

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tiotropium/Mylan 18 μικρογραμμάρια, κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 21,7 μικρογραμμάρια τιοτρόπιο βρωμιούχο άνυδρο που ισοδυναμούν με 18 μικρογραμμάρια τιοτρόπιο.

Η δόση που χορηγείται (η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής NeumoHaler) είναι 12 μικρογραμμάρια τιοτρόπιο.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε καψάκιο περιέχει περίπου 5,5 mg λακτόζης άνυδρης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο.

Λευκά ή υπόλευκα καψάκια που φέρουν το διακριτικό T18 με μαύρη μελάνη στο καψάκιο, τα οποία περιέχουν μια λευκή ή υπόλευκη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το τιοτρόπιο 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 βρωμιούχου τιοτρόπιου είναι η εισπνοή του περιεχομένου ενός καψακίου μια φορά την ημέρα μέσω της συσκευής NeumoHaler την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση.

Τα καψάκια του βρωμιούχου τιοτρόπιου προορίζονται μόνο για εισπνοή και όχι για από του στόματος χορήγηση.

Τα καψάκια του βρωμιούχου τιοτρόπιου δεν πρέπει να καταπίνονται.

Το βρωμιούχο τιοτρόπιο πρέπει να εισπνέεται μόνο με τη συσκευή NeumoHaler.

Ειδικό πληθυσμοί

Γηριατρικοί ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιούν το βρωμιούχο τιοτρόπιο στη συνιστώμενη δοσολογία.

Ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μπορούν να χρησιμοποιούν το βρωμιούχο τιotropίο στη συνιστώμενη δοσολογία. Για ασθενείς με μέτρια έως βαριά ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $\leq 50\text{ml/λεπτό}$) βλ. την παράγραφο 4.4 και την παράγραφο 5.2.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

ΧΑΠ

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

Κυστική ίνωση

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

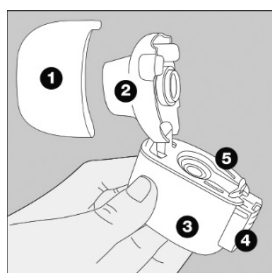
Τρόπος χορήγησης

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.

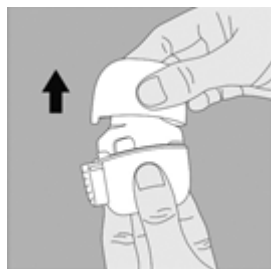
Οδηγίες χρήσης και χειρισμού:

Θυμηθείτε να ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες του ιατρού σας όταν χρησιμοποιείτε το Tiotropium/Mylan. Η συσκευή NeumoHaler έχει σχεδιαστεί ειδικά για το Tiotropium/Mylan. Δεν πρέπει να τη χρησιμοποιείτε για να λάβετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο. Μπορείτε να χρησιμοποιείτε το NeumoHaler έως ότου καταναλώσετε το φάρμακο που περιέχεται σε αυτό το κουτί (εντός 3 μηνών το ανώτερο).

Το NeumoHaler



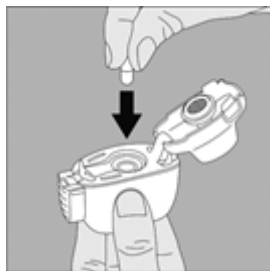
1. Προστατευτικό καπάκι
2. Επιστόμιο
3. Βάση
4. Κουμπί διάτρησης
5. Κεντρικός θάλαμος



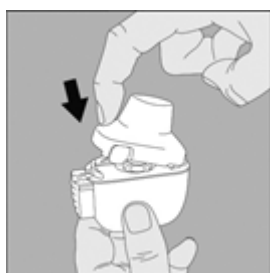
1. Αφαιρέστε το προστατευτικό καπάκι. Ελέγξτε ότι δεν υπάρχει ξένο σώμα στο θάλαμο εισπνοής.



2. Ανοίξτε το επιστόμιο τραβώντας το προς τα επάνω, πιέζοντας ταυτόχρονα τα δύο πλευρικά πλήκτρα.



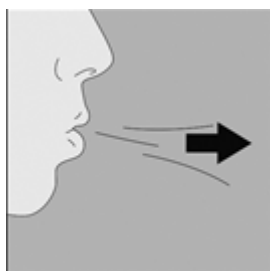
3. Αφαιρέστε ένα καψάκιο Tiotropium/Mylan από την κυψέλη (μόνο αμέσως πριν τη χρήση, βλ. «Χειρισμός κυψέλης», στο τέλος των οδηγιών) και τοποθετήστε το στον κεντρικό θάλαμο του NeumoHaler, όπως φαίνεται στην εικόνα. Δεν έχει σημασία με ποια κατεύθυνση τοποθετείται το καψάκιο στο θάλαμο. Μην τοποθετείτε ποτέ ένα καψάκιο απευθείας στο επιστόμιο.



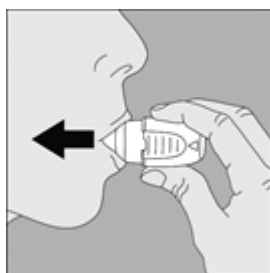
4. Κλείστε το επιστόμιο καλά μέχρι να ακούσετε το χαρακτηριστικό ήχο «κλικ».



5. Κρατήστε τη συσκευή NeumoHaler με το επιστόμιο προς τα επάνω και πατήστε τελείως μόνο μια φορά το κουμπί διάτρησης και στη συνέχεια αφήστε το. Αυτή η κίνηση προκαλεί οπές στο καψάκιο και επιτρέπει στο φάρμακο να αποδεσμευτεί, όταν θα εισπνεύσετε.



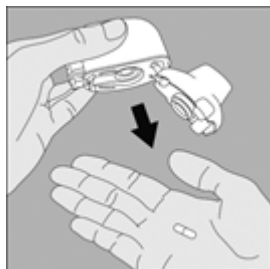
6. Εκπνεύστε εντελώς. Σημαντικό: Αποφύγετε να εκπνεύσετε μέσα στο επιστόμιο οποιαδήποτε στιγμή.



7. Βάλτε το NeumoHaler στο στόμα σας και κλείστε τα χείλη σας ερμητικά γύρω από το επιστόμιο. Διατηρήστε το κεφάλι σας σε κατακόρυφη θέση και εισπνεύστε αργά και βαθιά, αλλά με ένα ρυθμό επαρκή ώστε να ακούτε ή να νιώσετε το καψάκιο να δονείται. Εισπνεύσατε μέχρις ότου οι πνεύμονές σας γεμίσουν, μετά κρατήστε την αναπνοή σας για όση ώρα μπορείτε άνετα και παράλληλα βγάλτε το NeumoHaler από το στόμα

σας.

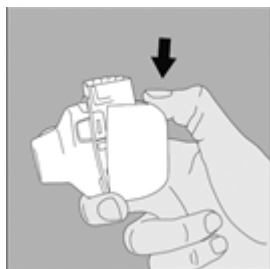
Επαναλάβετε τα βήματα 6 και 7 μια φορά, προκειμένου να αδειάσει το καψάκιο τελείως.



8. Ανοίξτε το επιστόμιο ξανά. Βγάλτε το χρησιμοποιημένο καψάκιο και πετάξτε το. Κλείστε το επιστόμιο και επανατοποθετήστε το προστατευτικό καπάκι. Βεβαιωθείτε πως το προστατευτικό καπάκι έχει κλείσει ερμητικά. Μπορείτε να πιέσετε προς τα μέσα το κουμπι διάτρησης για να αποθηκεύσετε το NeumoHaler.

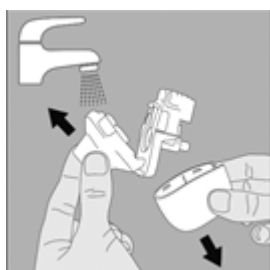
Καθαρισμός του NeumoHaler

Καθαρίστε το NeumoHaler μια φορά το μήνα.



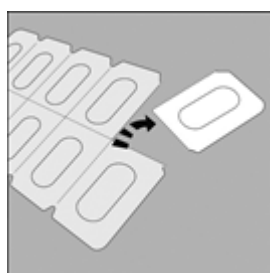
1. Ανοίξτε το προστατευτικό καπάκι και το επιστόμιο.

Μετά ανοίξτε τη βάση πιέζοντας προς τα κάτω με τον αντίχειρά σας το τρίγωνο που βρίσκεται κάτω από το κουμπι διάτρησης όπως φαίνεται στην εικόνα.

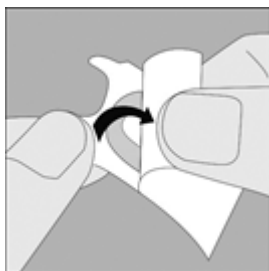


2. Ξεπλύνετε όλη τη συσκευή με ζεστό νερό για να απομακρύνετε οποιοδήποτε υπόλειμμα κόνεως. Στεγνώστε το NeumoHaler σχολαστικά τινάζοντας την περίσσεια νερού πάνω σε μια χαρτοπετσέτα και έπειτα αφήνοντας να στεγνώσει στον αέρα, χωρίς να επανασυναρμολογήσετε τη συσκευή. Χρειάζονται 24 ώρες για να στεγνώσει 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 νωπό, αλλά όχι πολύ βρεγμένο, κομμάτι υφάσματος.

Χειρισμός κυψέλης:



1. Αφαιρέστε μία κυψέλη από την ταινία κυψελών σχίζοντας κατά μήκος της διάτρησης.



2. Στην κυψέλη που αφαιρέσατε, αποκολλήστε την προστατευτική επένδυση ώστε να φανεί το καψάκιο.

Μη σπρώχνετε το καψάκιο μέσω του φύλλου αλουμινίου.

3. Τα καψάκια πρέπει πάντοτε να φυλάσσονται στην κυψέλη και να αφαιρούνται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση. Με στεγνά χέρια, αφαιρέστε το καψάκιο από την κυψέλη.

Μην καταπίνετε το καψάκιο.

Τα καψάκια Tiotropium/Mylan περιέχουν μόνο μια μικρή ποσότητα κόνεως, έτσι ώστε το καψάκιο να είναι μόνο μερικώς πληρωμένο.

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 βρωμιούχου τιοτρόπιο, ως ένα βρογχοδιασταλτικό για καθημερινή θεραπεία συντήρησης, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως αρχική θεραπεία των οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου, δηλαδή ως θεραπεία διάσωσης.

Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορούν να εμφανιστούν μετά τη χορήγηση της κόνεως για εισπνοή βρωμιούχου τιοτρόπιου.

Σύμφωνα με την αντιχολινεργική του δράση, το βρωμιούχο τιοτρόπιο 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 τιοτρόπιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου < 6 μήνες, με οποιαδήποτε ασταθή ή απειλητική για τη ζωή καρδιακή αρρυθμία ή καρδιακή αρρυθμία που απαιτεί παρέμβαση ή μεταβολή στη φαρμακευτική αγωγή τον τελευταίο χρόνο, που έχουν νοσηλευτεί για καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA 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 $\leq 50\text{ml}/\text{λεπτό}$) το βρωμιούχο τιοτρόπιο 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 ότι κάτι τέτοιο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιτάχυνση της εμφάνισης ή επιδείνωση του 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 το βρωμιούχο τιotropio 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 βρωμιούχο τιotropio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται συχνότερα από μια φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.9).

Τα καψάκια Tiotropium/Mylan περιέχουν 5,5 mg λακτόζης άνυδρης. Η ποσότητα αυτή δεν προκαλεί φυσιολογικά προβλήματα σε ασθενείς με δυσανεξία στη λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αν και δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, η κόνις για εισπνοή βρωμιούχο τιotropio έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα, χωρίς κλινικά δεδομένα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Τέτοια φάρμακα περιλαμβάνουν συμπαθητικομιμητικά βρογχοδιασταλτικά, μεθυλοξανθίνες, από του στόματος και εισπνεόμενα στεροειδή, τα οποία χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπευτική αγωγή της ΧΑΠ. Η συγχρόνηση του βρωμιούχο τιotropio με άλλα φάρμακα που περιέχουν αντιχολινεργικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί και συνεπώς δε συνιστάται.

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Πολλές από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αποδοθούν στις αντιχολινεργικές ιδιότητες του τιοτρόπιου.

Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες που αποδίδονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται στις μη επεξεργασμένες συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (δηλ. συμβάντα που αποδόθηκαν στο τιοτρόπιο) που παρατηρήθηκαν στην ομάδα του τιοτρόπιου (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/ MedDRA Προτεινόμενος Όρος	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
<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
Παραρρινοκολπίτιδα	Σπάνια
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</u>	
Ξηροστομία	Συχνή
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Όχι συχνή
Δυσκοιλότητα	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
<u>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</u>	
Δυσουρία	Όχι συχνή
Κατακράτηση ούρων	Όχι συχνή
Λοίμωξη των ουροφόρων οδών	Σπάνια

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι συνήθως παρατηρούμενες 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 τους 18 από τους 9.647 ασθενείς που έλαβαν τιotropio (0,2 %).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνες με τις αντιχολινεργικές δράσεις περιλαμβάνουν γλαύκωμα, δυσκοιλιότητα και απόφραξη εντέρου περιλαμβανομένου και του παραλυτικού ειλεού καθώς και κατακράτηση 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: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Μεγάλες δόσεις βρωμιούχου τιotropio μπορεί να οδηγήσουν σε αντιχολινεργικά σημεία και συμπτώματα.

Εν τούτοις, δεν υπήρχαν συστηματικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από εφάπαξ εισπνεόμενη δόση έως και 340 μικρογραμμάτων βρωμιούχου τιοτρόπιου σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από ξηροστομία, σε υγιείς εθελοντές μετά από χορήγηση δόσης έως 170 μικρογραμμάτων βρωμιούχου τιοτρόπιου επί 7 ημέρες. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων, σε ασθενείς με ΧΑΠ, με μέγιστη ημερήσια δόση 43 μικρογραμμάτων βρωμιούχου τιοτρόπιου, για περίοδο τεσσάρων εβδομάδων, δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οξεία δηλητηρίαση από ακούσια από του στόματος λήψη καψακίων βρωμιούχου τιοτρόπιου 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 τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, εισπνεόμενα, αντιχολινεργικά

Κωδικός ATC: R03B B04

Μηχανισμός δράσης

Το βρωμιούχο τιοτρόπιο 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 βρωμιούχο τιοτρόπιο αναστέλλει τις χολινεργικές (βρογχοσυσπαστικές) επιδράσεις της ακετυλοχολίνης, που απελευθερώνεται από τις απολήξεις των παρασυμπαθητικών νεύρων. Έχει παρόμοια συγγένεια με τους υποτύπους των μουσκαρινικών υποδοχέων, M_1 έως M_5 . Στους αεραγωγούς, το βρωμιούχο τιοτρόπιο συνδέεται ανταγωνιστικά και αναστρέψιμα με τους M_3 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 M_3 , καταδεικνύοντας ένα σημαντικό μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής αποδέσμευσης από αυτόν του ιπρατροπίου. Ως N-τεταρτοταγές αντιχολινεργικό, το βρωμιούχο τιοτρόπιο 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 M_2 είναι ταχύτερη από όσο στους M_3 , το οποίο σε λειτουργικές *in vitro* μελέτες, εμφανίστηκε ως εκλεκτικότητα (που ελέγχεται κινητικά) για τους υποτύπους υποδοχέα M_3 έναντι του M_2 . 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 δοκιμή αποκλειστικά για τη μελέτη του διαστήματος QT η οποία αφορούσε σε 53 υγιείς εθελοντές, το τιοτρόπιο 18 μg και 54 μg (δηλ. τρεις φορές η θεραπευτική δόση) για διάστημα 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, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, σε 2.663 ασθενείς (οι 1.308 ελάμβαναν βρωμιούχο τιοτρόπιο). Το πρόγραμμα ενός έτους αποτελούνταν 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 αξιολόγηση της υγείας μετρώντας τη δύσπνοια, τις παροξύνσεις και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής.

Πνευμονική λειτουργία

Το βρωμιούχο τιοτρόπιο 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 βρωμιούχο τιοτρόπιο βελτίωσε σημαντικά τον πρωινό και απογευματινό PEF_R (ρυθμός μέγιστης εκπνευστικής ροής), σύμφωνα με τις καθημερινές μετρήσεις που πραγματοποιούσαν οι ασθενείς. Οι βρογχοδιασταλτικές δράσεις του βρωμιούχου τιοτρόπιου 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 βρωμιούχο τιοτρόπιο 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 τιοτρόπιο, βελτίωσαν σημαντικά το χρόνο ανοχής σε άσκηση ο οποίος 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 9 μηνών, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη 492 ασθενών, το τιοτρόπιο 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 τιοτρόπιο, 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 τιοτρόπιου 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 βρωμιούχο τιοτρόπιο 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 έτος έκθεσης ασθενούς). Επιπροσθέτως, το 7,0% των ασθενών στην ομάδα του βρωμιούχου τιοτρόπιου 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 έτος έκθεσης ασθενούς).

Σε μία ενός έτους τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με τη χρήση διπλά-προσομοιωμένης τεχνικής, παράλληλων ομάδων μελέτη συγκρίθηκε η επίδραση της θεραπείας με 18 μικρογραμμάρια τιοτρόπιο μία φορά ημερησίως έναντι 50 μικρογραμμάτων 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	Τιοτρόπιο 18 μικρογραμμάρια N = 3.707	Salmeterol 50 μικρογραμμάρια (HFA pMDI) N = 3.669	Αναλογία (95% CI)	Τιμή p
Χρόνος [ημέρες] 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 (ημέρες) 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.

* Αριθμός ασθενών με συμβάν αναλύθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας Cochran-Mantel-Haenszel που κατηγοριοποιήθηκαν από συγκεντρωτικό αριθμό κέντρων. Η αναλογία αναφέρεται στην αναλογία κινδύνου.

Συγκρινόμενο με τη σαλμετερόλη, το τιτρούπιο 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 τιτρούπιο 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 μελέτη 5.993 τυχαιοποιημένων ασθενών (3.006 έλαβαν εικονικό φάρμακο και 2.987 έλαβαν τιτρούπιο) η βελτίωση της FEV₁ ως αποτέλεσμα της λήψεως τιτρούπιο, 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 τιτρούπιο 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 τιτρούπιο 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 έτη ασθενών στην ομάδα του τιτρούπιο (λόγος κινδύνου (τιτρούπιο /εικονικό φάρμακο) = 0,84, 95% CI = 0,73 , 0,97). Η αγωγή με τιτρούπιο μείωσε τον κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας (όπως καταγράφηκε μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων συμβάντων) κατά 19% (2,09 έναντι 1,68 περιπτώσεις ανά 100 έτη ασθενών, σχετικός κίνδυνος (τιτρούπιο /εικονικό φάρμακο) = 0,81, 95% CI = 0,65 , 0,999).

Μελέτες με τιτρούπιο ελεγχόμενες 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 βρωμιούχου τιτρούπιο σε μορφή κόνεως για εισπνοή και του βρωμιούχου τιτρούπιο σε συσκευή εισπνοής λεπτού εκνεφώματος (5.694 ασθενείς λάμβαναν βρωμιούχο τιτρούπιο σε μορφή κόνεως για εισπνοή, 5.711 ασθενείς λάμβαναν βρωμιούχο τιτρούπιο σε συσκευή εισπνοής λεπτού εκνεφώματος). 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 βρωμιούχο τιτρούπιο σε μορφή κόνεως για εισπνοή και το βρωμιούχου τιτρούπιο σε συσκευή εισπνοής λεπτού εκνεφώματος (λόγος κινδύνου (βρωμιούχου τιτρούπιο σε μορφή κόνεως για εισπνοή / βρωμιούχου τιτρούπιο σε συσκευή εισπνοής λεπτού εκνεφώματος) 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 βρωμιούχο τιτρούπιο σε μορφή κόνεως για εισπνοή και 756 ημέρες για το βρωμιούχο τιτρούπιο σε συσκευή εισπνοής λεπτού εκνεφώματος.

Η βρογχοδιασταλτική επίδραση του βρωμιούχου τιτρούπιο σε μορφή κόνεως για εισπνοή διατηρήθηκε για 120 εβδομάδες και ήταν παρόμοια με του βρωμιούχου τιτρούπιο σε συσκευή εισπνοής λεπτού εκνεφώματος. Η μέση διαφορά στην κατώτερη FEV₁ για το βρωμιούχο τιτρούπιο σε μορφή κόνεως για εισπνοή έναντι του βρωμιούχου τιτρούπιο σε μορφή συσκευή εισπνοής λεπτού εκνεφώματος ήταν 0,010 L (95% CI -0,018 έως 0,038 L).

Στη μετεγκριτική μελέτη η οποία συνέκρινε το βρωμιούχο τιοτρόπιο σε συσκευή εισπνοής λεπτού εκνεφώματος και το βρωμιούχο τιοτρόπιο σε μορφή κόνεως για εισπνοή, η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας (που συμπεριλάμβανε παρακολούθηση της ζωτικής κατάστασης) ήταν παρόμοια κατά τη διάρκεια της μελέτης με βρωμιούχο τιοτρόπιο σε μορφή κόνεως για εισπνοή και βρωμιούχο τιοτρόπιο σε συσκευή εισπνοής λεπτού εκνεφώματος (λόγος κινδύνου (βρωμιούχο τιοτρόπιο σε μορφή κόνεως για εισπνοή / βρωμιούχο τιοτρόπιο σε συσκευή εισπνοής λεπτού εκνεφώματος) 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 φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει βρωμιούχο τιοτρόπιο 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 βρωμιούχο τιοτρόπιο είναι μια μη χειρόμορφη τεταρτοταγής ένωση του αμμωνίου και είναι ελάχιστα διαλυτή στο ύδωρ. Το βρωμιούχο τιοτρόπιο 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 από 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 τιοτρόπιου έχουν απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 2-3%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του τιοτρόπιου στο πλάσμα παρατηρήθηκαν 5-7 λεπτά μετά την εισπνοή.

Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, τα μέγιστα επίπεδα του τιοτρόπιου στο πλάσμα ασθενών με ΧΑΠ ήταν 12,9 pg/ml και μειώνονταν ταχέως σύμφωνα με ένα πολυδιαμερισματικό μοντέλο. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, τα ελάχιστα επίπεδα πλάσματος ήταν 1,71 pg/ml. Η συστηματική έκθεση μετά από εισπνοή τιοτρόπιου μέσω της εισπνευστικής συσκευής ξηράς κόνεως ήταν παρόμοια με το τιοτρόπιο που εισπνεύστηκε μέσω της συσκευής εισπνοής λεπτού εκνεφώματος.

Κατανομή: Το τιοτρόπιο 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 βρωμιούχο τιοτρόπιο δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε οποιοδήποτε αξιόλογο βαθμό.

Βιομετασχηματισμός: Το ποσοστό του βιομετασχηματισμού 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 βρωμιούχου τιοτρόπιου 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 με την εξαρτώμενη από το κυτόχρωμα P450 (CYP) οξειδωση και επακόλουθη σύζευξη 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 βρωμιούχο τιοτρόπιο 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 τιοτρόπιου 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 τιοτρόπιο 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 μέσα σε 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 τιοτρόπιου 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 μέχρι την ημέρα 7 χωρίς φαινόμενα άθροισης από αυτό το χρονικό σημείο και μετά.

Γραμμικότητα/ Μη γραμμικότητα: Το τιοτρόπιο 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 τιοτρόπιου (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 τιοτρόπιου 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} < 50ml/min), η ενδοφλέβια χορήγηση τιοτρόπιου 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 σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική του τιοτρόπιου. Η κάθαρση του τιοτρόπιου 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 διασταυρούμενη σύγκριση μελετών, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος του τιοτρόπιου 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 τιοτρόπιου 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 τυπικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και αναπαραγωγικής τοξικότητας θα μπορούσαν να ερμηνευθούν με βάση τα αντιχολινεργικά χαρακτηριστικά του βρωμιούχου τιοτρόπιου. 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 εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη, στον τοκετό ή στην ανάπτυξη μετά τον τοκετό θα μπορούσαν μόνο να καταδειχθούν σε επίπεδα δόσεων τοξικά για τη μητέρα. Το βρωμιούχου τιοτρόπιο δεν υπήρξε τερατογόνο σε επίμυες ή κουνέλια. Σε μια γενική μελέτη αναπαραγωγικότητας και γονιμότητας σε αρουραίους, δεν υπήρξε ένδειξη ανεπιθύμητης ενέργειας στη γονιμότητα ή στις επιδόσεις κατά το ζευγάρωμα 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 δόσης. Μελέτες γονοτοξικότητας και δυναμικού καρκινογένεσης δεν έδειξαν κάποιο ειδικό κίνδυνο για τους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Λακτόζη (η οποία περιέχει πρωτεΐνη γάλακτος)

Κέλυφος καψακίου:

Υπρομελλόζη,

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Μαύρη μελάνη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Η συσκευή εισπνοής NeumoHaler θα πρέπει να απορρίπτεται αφού καταναλωθεί το φάρμακο που περιέχεται στο παρόν κουτί (εντός 3 μηνών το ανώτερο).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Κυψέλες αποκόλλησης Αλουμινίου/ Αλουμινίου- PVC.

Το NeumoHaler είναι μια συσκευή για εισπνοή μιας δόσης με πράσινο σώμα και πόμα και λευκό κομβίο ώθησης (push button), κατασκευασμένη από πλαστικά υλικά (ABS) και ανοξείδωτο ατσάλι.

Μεγέθη συσκευασίας και παρεχόμενες συσκευές:

- Χάρτινο κουτί που περιέχει 30 καψάκια
- Χάρτινο κουτί που περιέχει 60 καψάκια
- Χάρτινο κουτί που περιέχει 90 καψάκια

Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει τη συσκευή NeumoHaler.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας:

MYLAN S.A.S, 117 Allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Γαλλία

Τοπικός Αντιπρόσωπος για την Ελλάδα:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Αγίου Δημητρίου 63, 17456, Άλιμος,

Τηλ: 210-99 36 410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>