβεβαιώθηκε από τις συγκεντρώσεις πλάσματος μετά από εισπνοή ξηράς κόνεως.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: Η ηπατική ανεπάρκεια δεν αναμένεται να έχει οποιαδήποτε αξιολογήσιμη επίδραση στη φαρμακοκινητική του tiotropium. Η κάθαρση του tiotropium γίνεται κυρίως μέσω νεφρικής αποβολής (74% σε νέους υγιείς εθελοντές) και απλής μη ενζυμικής εστερικής διάσπασης προς φαρμακολογικά αδρανή προϊόντα.

Ιάπωνες ασθενείς με ΧΑΠ: Σε μία σύγκριση διασταυρούμενων μελετών, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος του tiotropium 10 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 20% έως 70% υψηλότερες στους Ιάπωνες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς με ΧΑΠ, μετά από εισπνοή tiotropium αλλά δεν υπήρχε ένδειξη για υψηλότερη θνησιμότητα ή καρδιακό κίνδυνο για τους Ιάπωνες ασθενείς σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Μη επαρκή φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για άλλες εθνικότητες ή φυλές.

Παιδιατρικοί ασθενείς: Βλ. παράγραφο 4.2

δ) Φαρμακοκινητική / Φαρμακοδυναμική Σχέση

Δεν υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Πολλές επιδράσεις οι οποίες παρατηρήθηκαν σε συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και αναπαραγωγικής τοξικότητας θα μπορούσαν να ερμηνευθούν με βάση τα αντιχολινεργικά χαρακτηριστικά του tiotropium bromide. Τυπικά, σε ζώα παρατηρήθηκαν μειωμένη πρόσληψη τροφής, αναστολή της αύξησης του σωματικού βάρους, ξηρότητα στόματος και ρινός, μειωμένη παραγωγή δακρύων και σιέλου, μυδρίαση και αυξημένη καρδιακή συχνότητα. Άλλες σχετικές επιδράσεις που σημειώθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν: ήπιος ερεθισμός της αναπνευστικής οδού σε επίμυες και μύες, που εκδηλώθηκαν ως ρινίτιδα και αλλαγές του επιθηλίου της ρινικής κοιλότητας και του λάρυγγα, και προστατίτιδα μαζί με πρωτεϊνικά αποθέματα και λιθιάσεις στην ουροδόχο κύστη επιμύων.

Επιβλαβείς επιδράσεις, όσον αφορά στην κύηση, στην εμβρυϊκή / νεογνική ανάπτυξη, στον τοκετό ή στην ανάπτυξη μετά τον τοκετό μπορούσαν μόνο να καταδειχθούν σε επίπεδα δόσεων τοξικά για τη μητέρα. Το tiotropium bromide δεν υπήρξε τερατογόνο σε επίμυες ή κουνέλια. Σε μια γενική μελέτη αναπαραγωγικότητας και γονιμότητας σε αρουραίους, δεν υπήρξε ένδειξη ανεπιθύμητης επίδρασης στη γονιμότητα ή στις επιδόσεις κατά το ζευγάριμα οποιουδήποτε εκ των δύο γονέων υπό αγωγή ή του απογόνου τους σε οποιαδήποτε δοσολογία.

Οι αναπνευστικές (ερεθισμός) και ουρογεννητικές (προστατίτιδα) μεταβολές και η αναπαραγωγική τοξικότητα παρατηρήθηκαν σε τοπικές ή συστηματικές εκθέσεις

μεγαλύτερες από 5 φορές της θεραπευτικής έκθεσης. Μελέτες γονοτοξικότητας και ογκογενετικού δυναμικού δεν έδειξαν κάποιο ειδικό κίνδυνο για τους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική (η οποία μπορεί να περιέχει μικρές ποσότητες πρωτεϊνών του γάλακτος)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη

Μετά το πρώτο άνοιγμα της κυψέλης, χρησιμοποιήστε εντός των επόμενων 9 ημερών. Η συσκευή HandiHaler να απορρίπτεται 12 μήνες μετά την πρώτη χρήση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Να μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αποκόλλησης Αλουμινίου/ PVC/ Αλουμινίου που περιέχουν 10 καψάκια.

Το HandiHaler είναι μια συσκευή για εισπνοή μιας δόσης κατασκευασμένη από πλαστικά υλικά (ABS) και ανοξειδωτο ατσάλι. Ο θάλαμος του καψακίου είναι κατασκευασμένος από πλαστικό υλικό μεθυλ-μεθακρυλικό-ακρυλονιτριλο-βουταδιενο-στυρένιο (MABS) ή πολυκαρβονικό (PC).

Μεγάλη συσκευασιών και παρεχόμενες συσκευές:

- Χάρτινο κουτί που περιέχει 30 καψάκια (3 κυψέλες)
- Χάρτινο κουτί που περιέχει 60 καψάκια (6 κυψέλες)
- Χάρτινο κουτί που περιέχει 90 καψάκια (9 κυψέλες)
- Χάρτινο κουτί που περιέχει τη συσκευή HandiHaler και 10 καψάκια (1 κυψέλη)
- Χάρτινο κουτί που περιέχει τη συσκευή HandiHaler και 30 καψάκια (3 κυψέλες)
- Νοσοκομειακή συσκευασία: συσκευασία πακέτου που περιέχει 5 χάρτινα κουτιά των 30 καψακίων και τη συσκευή HandiHaler
- Νοσοκομειακή συσκευασία: συσκευασία πακέτου που περιέχει 5 χάρτινα κουτιά των 60 καψακίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες τοπικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία
Τηλ.: 0030 210 89 06 300
Φαξ: 0030 210 89 83 207
E-mail: info.gr@boehringer-ingelheim.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:
Κύπρος:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης
Ελλάδα:
Κύπρος:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης της άδειας
Ελλάδα:
Κύπρος:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ