

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SPIRIVA[®], 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: Μονοϋδρική Λακτόζη

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο.

Σκληρά καψάκια ανοιχτού πράσινου χρώματος, με τον κωδικό του προϊόντος TI 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).

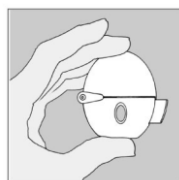
4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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.

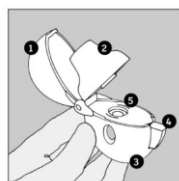
Τα καψάκια του tiotropium bromide δεν πρέπει να καταπίνονται.

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

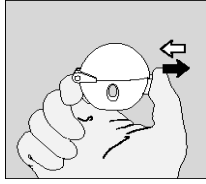
Οδηγίες χρήσης και χειρισμού



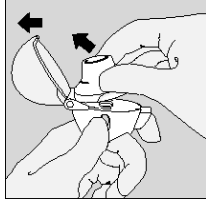
Θυμηθείτε να ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες του ιατρού σας όταν χρησιμοποιείτε το SPIRIVA[®]. Το HandiHaler έχει σχεδιαστεί ειδικά για το SPIRIVA[®]. Δεν πρέπει να το χρησιμοποιείτε για να λάβετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο. Μπορείτε να χρησιμοποιείτε το HandiHaler σας έως και επί ένα έτος για να λαμβάνετε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



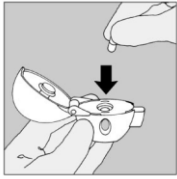
Το HandiHaler
Προστατευτικό καπάκι
Επιστόμιο
Βάση
Κουμπί διάτρησης
Κεντρικός θάλαμος



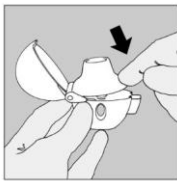
1. Για να ανοίξετε το προστατευτικό καπάκι πιέστε το κουμπί διάτρησης τελείως και στη συνέχεια ελευθερώστε το.



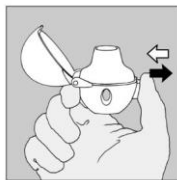
2. Ανοίξτε εντελώς το προστατευτικό καπάκι τραβώντας το προς τα επάνω. Στη συνέχεια ανοίξτε το επιστόμιο τραβώντας το προς τα επάνω.



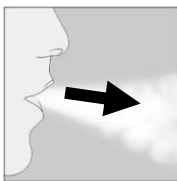
3. Αφαιρέστε ένα καψάκιο Spiriva από τη συσκευασία (μόνο αμέσως πριν τη χρήση) και τοποθετήστε το στον κεντρικό θάλαμο (5), όπως φαίνεται στο σχήμα. Δεν έχει σημασία με ποια κατεύθυνση τοποθετείται το καψάκιο στο θάλαμο.



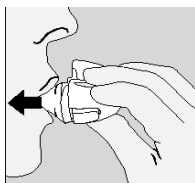
4. Κλείστε το επιστόμιο καλά μέχρι να ακούσετε το χαρακτηριστικό ήχο «κλικ», αφήνοντας το προστατευτικό καπάκι ανοιχτό.



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 σπύς στο καψάκιο και επιτρέπει στο φάρμακο να αποδεσμευτεί, όταν εισπνεύσετε.



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



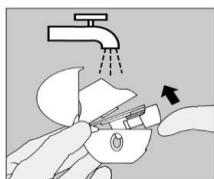
7. Βάλτε το Handihaler στο στόμα σας και κλείστε τα χείλη σας ερμητικά γύρω από το επιστόμιο. Διατηρείστε το κεφάλι σας σε κατακόρυφη θέση και εισπνεύστε αργά και βαθιά, αλλά με ένα ρυθμό επαρκή ώστε να ακούτε ή να νιώσετε το καψάκιο να δονείται.

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. Αρχίστε να αναπνέετε κανονικά. Επαναλάβετε τα βήματα 6 και 7 άλλη μια φορά, αυτό θα αδειάσει το καψάκιο τελείως.



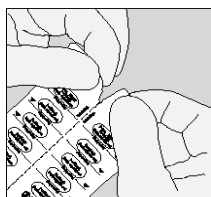
8. Ανοίξτε το επιστόμιο ξανά. Βγάλτε το χρησιμοποιημένο καψάκιο και πετάξτε το. Κλείστε το επιστόμιο και το προστατευτικό καπάκι για να αποθηκεύσετε τη συσκευή Handihaler.

Καθαρισμός του HandiHaler

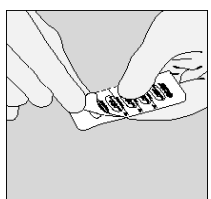


Καθαρίστε το Handihaler μια φορά το μήνα. Ανοίξτε το προστατευτικό καπάκι και το επιστόμιο. Μετά ανοίξτε τη βάση σηκώνοντας προς τα επάνω το κουμπί διάτρησης. Ξεπλύνετε όλη τη συσκευή με ζεστό νερό για να απομακρύνετε οποιοδήποτε υπόλειμμα κόνεως. Στεγνώστε το Handihaler σχολαστικά τινάζοντας την περίσσεια νερού έξω, πάνω σε μια χαρτοπετσέτα και αφήνοντας να στεγνώσει στον αέρα ακολούθως, με το προστατευτικό καπάκι, το επιστόμιο και τη βάση ανοικτά. 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 ελαφρώς υγρό, αλλά όχι πολύ βρεγμένο κομμάτι υφάσματος.

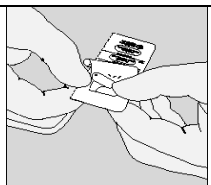
Χειρισμός εσωτερικής συσκευασίας blister



A. Διαχωρίστε τις ταινίες της εσωτερικής συσκευασίας blister σχίζοντας κατά μήκος της διάτρησης.



B. Ανασηκώστε το πίσω, αλουμινένιο κάλυμμα (μόνο αμέσως πριν από τη χρήση), 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 SPIRIVA περιέχουν μόνο μια μικρή ποσότητα κόνεως, έτσι ώστε το καψάκιο να είναι μόνο μερικώς πληρωμένο.

Ειδικό 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 $\leq 50\text{ml/λεπτό}$) δείτε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες.

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

Παιδιατρικοί ασθενείς: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης κόνεως tiotropium bromide σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί και ως εκ τούτου δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Η κόνις για εισπνοή tiotropium bromide αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στο tiotropium bromide, στην ατροπίνη ή τα παράγωγά της, π.χ ιπρατρόπιο ή οξιτρόπιο ή στο έκδοχο μονοϋδρική λακτόζη, που περιέχει πρωτεΐνη γάλακτος.

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 βρογχόσπασμου, δηλαδή ως θεραπεία διάσωσης.

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

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 (δείτε 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

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

Καθώς η συγκέντρωση στο πλάσμα αυξάνει με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $\leq 50\text{ml/λεπτό}$) 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. 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Στους ασθενείς πρέπει να επιστάται η προσοχή ώστε να αποφεύγουν την επαφή της φαρμακευτικής κόνεως με τους οφθαλμούς. 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 το tiotropium bromide και να συμβουλευτούν άμεσα κάποιον ειδικό.

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

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

Τα καψάκια SPIRIVA® περιέχουν 5.5 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

4.6 Κόση και γαλουχία

Για την έκθεση εγκύων γυναικών σε tiotropium bromide, δεν υπάρχουν διαθέσιμα τεκμηριωμένα κλινικά στοιχεία. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, η οποία σχετίζεται με την τοξικότητα στη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3, Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Επομένως, το SPIRIVA® θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο όταν ενδείκνυται απόλυτα.

Δεν είναι γνωστό αν το tiotropium bromide εκκρίνεται στον ανθρώπινο μητρικό γάλα. Παρόλο που μελέτες, οι οποίες έγιναν σε τρωκτικά, έδειξαν την έκκριση του tiotropium bromide στο μητρικό γάλα, μόνο σε μικρά ποσά, η χρήση του SPIRIVA® 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 SPIRIVA® θα πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού στο παιδί και το όφελος της αγωγής με SPIRIVA® στη μητέρα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α) Γενική Περιγραφή

Πολλές από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες μπορούν να αποδοθούν στις αντιχολινεργικές ιδιότητες του SPIRIVA®.

β) Πίνακας 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 από τους ερευνητές) που παρατηρήθηκαν στην ομάδα του tiotropium (9.149 ασθενείς) από συνολικά 26 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με περιόδους αγωγής που κυμαίνονταν από τέσσερις εβδομάδες έως τέσσερα έτη.

Η συχνότητα προσδιορίζεται με χρήση των παρακάτω συμβάσεων:
 Πολύ συχνά ($\geq 1/10$), συχνά ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνά ($\geq 1/1,000$ 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).

<u>MedDRA Προτεινόμενος Όρος</u>	Συχνότητα¹
<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>	Μη γνωστή*
Αφυδάτωση	

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Ζάλη	Όχι συχνά
Κεφαλαλγία	Όχι συχνά
Διαταραχές γεύσης	Όχι συχνά
Αϋπνία	Σπάνια

Οφθαλμικές διαταραχές

Θάμβος οράσεως	Όχι συχνά
Γλαύκωμα	Σπάνια
Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση	Σπάνια

Καρδιακές διαταραχές

Κολπική μαρμαρυγή	Όχι συχνά
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	Σπάνια
Ταχυκαρδία	Σπάνια
Αίσθημα παλμών	Σπάνια

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Φαρυγγίτιδα	Όχι συχνά
Δυσφωνία	Όχι συχνά
Βήχας	Όχι συχνά
Βρογχόσπασμος	Σπάνια
Επίσταξη	Σπάνια
Λαρυγγίτιδα	Σπάνια
Ιγμορίτιδα	Σπάνια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Ξηροστομία	Συχνά
Στοματίτιδα	Όχι συχνά
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Όχι συχνά
Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνά
Ναυτία	Όχι συχνά
Απόφραξη εντέρου, περιλαμβανομένου και του παραλυτικού ειλεού	Σπάνια
Ουλίτιδα	Σπάνια
Γλωσσίτιδα	Σπάνια
Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	Σπάνια
Δυσφαγία	Σπάνια
Τερηδόνα	Μη γνωστή

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Εξάνθημα	Όχι συχνά
Κνίδωση	Σπάνια
Κνησμός	Σπάνια
Άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένων και των άμεσων αντιδράσεων)	Σπάνια
Αγγειονευρωτικό οίδημα	Μη γνωστή*
Δερματική λοίμωξη, δερματικό έλκος	Μη γνωστή*
Ξηροδερμία	Μη γνωστή*

Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού:

Οίδημα άρθρωσης	Μη γνωστή*
-----------------	------------

Διαταραχές των νεφρών και της ουροφόρου οδού

Δυσουρία	Όχι συχνά
Επίσχεση ούρων	Όχι συχνά
Λοίμωξη των ουροφόρων οδών	Σπάνια

* τα συμβάντα δεν αποδόθηκαν στο tiotropium από τους ερευνητές σε σύνολο 9.149 ασθενών που έλαβαν tiotropium· παρόλα αυτά, τα συμβάντα αυτά θεωρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tiotropium.

γ) Πληροφορίες που Αφορούν Μεμονωμένες Σοβαρές και/ή Συχνά Εμφανιζόμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες.

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

Σε 26 κλινικές μελέτες, η ξηροστομία οδήγησε σε διακοπή 18 από τους 9.149 ασθενείς που έλαβαν tiotropium (0,2 %).

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

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

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

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 μικρογραμμάτων 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 μικρογραμμάτων. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων, σε ασθενείς με ΧΑΠ, με μέγιστη ημερήσια δόση 43 μικρογραμμάτων tiotropium bromide, για περίοδο 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: Αντιχολινεργικά
Κωδικός ATC: R03B B04

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 μυών, 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 η αναστολή των M₃ - υποδοχέων στους λείους μυς έχει ως αποτέλεσμα χάλαση. 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 χολινεργικές επιδράσεις. Η βρογχοδιαστολή είναι κυρίως τοπική (στους αεραγωγούς), όχι συστηματική δράση. 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.

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

Το κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης περιελάμβανε τέσσερις μελέτες διάρκειας ενός έτους και δύο διάρκειας έξι μηνών, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, σε 2663 ασθενείς (οι 1308 ελάμβαναν tiotropium bromide). Το πρόγραμμα ενός έτους συνίστατο από δύο ελεγχόμενες με placebo και δυο με ενεργό θεραπεία αναφοράς (ιπρατρόπιο). Οι δύο μελέτες διάρκειας έξι μηνών ήταν ελεγχόμενες και με σαλμετερόλη και με placebo. Αυτές οι μελέτες περιλάμβαναν μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας και αξιολόγηση υγείας, της δύσπνοιας, των εξάρσεων και της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής.

Στις προαναφερθείσες μελέτες, 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 από την τρίτη μέρα. Το tiotropium bromide βελτίωσε σημαντικά την πρωινή και απογευματινή PEF_R (ρυθμός μέγιστης εκπνευστικής ροής), σύμφωνα με τις καθημερινές μετρήσεις που πραγματοποιούσαν οι ασθενείς. Οι βρογχοδιασταλτικές επιδράσεις του tiotropium bromide παρατηρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια της περιόδου του ενός έτους χορήγησης, χωρίς καμία ένδειξη για ανάπτυξη αντοχής.

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

Το παρακάτω επακόλουθο για την υγεία αποτέλεσμα περιγράφηκε στις μακράς διάρκειας (6 μηνών και ενός έτους) μελέτες:

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

Η επίδραση των βελτιώσεων της δύσπνοιας στην αντοχή κατά την άσκηση εξετάστηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε 433 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ. Σε αυτές τις μελέτες, έξι εβδομάδες αγωγής με SPIRIVA[®], βελτίωσαν σημαντικά το χρόνο αντοχής που περιορίζεται από τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια εργομετρίας ποδηλάτου στο 75% της μέγιστης ικανότητας έργου κατά 19.7% (μελέτη A: 640 δευτερόλεπτα με το SPIRIVA[®] έναντι 535 δευτερολέπτων με εικονικό φάρμακο, σε σύγκριση με την αρχική τιμή των 492 δευτερολέπτων πριν την αγωγή) και κατά 28.3% (μελέτη B: 741 δευτερόλεπτα με το SPIRIVA[®] έναντι 577 δευτερολέπτων με το εικονικό φάρμακο, σε σύγκριση με την αρχική τιμή των 537 δευτερολέπτων πριν την αγωγή).

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1,829 ασθενείς με μέτρια έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ, το tiotropium bromide μείωσε στατιστικώς σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζαν εξάρσεις της ΧΑΠ (από 32,2% σε 27,8%) και μείωσε στατιστικώς σημαντικά τον αριθμό των εξάρσεων κατά 19% (από 1,05 σε 0,85 συμβάντα ανά ασθενή έτος έκθεσης). Επιπρόσθετα το 7,0% των ασθενών στην ομάδα του tiotropium bromide και το 9,5% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εισήχθησαν στο νοσοκομείο λόγω κάποιας έξαρσης της ΧΑΠ (p=0,056). Ο αριθμός των εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω της ΧΑΠ μειώθηκε κατά 30% (από 0,25 σε 0,18 συμβάντα ανά ασθενή έτος έκθεσης).

Σε μία διαρκείας εννέα μηνών, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη 492 ασθενών, το SPIRIVA 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 ελάμβαναν SPIRIVA οι οποίοι επέτυχαν κλινικά 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 SPIRIVA 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 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.

Σε μία διαρκείας τεσσάρων ετών, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη που περιλάμβανε 5.993 τυχαιοποιημένους ασθενείς (3.006 εκ των οποίων λάμβαναν εικονικό φάρμακο και 2.987 λάμβαναν Spiriva), η βελτίωση στον FEV₁ ως αποτέλεσμα της χορήγησης Spiriva, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, παρέμεινε συνεχής καθ' όλη τη διάρκεια των 4 ετών. Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών συμπλήρωσε ≥ 45 μήνες αγωγής στην ομάδα του Spiriva, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (63,8 % έναντι 55,4 %, p<0,001). Ο ρυθμός έκπτωσης του FEV₁ ανά έτος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν παρόμοιος μεταξύ Spiriva και εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της αγωγής, υπήρχε μείωση κατά 16 % του κινδύνου θανάτου. Η συχνότητα εμφάνισης 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 διάστημα εμπιστοσύνης 95 % = 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 ανά 100 ασθενείς-έτη, σχετικός κίνδυνος (tiotropium/εικονικό φάρμακο) = 0,81 διάστημα εμπιστοσύνης 95 % = 0,65 - 0,999).

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 σε νέους υγιείς εθελοντές, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του 19,5% υποδηλώνει ότι το τμήμα που φθάνει στον πνεύμονα έχει μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα. Από τη χημική δομή του παραγώγου (παράγωγο του τεταρτοταγούς αμμωνίου) και από τα in-vitro πειράματα αναμένεται ότι το tiotropium bromide απορροφάται ελάχιστα από το γαστρεντερικό σωλήνα (10 –15%). Τα από του στόματος διαλύματα του tiotropium bromide έχουν απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 2-3%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του tiotropium bromide στο πλάσμα παρατηρήθηκαν πέντε λεπτά μετά την εισπνοή. Η τροφή δεν αναμένεται να επηρεάσει την απορρόφηση αυτού του παραγώγου του τεταρτοταγούς αμμωνίου.

Κατανομή: Το φάρμακο συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 72% και επιδεικνύει όγκο κατανομής ίσο με 32 L/kg. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, τα μέγιστα επίπεδα του tiotropium bromide στο πλάσμα ασθενών με ΧΑΠ ήταν 17-19 pg/ml, όπως μετρήθηκαν 5 λεπτά μετά την εισπνοή δόσεως 18 µg και μειωνόταν ταχέως σύμφωνα με ένα μοντέλο πολλών διαμερισμάτων. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, τα ελάχιστα επίπεδα πλάσματος ήταν 3-4 pg/ml. 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 αξιόλογο βαθμό.

Βιομετατροπή: 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 δεν διασπάται 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) οξείδωση και διαδοχική 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 το μεταβολισμό 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.

Απομάκρυνση: Ο τελικός χρόνος ημισείας ζωής της αποβολής του tiotropium bromide είναι μεταξύ 5 και 6 ημερών μετά από εισπνοή. Η ολική κάθαρση ήταν 880 ml/min μετά από μια ενδοφλέβια δόση σε νέους υγιείς εθελοντές, με 22% διατομική μεταβλητότητα. Το χορηγούμενο ενδοφλεβίως tiotropium bromide αποβάλλεται κατά κύριο λόγο αμετάβλητο στα ούρα (74%). Μετά από εισπνοή ξηράς κόνεως, η δια των ούρων αποβολή είναι 14% της

δόσης, 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 bromide 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 ελετεύχθη μετά 2 έως 3 εβδομάδες χωρίς φαινόμενα άθροισης από αυτό το χρονικό σημείο και μετά.

Γραμμικότητα / Μη γραμμικότητα: Το tiotropium bromide επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική στο θεραπευτικό του εύρος μετά και από ενδοφλέβια χορήγηση και από εισπνοή ξηράς κόνεως.

γ) Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς

Γηριατρικοί ασθενείς: Όπως αναμένεται για όλα τα αποβαλλόμενα κατά κύριο λόγο από τους νεφρούς φάρμακα, η προχωρημένη ηλικία σχετίστηκε με μείωση της νεφρικής κάθαρσης του tiotropium bromide (326 ml/min σε ασθενείς με ΧΑΠ < 58 ετών και 163 ml/min σε ασθενείς με ΧΑΠ > 70 ετών), η οποία μπορεί να εξηγηθεί από μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η αποβολή του tiotropium bromide στα ούρα μετά από εισπνοή μειώθηκε από 14% (υγιείς νέοι εθελοντές) σε περίπου 7% (ασθενείς με ΧΑΠ), εν τούτοις οι συγκεντρώσεις πλάσματος δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά με την προχωρημένη ηλικία σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με τη διατομική και ενδοατομική μεταβλητότητα (43% αύξηση της AUC_{0-4h} μετά από εισπνοή ξηράς κόνεως).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Όπως με όλα τα φάρμακα που υπόκεινται σε κυρίως νεφρική αποβολή, η νεφρική ανεπάρκεια σχετίστηκε με αυξημένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα και μειωμένη νεφρική κάθαρση του φαρμάκου μετά και από ενδοφλέβια έγχυση και από εισπνοές ξηράς κόνεως. Η ήπια νεφρική ανεπάρκεια (CL_{CR} 50-80 ml/min), η οποία συχνά απαντά σε ηλικιωμένους ασθενείς αύξησε κατά λίγο τη συγκέντρωση του tiotropium bromide στο πλάσμα (39% αύξηση της AUC_{0-4h} μετά από ενδοφλέβια έγχυση). Σε ασθενείς με ΧΑΠ με μέτρια έως βαριά νεφρική ανεπάρκεια (CL_{CR} < 50ml/min) η ενδοφλέβια χορήγηση tiotropium bromide προκάλεσε διπλασιασμό των συγκεντρώσεων στο πλάσμα (82% αύξηση της AUC_{0-4h}), η οποία επιβεβαιώθηκε με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από εισπνοή ξηράς κόνεως.

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

Παιδιατρικοί ασθενείς : Βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

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 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 επίμυς και μυς, που εκδηλώθηκαν ως ρινίτιδα και αλλαγές του

επιθλήιου 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 θα μπορούσαν μόνο να καταδειχθούν σε επίπεδα δόσεων τοξικά για τη μητέρα. Το tiotropium bromide δεν υπήρξε τερατογόνο σε επίμυς ή κουνέλια. 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 ογκογενετικού δυναμικού δεν έδειξαν κάποιο ειδικό κίνδυνο για τους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική (η οποία περιέχει πρωτεΐνη του γάλακτος)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη

Μετά το πρώτο άνοιγμα της εσωτερικής συσκευασίας blister: 9 ημέρες.

Η συσκευή HandiHaler να απορρίπτεται 12 μήνες μετά την πρώτη χρήση της.

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

Blister Αλουμινίου / PVC / Αλουμινίου που περιέχουν 10 καψάκια.

Το HandiHaler είναι μια συσκευή χορήγησης μιας δόσης κατασκευασμένη από πλαστικά υλικά (ABS) και ανοξειδωτο ατσάλι.

Μεγέθη συσκευασιών και παρεχόμενες συσκευές:

- Χάρτινο κουτί που περιέχει 30 καψάκια (3 blisters)
- Χάρτινο κουτί που περιέχει 60 καψάκια (6 blisters)
- Χάρτινο κουτί που περιέχει 90 καψάκια (9 blisters)
- Χάρτινο κουτί που περιέχει τη συσκευή HandiHaler
- Χάρτινο κουτί που περιέχει τη συσκευή HandiHaler και 10 καψάκια (1 blister)
- Χάρτινο κουτί που περιέχει τη συσκευή HandiHaler και 30 καψάκια (3 blisters)
- 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

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

67681

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιουλίου 2002
Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 17 Οκτωβρίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01.04.2011