

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spiriva® Respimat, 2.5 μικρογραμμάρια, διάλυμα για εισπνοή.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η χορηγούμενη δόση είναι 2.5 μικρογραμμάρια tiotropium ανά εισπνοή (2 εισπνοές αποτελούν μία θεραπευτική δόση) και είναι ισοδύναμη με 3.124 μικρογραμμάρια tiotropium bromide monohydrate. Η χορηγούμενη δόση είναι η δόση που δίδεται στον ασθενή αφού περάσει από το επιστόμιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή.

Διαυγές, άχρωμο, διάλυμα για εισπνοή

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν προορίζεται μόνο για αναπνευστική χρήση. Το φυσίγγιο μπορεί να εισαχθεί και να χρησιμοποιηθεί μόνο από την αναπνευστική συσκευή Respimat (βλ. 4.2).

Δύο εισπνοές από την αναπνευστική συσκευή Respimat αποτελούν μία θεραπευτική δόση.

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες είναι 5 μικρογραμμάρια tiotropium που χορηγείται με δύο εισπνοές από την αναπνευστική συσκευή Respimat, μια φορά ημερησίως, την ίδια ώρα της ημέρας.

Δεν πρέπει να υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση.

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 \leq 50ml/ λεπτό) βλ. 4.4 και 5.2 .

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

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Το Spiriva® Respimat δεν συνιστάται για χρήση του σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. 5.1 και 5.2).

Για τη διασφάλιση της σωστής χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει γνώση της χρήσης της εισπνευστικής συσκευής από γιατρό ή άλλο λειτουργό υγείας.

Οδηγίες του Ασθενούς για τη χρήση και τον χειρισμό



Συσκευή για εισπνοή Spiriva® Respimat και Spiriva® Respimat φυσίγγιο

Εισαγωγή του φυσιγγίου και προετοιμασία για χρήση

Τα παρακάτω βήματα 1 – 6 είναι απαραίτητα πριν την πρώτη χρήση:



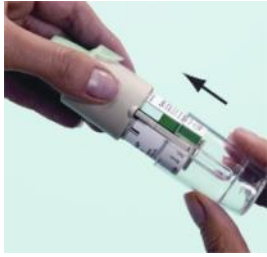
- 1 Με κλειστό το πράσινο πώμα (A), πατήστε το σημείο ασφαλείας (E) και τραβήξτε την κενή βάση (G).



- 2 Αφαιρέστε το φυσίγγιο (H) από το κουτί του. Σπρώξτε τη στενή άκρη του φυσιγγίου στην αναπνευστική συσκευή έως όπου τοποθετηθεί στη σωστή θέση (ήχος «κλικ»). Το φυσίγγιο θα πρέπει να το σπρώξετε **απαλά** έναντι μιας σταθερής επιφανείας για να διασφαλιστεί ότι έχει εισαχθεί πλήρως (2b).



Μην αφαιρέσετε το φυσίγγιο εφόσον έχει εισαχθεί στην εισπνευστική συσκευή.



3

- 3 Επανατοποθετήστε την κενή βάση (G).
Μην αφαιρέσετε ξανά την κενή βάση.

Προετοιμασία της εισπνευστικής συσκευής Spiriva® Respimat πριν την πρώτη χρήση



4

- 4 Κρατείστε την εισπνευστική συσκευή Spiriva® Respimat σε όρθια θέση, με το πράσινο πώμα (A) κλειστό. Γυρίστε τη βάση (G) προς την κατεύθυνση που δείχνουν τα κόκκινα βέλη στην ετικέτα έως ότου ακουστεί ο ήχος «κλικ» (μισή στροφή).



5

- 5 Ανοίξτε πλήρως το πράσινο πώμα (A).



6

- 6 Γυρίστε την εισπνευστική συσκευή Spiriva® Respimat προς το έδαφος. Πατήστε το κουμπί απελευθέρωσης της δόσης (D). Κλείστε το πράσινο πώμα (A).

Επαναλάβετε τα βήματα 4, 5 και 6 έως ότου εμφανιστεί ένα νεφέλιο.

Μετά επαναλάβετε τα βήματα 4, 5 και 6 τρεις φορές ακόμα για να διασφαλίσετε ότι η εισπνευστική συσκευή είναι έτοιμη προς χρήση.

Η εισπνευστική σας συσκευή Spiriva® Respimat είναι τώρα έτοιμη προς χρήση.

Αυτά τα βήματα δεν θα επηρεάσουν τον αριθμό των δόσεων που είναι διαθέσιμες. Μετά την προετοιμασία από την εισπνευστική συσκευή Spiriva® Respimat, θα μπορούν να σας χορηγηθούν 60 εισπνοές (30 ιατρικές δόσεις).

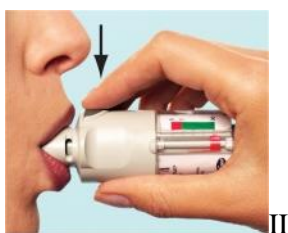
Χρησιμοποιώντας την εισπνευστική συσκευή Spiriva® Respimat

Θα χρειάζεστε να χρησιμοποιείτε αυτή την εισπνευστική συσκευή ΜΟΝΟ ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ.

Σε κάθε χρήση θα κάνετε ΔΥΟ ΕΙΣΠΝΟΕΣ.



I Κρατείστε την εισπνευστική συσκευή Spiriva® Respimat σε όρθια θέση, με το πράσινο πώμα (A) κλειστό, για να αποφύγετε τυχαία απελευθέρωση της δόσης. Γυρίστε τη βάση (G) προς την κατεύθυνση που δείχνουν τα κόκκινα βέλη στην ετικέτα έως ότου ακουστεί ο ήχος «κλικ» (μισή στροφή).



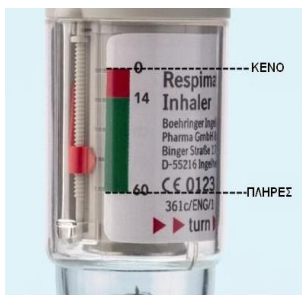
II Ανοίξτε πλήρως το πράσινο πώμα (A). Εκπνεύστε αργά και όσο μπορείτε πιο βαθιά, και στη συνέχεια κλείστε τα χείλη σας ερμητικά γύρω από το επιστόμιο, χωρίς να καλύψετε τους αεραγωγούς (C). Σημαδέψετε με την εισπνευστική συσκευή Spiriva® Respimat το πίσω μέρος του φάρυγγά σας. Ενώ εισπνέετε αργά και βαθιά, πατήστε το κουμπί απελευθέρωσης της δόσης (D) και συνεχίστε να εισπνέετε αργά για όσο περισσότερο μπορείτε. Κρατήστε την αναπνοή σας για 10 δευτερόλεπτα ή για όση ώρα μπορείτε χωρίς να δυσκολευθείτε.

III Επαναλάβετε τα βήματα I και II, ώστε να λάβετε μία πλήρη δόση.

Θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε αυτή την εισπνευστική συσκευή μόνο ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ.

Εάν η εισπνευστική συσκευή του Spiriva® Respimat δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 7 ημέρες, απελευθερώστε μία δόση στο έδαφος. Εάν η εισπνευστική συσκευή του Spiriva® Respimat δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 21 ημέρες επαναλάβετε τα βήματα 4 έως 6 μέχρι να εμφανισθεί ένα νεφέλιο. Ακολούθως, επαναλάβετε τα βήματα 4 έως 6 τρεις ακόμη φορές.

Πότε να προμηθευθείτε μία νέα εισπνευστική συσκευή Spiriva® Respimat



Η εισπνευστική συσκευή Spiriva® Respimat περιέχει 60 εισπνοές (30 θεραπευτικές δόσεις). Ο δείκτης των δόσεων δείχνει περίπου πόσο φάρμακο έχει απομείνει. Όταν ο δείκτης φτάσει στην κόκκινη περιοχή της κλίμακας, υπάρχει φάρμακο για περίπου 7 ημέρες (14 εισπνοές). Τότε θα πρέπει να λάβετε μία νέα συνταγή για την εισπνευστική συσκευή Spiriva® Respimat.

Όταν ο δείκτης έχει φτάσει στο τέλος της κόκκινης κλίμακας (δηλ. όλες οι 30 δόσεις έχουν χορηγηθεί), η εισπνευστική συσκευή Spiriva® Respimat είναι κενή και κλειδώνεται αυτόματα. Σε αυτό το σημείο η βάση δεν μπορεί πλέον να περιστραφεί.

Το αργότερο μετά από τρεις μήνες χρήσης, η εισπνευστική συσκευή Spiriva® Respimat, θα πρέπει να απορρίπτεται ακόμα και αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί όλο το φάρμακο.

Πώς να φροντίζετε την εισπνευστική σας συσκευή

Καθαρίστε το επιστόμιο περιλαμβανομένου και του μεταλλικού τμήματος εντός του επιστομίου με ένα υγρό ύφασμα ή χαρτί, τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα. Οποιοσδήποτε μικρός αποχρωματισμός του επιστομίου δεν επηρεάζει την απόδοση της εισπνευστικής συσκευής Spiriva® Respimat.

Εάν είναι απαραίτητο, σκουπίστε την εξωτερική επιφάνεια της εισπνευστικής σας συσκευής Spiriva® Respimat, με ένα υγρό πανί.

4.3 Αντενδείξεις

Το Spiriva® Respimat αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στο tiotropium bromide, στην ατροπίνη ή τα παράγωγά της, π.χ ιπρατρόπιο ή οξιτρόπιο ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. 6.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορούν να εμφανιστούν μετά τη χορήγηση του διαλύματος tiotropium bromide για εισπνοή.

Σύμφωνα με την αντιχολινεργική του δράση, 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.

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

Το Spiriva® Respimat πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (βλ. 5.1).

Καθώς η συγκέντρωση στο πλάσμα αυξάνει με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά 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 βαριά νεφρική ανεπάρκεια (βλ. 5.2).

Στους ασθενείς πρέπει να εφιστάται η προσοχή ώστε να αποφεύγουν την επαφή του διαλύματος 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, παροδικό θάμβος οράσεως, οπτική άλω ή έγχρωμες εικόνες σε συνδυασμό με ερυθρότητα των οφθαλμών λόγω συμφόρησης του επιπεφυκότα και οιδήματος του κερατοειδούς. Εάν εμφανιστεί οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών των οφθαλμικών συμπτωμάτων, οι ασθενείς πρέπει να διακόψουν τη λήψη του tiotropium bromide και να καταφύγουν άμεσα στη συμβουλή ειδικού.

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

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αν και δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, το tiotropium bromide έχει συγχορηγηθεί με άλλα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπευτική αγωγή της ΧΑΠ, περιλαμβανομένων συμπαθητικομιμητικών βρογχοδιασταλτικών, μεθυλοξανθινών, από του στόματος και εισπνεόμενων στεροειδών χωρίς κλινικά δεδομένα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Η συγχορήγηση του tiotropium bromide με άλλα φάρμακα που περιέχουν αντιχολινεργικά δεν έχει μελετηθεί και ως εκτούτου δε συνιστάται.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για έκθεση εγκύων γυναικών στο tiotropium bromide. Μελέτες με πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα που συσχετίζεται με τη μητρική τοξικότητα (βλ. 5.3).

Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Επομένως, το Spiriva® Respimat θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο όταν ενδείκνυται απόλυτα.

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 μικρά ποσά, η χρήση του Spiriva® Respimat 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® Respimat θα πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού στο παιδί και το όφελος της αγωγής με Spiriva® Respimat 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 ή θάμβου οράσεως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α) Γενική Περιγραφή

Πολλές από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αποδοθούν στις αντιχολινεργικές ιδιότητες του Spiriva® Respimat.

β) Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών σύμφωνα με την ορολογία κατά MedDRA

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 (2.802 ασθενείς) από 5 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με περιόδους θεραπείας που κυμαίνονται από 12 εβδομάδες έως ένα έτος.

Η συχνότητα καθορίζεται βάσει των ακόλουθων κανόνων:

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).

Κατηγορία οργάνου συστήματος/ Προτεινόμενος Όρος MedDRA	Συχνότητα
<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>	

Κατηγορία οργάνου συστήματος/ Προτεινόμενος Όρος MedDRA	Συχνότητα
Αφυδάτωση	Μη γνωστή*
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u>	
Ζάλη	Όχι συχνά
Πονοκέφαλος	Όχι συχνά
Αϋπνία	Μη γνωστή*
<u>Οφθαλμικές διαταραχές</u>	
Γλαύκωμα	Σπάνια
Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση	Σπάνια
Θάμβος οράσεως	Σπάνια
<u>Καρδιακές διαταραχές</u>	
Κολπική μαρμαρυγή	Όχι συχνά
Αίσθημα παλμών	Όχι συχνά
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	Όχι συχνά
Ταχυκαρδία	Όχι συχνά
<u>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</u>	
Βήχας	Όχι συχνά
Επίσταξη	Όχι συχνά
Φαρυγγίτιδα	Όχι συχνά
Δυσφωνία	Όχι συχνά
Βρογχόσπασμος	Σπάνια
Λαρυγγίτιδα	Σπάνια
Ιγμορίτιδα	Μη γνωστή*
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού</u>	
Ξηροστομία	Συχνά
Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνά
Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα	Όχι συχνά
Δυσφαγία	Όχι συχνά
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Σπάνια
Τερηδόνα	Σπάνια
Ουλίτιδα	Σπάνια
Γλωσσίτιδα	Σπάνια
Στοματίτιδα	Σπάνια

Κατηγορία οργάνου συστήματος/ Προτεινόμενος Όρος MedDRA	Συχνότητα
Απόφραξη εντέρου, περιλαμβανομένου και του παραλυτικού ειλεού	Μη γνωστή*
Ναυτία	Μη γνωστή*
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού,</u> <u>διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>	
Εξάνθημα	Όχι συχνά
Κνησμός	Όχι συχνά
Αγγειονευρωτικό οίδημα	Σπάνια
Κνίδωση	Σπάνια
Δερματική λοίμωξη/ δερματικό έλκος	Σπάνια
Ξηροδερμία	Σπάνια
Υπερευαισθησία (περιλαμβανομένων και των άμεσων αντιδράσεων)	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>	
Κατακράτηση ούρων	Όχι συχνά
Δυσουρία	Όχι συχνά
Λοίμωξη των ουροφόρων οδών	Σπάνια

* συχνότητα μη γνωστή, δεν παρατηρήθηκε τέτοια ανεπιθύμητη ενέργεια από το φάρμακο σε 2.802 ασθενείς

γ) Πληροφορίες που χαρακτηρίζονται ως μεμονωμένες σοβαρές και/ή συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες δράσεις, όπως η ξηροστομία, η οποία συνέβη σε περίπου 3.2% των ασθενών.

Σε 5 κλινικές μελέτες, η ξηροστομία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 3 από τους 2.802 ασθενείς υπό θεραπεία με tiotropium (0.1%).

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

Επιπρόσθετες πληροφορίες σε ειδικούς πληθυσμούς

Αύξηση των αντιχολινεργικών δράσεων μπορεί να συμβεί 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 μικρογραμμαρίων tiotropium bromide σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από ξηροστομία/ ξηρότητα στο φάρυγγα και ξηρότητα του βλεννογόνου της μύτης, σε υγιείς εθελοντές μετά από χορήγηση διαλύματος tiotropium για εισπνοή με δόση έως 40 μικρογραμμαρίων για 14 ημέρες, με την εξαίρεση της αναμενόμενης μείωσης της παραγωγής του σιέλου από την ημέρα 7. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε τέσσερις μακράς διάρκειας μελέτες σε ασθενείς με ΧΑΠ, όταν τους χορηγήθηκε διάλυμα για εισπνοή tiotropium, με ημερήσια δόση 10 μικρογραμμαρία και για διάστημα 4-48 εβδομάδων.

Οξεία δηλητηρίαση από κατά λάθος κατάποση του διαλύματος tiotropium δια εισπνοής από το φυσίγγιο είναι απίθανη λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας από το στόμα.

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. Έχει παρόμοια συγγένεια με τους υποτύπους M₁ έως M₅. Στους αεραγωγούς, το tiotropium bromide συνδέεται ανταγωνιστικά και αναστρέψιμα στους M₃ – υποδοχείς στους βρογχικούς λείους μύες, ανταγωνιζόμενο τις χολινεργικές (βρογχοσυσπαστικές) δράσεις της ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα τη χάλαση των λείων μυών των βρόγχων. Το αποτέλεσμα ήταν δοσοεξαρτώμενο και διήρκησε περισσότερο από 24 ώρες. 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.

Η αποδέσμευση του tiotropium κυρίως από τους M₃ – υποδοχείς είναι πολύ αργή, παρουσιάζοντας σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής αποδέσμευσης από ότι το ιπρατρόπιο. Η αποδέσμευση από τους υποδοχείς M₂ είναι ταχύτερη από όσο στους M₃, εύρημα, το οποίο σε λειτουργικές in vitro μελέτες, εμφανίστηκε ως εκλεκτικότητα (που ελέγχεται κινητικά) για τους υποτύπους υποδοχέα M₃ έναντι του M₂. Η μεγάλη ισχύς, η πολύ αργή αποδέσμευση από τον υποδοχέα και η τοπικά εισπνεόμενη εκλεκτικότητα βρήκε την κλινική της συσχέτιση στην σημαντική και μακράς δράσης βρογχοδιαστολή σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Το κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης Φάσης III περιελάμβανε δύο μελέτες διάρκειας ενός έτους, δύο διάρκειας 12 εβδομάδων και δύο 4 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, σε 2901 ασθενείς με ΧΑΠ (οι 1308 ελάμβαναν δόση 5 µg tiotropium). Το πρόγραμμα ενός έτους συνίστατο από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Οι δυο 12 εβδομάδων μελέτες ήταν ελεγχόμενες με ενεργό θεραπεία αναφοράς (ιπρατρόπιο) και με εικονικό φάρμακο. Και οι έξι μελέτες περιελάμβαναν μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας. Επίσης, οι δύο 1 έτους μελέτες περιελάμβαναν και αξιολόγηση της υγείας όσον αφορά τη δύσπνοια, της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής και της επίδρασης στις εξάρσεις.

Στις προαναφερθείσες μελέτες, το εισπνεόμενο tiotropium bromide, χορηγούμενο μια φορά την ημέρα, προκάλεσε σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία (βίαια εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο και βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα) εντός 30 λεπτών μετά από την πρώτη δόση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (μέση βελτίωση FEV₁ σε 30 λεπτά: 0,113 λίτρα, με διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI): 0,102 έως 0,125 λίτρα, p< 0,0001). Η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας διατηρήθηκε για 24 ώρες στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (μέση βελτίωση FEV₁: 0,122 λίτρα, , 95% CI: 0,106 έως 0,138 λίτρα, p< 0,0001). Η φαρμακοδυναμικά σταθεροποιημένη κατάσταση επετεύχθη εντός μιας εβδομάδας.

Το Spiriva® RespiMat βελτίωσε σημαντικά την πρωινή και απογευματινή PEF (ρυθμός μέγιστης εκπνευστικής ροής), σύμφωνα με τις καθημερινές μετρήσεις ασθενών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (μέση βελτίωση της PERF: μέση τιμή βελτίωσης το πρωί 22 L/min, 95% CI: 18 έως 55

L/min, $p < 0,0001$, το βράδυ 26 L/min, 95% CI: 23 έως 30 L/min, $p < 0,0001$). Η χρήση του Spiriva® Respiamat είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της χρήσης της βρογχοδιασταλτικής θεραπείας διάσωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (μέση μείωση της χρήσης θεραπείας διάσωσης σε 0,66 περιπτώσεις ανά ημέρα, 95% CI: 0,51 έως 0,81 περιπτώσεις ανά ημέρα, $p < 0,0001$).

Οι βρογχοδιασταλτικές επιδράσεις του Spiriva® Respiamat διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου 1 έτους χορήγησης, χωρίς καμία ένδειξη για ανάπτυξη αντοχής.

Οι παρακάτω επιδράσεις που αφορούσαν την υγεία εμφανίστηκαν στις μακράς διάρκειας 1 έτους μελέτες:

(α) Το Spiriva® Respiamat βελτίωσε σημαντικά τη δύσπνοια (όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση του Transitional Dyspnea Index) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή βελτίωσης 1,05 μονάδες, 95% CI: 0,73 έως 1,38 μονάδες, $p < 0,0001$). Αυτή η βελτίωση διατηρήθηκε καθόλη την περίοδο της θεραπείας.

(β) Η εκτίμηση των ασθενών για την Ποιότητα Ζωής τους (όπως αξιολογήθηκε το Ερωτηματολόγιο Αναπνευστικού St. George's) μεταξύ του Spiriva® Respiamat έναντι του εικονικού φαρμάκου στο τέλος των δύο μελετών διάρκειας 1 έτους ήταν 3,5 μονάδες (95% CI: 2.1 έως 4,9, $p < 0,0001$). Μείωση κατά 4 – μονάδες θεωρείται κλινικά σημαντική.

(γ) Παροξύνσεις ΧΑΠ

Σε τρεις ενός έτους, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, η θεραπεία με Spiriva® Respiamat είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένο κίνδυνο παρόξυνσης ΧΑΠ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ καθορίστηκαν ως «ένα σύνολο τουλάχιστον δύο αναπνευστικών συμβάντων/ συμπτωμάτων με διάρκεια τριών ημερών ή περισσότερων που απαιτούν αλλαγή στη θεραπεία (συνταγογράφηση αντιβιοτικών και/ή κορτικοστεροειδών συστηματικώς δρώντων και/ή σημαντική αλλαγή της συνταγογραφούμενης αναπνευστικής αγωγής)». Η θεραπεία με Spiriva® Respiamat είχε ως αποτέλεσμα μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας εξαιτίας μιας παρόξυνσης ΧΑΠ (στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεγάλη και με την απαραίτητη ισχύ, μελέτη παροξύνσεων).

Η συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων δύο μελετών Φάσης III και η ξεχωριστή ανάλυση μιας επιπρόσθετης μελέτης παροξύνσεων παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Όλες οι αναπνευστικές αγωγές εκτός των αντιχολινεργικών και των μακράς δράσης β-αγωνιστών επιτρέπονταν ως συγχορηγούμενη αγωγή, δηλ. βραχείας δράσης β-αγωνιστές, εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και ξανθίνες. Μακράς δράσης β-αγωνιστές επιτρέπονταν επιπρόσθετα στη μελέτη παρόξυνσης.

Πίνακας 1: Στατιστική Ανάλυση των Παροξύνσεων της ΧΑΠ και των Νοσηλειών λόγω Παροξύνσεων της ΧΑΠ σε Ασθενείς με Μέτρια έως Πολύ Σοβαρή ΧΑΠ

Μελέτη (N _{Spiriva} , N _{εικονικό φάρμακο})	Τελικό σημείο	Spiriva® Respiamat	Εικονικό φάρμακο	% Μείωση του κινδύνου (Διάστημα εμπιστοσύνης 95%) ^α	Τιμή p
Μελέτες Φάσης III ενός έτους, συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων ^δ (670,653)	Μέρες έως την πρώτη παρόξυνση της ΧΑΠ	160 ^α	86 ^α	29 (16 έως 40) ^β	<0.0001 ^β
	Μέσο ποσοστό επίπτωσης παρόξυνσης ανά ασθενή- έτος	0.78 ^γ	1.00 ^γ	22 (8 έως 33) ^γ	0.002 ^γ
	Χρόνος έως την πρώτη νοσηλεία λόγω			25 (-16 έως 51) ^β	0.20 ^β

	παρόξυνσης της ΧΑΠ				
	Μέσο ποσοστό επίπτωσης νοσηλείας λόγω παρόξυνσης ανά ασθενή-έτος	0.09 ^γ	0.11 ^γ	20 (-4 έως 38) ^γ	0.096 ^γ
Μελέτη παροξύνσεων Φάσης ΙΙβ ενός έτους (1939, 1953)	Μέρες έως την πρώτη παρόξυνση της ΧΑΠ	169 ^α	119 ^α	31 (23 έως 37) ^β	<0.0001 ^β
	Μέσο ποσοστό επίπτωσης παρόξυνσης ανά ασθενή-έτος	0.69 ^γ	0.87 ^γ	21 (13 έως 28) ^γ	<0.0001 ^γ
	Χρόνος έως την πρώτη νοσηλεία λόγω παρόξυνσης της ΧΑΠ			27 (10 έως 41) ^β	0.003 ^β
	Μέσο ποσοστό επίπτωσης νοσηλείας λόγω παρόξυνσης ανά ασθενή-έτος	0.12 ^γ	0.15 ^γ	19 (7 έως 30) ^γ	0.004 ^γ

^α Χρόνος έως το πρώτο συμβάν: μέρες σε θεραπεία έως ότου το 25% των ασθενών είχαν τουλάχιστον μία παρόξυνση ΧΑΠ/ νοσηλεία λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ. Στη μελέτη Α 25% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο είχαν μια παρόξυνση έως την ημέρα 112, ενώ για το Spiriva[®] Respimat 25% είχαν μια παρόξυνση έως την ημέρα 173 ($p=0.09$). Στη μελέτη Β 25% των ασθενών με εικονικό φάρμακο είχαν μια παρόξυνση έως την ημέρα 74, ενώ για το Spiriva[®] Respimat 25% είχαν μια παρόξυνση έως την ημέρα 149 ($p<0.0001$).

^β Ποσοστά κινδύνου εκτιμήθηκαν από ένα αναλογικό μοντέλο παλινδρόμησης κινδύνου. Το ποσοστό μείωσης του κινδύνου είναι 100 (1 – hazard ratio).

^γ Παλινδρόμηση Poisson. Η μείωση του κινδύνου είναι 100 (1 – rate ratio).

^δ Η συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων καθορίστηκε όταν σχεδιάστηκαν οι μελέτες. Τα τελικά σημεία των παροξύνσεων βελτιώθηκαν σημαντικά σε ξεχωριστές αναλύσεις στις δύο μελέτες ενός έτους.

Σε μια αναδρομική συγκεντρωτική ανάλυση των τριών 1-έτους και της μίας 6-μηνών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών με Spiriva[®] Respimat που συμπεριέλαβαν 6.096 ασθενείς παρατηρήθηκε μία αριθμητική αύξηση στη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με Spiriva[®] Respimat (68· δείκτης επίπτωσης (IR) 2.64 περιπτώσεις ανά 100 ασθενείς-έτη) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (51, δείκτης επίπτωσης 1.98) παρουσιάζοντας ένα σχετικό κίνδυνο (95% διάστημα εμπιστοσύνης) 1.33 (0.93, 1.92) για την προγραμματισμένη περίοδο θεραπείας· αυτή η αύξηση στη θνησιμότητα παρατηρήθηκε σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές ρυθμού.

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 είναι διαθέσιμο ως διάλυμα για εισπνοή χορηγούμενο με την εισπνευστική συσκευή Respimat. Περίπου το 40% της εισπνεόμενης δόσης εναποτίθεται στους πνεύμονες, το όργανο στόχο, το υπόλοιπο ποσό εναποτίθεται στο γαστρεντερικό σωλήνα. Μερικά 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 από νέους υγιείς εθελοντές, τα στοιχεία απέκκρισης δια των ούρων υποδηλώνουν ότι περίπου το 33% της εισπνεόμενης δόσης φτάνει στην συστηματική κυκλοφορία. 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%. Στη σταθερή κατάσταση, τα μέγιστα επίπεδα του tiotropium bromide στο πλάσμα σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν 10,5 – 11,7 pg/ml όπως μετρήθηκαν 10 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης των 5 μικρογραμμαρίων με την εισπνευστική συσκευή Respimat και ελαττώνονταν ταχέως ακολουθώντας το πολύ – διαμερισματικό μοντέλο. 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. 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.

Βιομετατροπή: Το μέγεθος της βιομετατροπής είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απέκκριση της ουσίας κατά 74% ως αμετάβλητης διαμέσου των ούρων 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 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 ημίσειας 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 του διαλύματος, η δια των ούρων αποβολή είναι 20,1-29,4 % 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.

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 εμφανίζεται 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 αξιολογητέα 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.

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 μύς, 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 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

Benzalkonium chloride
Disodium edetate

Water, purified
Hydrochloric acid 3.6% (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη
Χρόνος ζωής κατά τη χρήση: 3 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Είδος και υλικό του περιέκτη που έρχεται σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν:
Το διάλυμα τοποθετείται σε ένα φυσίγγιο πολυαιθυλενίου/ πολυπροπυλενίου με πώμα από πολυπροπυλένιο που συνενώνεται με δακτύλιο σφράγισης από σιλικόνη. Το φυσίγγιο εσωκλείεται σε έναν κύλινδρο από αλουμίνιο.

Μεγέθη συσκευασιών και παρεχόμενες συσκευές:

Μονή συσκευασία: 1 εισπνευστική συσκευή RespiMat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Διπλή συσκευασία: 2 μονές συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 1 εισπνευστική συσκευή RespiMat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Τριπλή συσκευασία: 3 μονές συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 1 εισπνευστική συσκευή RespiMat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Οκταπλή συσκευασία: 8 μονές συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 1 εισπνευστική συσκευή RespiMat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

17959
20301 (ΚΥΠΡΟΣ)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

20-3-2008

14-3-2008 (ΚΥΠΡΟΣ)

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

14-2-2011