

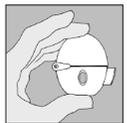
SPIRIVA®

τιοτρόπιο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: SPIRIVA®, 18 μικρογραμμάρια,

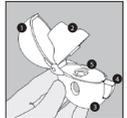
κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο. 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε καψάκιο περιέχει 22,5 μικρογραμμάρια tiotropium bromide monohydrate που ισοδυναμούν με 18 μικρογραμμάρια tiotropium. Η δόση που χορηγείται (η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής HandiHaler) είναι 10 μικρογραμμάρια tiotropium. Έκδοχο: Μονοϋδρική Λακτόζη. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο. Σκληρά καψάκια ανοικτού πράσινου χρώματος, με τον κωδικό του προϊόντος T1 01 και το λογότυπο 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 υπερβεί 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

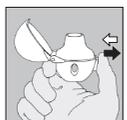


Θυμηθείτε να ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες του ιατρού σας όταν χρησιμοποιείτε το SPIRIVA®. Το HandiHaler είναι σχεδιασμένο ειδικά για το SPIRIVA®. Δεν πρέπει να το χρησιμοποιείτε για να λάβετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο. Μπορείτε να χρησιμοποιείτε το HandiHaler σας έως και επί ένα έτος για να λαμβάνετε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

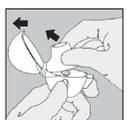
Το HandiHaler



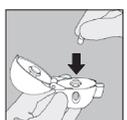
1. Προστατευτικό καπάκι
2. Επιστόμιο
3. Βάση
4. Κουμπί διάτρησης
5. Κεντρικός θάλαμος



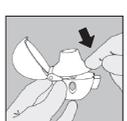
1. Για να ανοίξετε το προστατευτικό καπάκι πιέστε το κουμπί διάτρησης τελείως και στη συνέχεια ελευθερώστε το.



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



3. Αφαιρέστε ένα καψάκιο 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 ανοικτό.



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 οπές στο καψάκιο και επιτρέπει στο φάρμακο να αποδομηθεί, όταν εισπνεύσετε.



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



7. Βάλτε το HandiHaler στο στόμα σας και κλείστε τα χείλη σας ερμητικά γύρω από το επιστόμιο. Διαπρέψτε 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. Εισπνεύστε μέχρις ότου οι πνευμόνες 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 άλλα 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 σπινθώνοντας προς τα επάνω το κουμπί διάτρησης. Σπινθώνετε όλη τη συσκευή με ζεστό νερό για να απομακρύνετε οποιοδήποτε υπολείμμα κόνισης. Στεγνώστε το HandiHaler σχολαστικά τινάζοντας την περιοχή νερού έξω, πάνω σε μια χαρτοπετσέτα και αφήνοντας να στεγνώσει στον αέρα ακολουθώντας 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. Διακρίστε τις ταινίες της εσωτερικής συσκευασίας blister αζιζώντας κατά μήκος της διάτρησης.



B. Ανασπώστε 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 κόνισης, έτσι ώστε το καψάκιο να είναι μόνο μερικώς πληρωμένο. **Ειδικό Πληθυσμό:** 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 (κάθαρη κρεατινίνη ≤ 50 ml/λεπτό) δείτε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Ασθενείς με διαταραχή της πατιτικής λειτουργίας μπορούν να χρησιμοποιούν το tiotropium bromide στη συνιστώμενη δοσολογία (βλ. 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Παιδιατρικοί ασθενείς: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης κόνισης 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 υπερευαίσθησία στο tiotropium bromide, στην τροπίνη ή τα παράγωγά της, π.χ. ιπρατρόπιο ή οξιπρόπιο 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 βρογχοσπασμού, δηλαδή ως θεραπεία διάσωσης. Άμεσες αντιδράσεις υπερευαίσθησίας μπορούν να εμφανιστούν μετά τη χορήγηση της κόνισης tiotropium bromide για εισπνοή. Σύμφωνα με την αντικολινητική του δραστηριότητα, το tiotropium bromide θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερτασία του προστάτη ή απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστεως (δείτε 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν βρογχοσπασμο 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 (κάθαρη κρεατινίνη ≤ 50 ml/λεπτό) το tiotropium bromide θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον ενδεχόμενο κίνδυνο. Δεν υπάρχει μακροχρόνια εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Στους ασθενείς πρέπει να εφιστάται η προσοχή ώστε να αποφευχθούν την επαφή της φαρμακευτικής κόνισης 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 αλλοιώσεις ή έγχρωμες εικόνες σε συνδυασμό με ερυθρότητα των οφθαλμών λόγω συμφορήσης του επιπεφυκότα και οίδημα 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 αντικολινητική θεραπεία, μπορεί μακροπρόθεσμα να προκαλέσει τερπιδόνα 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 αλληλεπιδράσεων:** 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 συγχρησιμοποίηση tiotropium bromide με άλλα φάρμακα, που περιέχουν αντικολινητικές ουσίες δεν έχει μελετηθεί και ως εκ τούτου δεν συνιστάται. **4.6 Κόπση 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 αντικολινητικές ιδιότητες του SPIRIVA®. β) Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενέργειών: Οι συχνότητες που αποδίδονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται στις αδρές συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (δπλ. 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).

MedDRA Προτεινόμενος Όρος

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνότητα ¹
Αφυδάτωση	Μη γνωστή*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ζάλη	Όχι συχνά
Κεφαλαλγία	Όχι συχνά
Διαταραχές γεύσης	Όχι συχνά
Αϋθνία	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
Βρογχοσπασμος	Σπάνια
Επίσταξη	Σπάνια
Λαρυγγίτιδα	Σπάνια
Ιγμορίτιδα	Σπάνια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Ξηροστομία	Συχνά
Στοματίτιδα	Όχι συχνά
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Όχι συχνά
Δυσκοιλότητα	Όχι συχνά
Ναυτία	Όχι συχνά
Απόφραξη εντέρου, περιλαμβανομένου και του παραιλιακού ειλεού	Σπάνια
Ουλίτιδα	Σπάνια
Γλωσσίτιδα	Σπάνια
Στοματοφαρυγγική καντιντίαση	Σπάνια
Δυσφαγία	Σπάνια
Τερπιδόνα	Μη γνωστή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Εξάνθημα	Όχι συχνά
Κνίδωση	Σπάνια
Κνησμός	Σπάνια
Άλλες αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (περιλαμβανομένων και των άμεσων αντιδράσεων)	Σπάνια
Αγγειοευρωτικό 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 αντικολινητικές 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 σύμφωνα με τις αντικολινητικές δράσεις περιλαμβάνουν γλαύ-



κωμα, δυσκολιότητα και απόφραξη εντέρου περιλαμβανομένη και του παραλυτικού ileου καθώς και επίσχεση ούρων. **δ) Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς:** Μπορεί να εμφανιστεί αύξηση των αντικοιλινεργικών επιδράσεων, με την αύξηση της ηλικίας. **4.9 Υπερδοσολογία:** Μεγάλες δόσεις tiotropium bromide μπορεί να οδηγήσουν σε αντικοιλινεργικά σημεία και συμπτώματα. Εν τούτοις, δεν υπήρχαν συστηματικές αντικοιλινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από εφάπαξ εισπνεόμενη δόση έως και 340 μικρογραμμάρια tiotropium bromide σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν ακτικές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από ξηροστομία, σε υγιείς εθελοντές μετά από χορήγηση 7 ημερών tiotropium bromide σε δόση έως 170 μικρογραμμάρια. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων, σε ασθενείς με ΧΑΠ, με μέγιστη ημερήσια δόση 43 μικρογραμμάρια tiotropium bromide, για περίοδο τεσσάρων εβδομάδων, δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οξεία διληπρίαση 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: Αντικοιλινεργικά. Κωδικός ATC: R03B B04. Το tiotropium bromide είναι ένας μακράς δράσεως, ειδικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων, που στην κλινική ιατρική συντάσσεται με αντιχολινεργικά. Μέσω σύνδεσης στους μουσκαρινικούς υποδοχείς των βρογχικών λείων μυών, το tiotropium bromide αναστέλλει τις χολινεργικές (βροχוסπαστικές) επιδράσεις της ακετυλοχολίνης, που απελευθερώνεται από τις απολήξεις των παρασυμπαθητικών νευρών. Έχει παρόμοια συγγένεια με τους υποτύπους των μουσκαρινικών υποδοχέων, M1 έως M5. Στους σεραργωγούς η αναστολή των M3 - υποδοχέων στους λείους μυς έχει ως αποτέλεσμα κάλυψη. Το αποτέλεσμα ήταν δόσο-εξαρτώμενο και διήρκεσε περισσότερο των 24 ωρών. Η μακρά διάρκεια δράσης πιθανόν να οφείλεται στην πολύ αργή αποδέσμευσή του από τους υποδοχείς M3, υποδεικνύοντας ένα σημαντικό μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής απόδέσμευσης από αυτόν τον ιπποπότιου. Ως Ν-τερταροταγές αντικοιλινεργικό, το tiotropium bromide είναι τοπικά (βρογχο-) εκλεκτικά, όταν χορηγείται μέσω εισπνοής, εκδηλώνοντας αποδοτικό 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 κινετικά) για τους υποτύπους υποδοχέα M3 έναντι του M2. Η μεγάλη ισχύς και η αργή αποδέσμευση από τον υποδοχέα βρίκει την κλινική της συσχέτιση σε σημαντική και μακράς δράσης βρογχοδιαστολή σε ασθενείς με ΧΑΠ. Ηλεκτροφυσιολογία: Σε μία δοκιμή αποκλειστικά για τη μελέτη του διαστημικού 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, τυχαίοποιημένες, διπλές τυφλές, σε 2663 ασθενείς (1308 ελάμβαναν tiotropium bromide). Το πρόγραμμα ενός έτους συνίστατο από δύο ελεγχόμενες με placebo και δυο με ενεργό θεραπεία αναφοράς (πιατροπόμο). Οι δύο μελέτες διάρκειας έξι μηνών ήταν ελεγχόμενες και με placebo 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 (βίαση εκπνεόμενου όγκου σε ένα δευτερόλεπτο, FEV1, και βίαση εκπνεόμενου ζωτικής χωρητικότητας, FVC) εντός 30 λεπτών μετά από την πρώτη δόση, η οποία διατηρήθηκε για 24 ώρες. Η φαρμακοδυναμικά σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε εντός μιας εβδομάδας με το μεγαλύτερο μέρος της βρογχοδιαστολής να εμφανίζεται από την τρίτη μέρα. Το tiotropium bromide βελτίωσε σημαντικά την πνευμονική και απογευματινή PEF (ρυθμός μέγιστης εκπνευστικής ροής), σύμφωνα με τις καθημερινές μετρήσεις που πραγματοποιούν οι ασθενείς. Οι βρογχοδιασταλτικές επιδράσεις του tiotropium bromide παρατηρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια της περιόδου του ενός έτους χορήγησης, χωρίς καμία ένδειξη για ανάπτυξη ανοχής. Μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo 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 placebo ανε-

διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 1,829 ασθενείς με μέτρια έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ, το tiotropium bromide μείωσε στατιστικά σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζαν εξάρσεις της ΧΑΠ (από 32,2% σε 27,8%) και μείωσε στατιστικά 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 κάποιων εξάρσεων 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, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη 492 ασθενών, το SPIRIVA® βελτίωσε τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως καθορίστηκε από τον 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% υψηλότερη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (59,1% της ομάδας 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 3,19 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, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη που περιλάμβανε 5.993 τυχαίοποιημένους 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 συμπίλησε ≥ 45 μίνες 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 τεταροταγής ένωση του αμμωνίου και είναι ελάχιστα διαλυτή στο ύδωρ. Το tiotropium bromide χορηγείται με εισπνοή ξηράς κόνωσης. 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 προκύπτουν 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 (παραγώγου του τεταροταγούς 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 τεταροταγούς αμμωνίου. Κατανόηση: 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 δόσεων 18 μg και μειώνονταν 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 σημαντική υψηλότερη συγκεντρώσεις στον πνεύμονα. Μελέτες σε επίμους 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 του ούρου κατά 74% ως αμετάβλητες μετά από ενδοφλέβια δόση σε νέους υγιείς εθελοντές. Ο εστερας του tiotropium bromide δεν διασπάται ενζυμικά προς τα παράγωγα αλκοόλη (N-methylscopoline) και οξύ (dithienylglycolic acid), τα οποία είναι ανενεργά στους μουσκαρινικούς υποδοχείς. In vitro πειράματα με ανθρώπινα πηκτικά μικροσώματα και ανθρώπινα πηκτικά 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 πηκτικά 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 τη μεταβολική 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 πηκτικά 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 ενδοφλέβιο tiotropium bromide αποβάλλεται κατά κύριο λόγο αμετάβλητο στα ούρα (74%). Μετά από εισπνοή ξηράς

κόνωσης, η δια του ούρου 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 επιτεύχθηκε 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 κόνωσης. γ) Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς: Γενετική: 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 ενδοστομική μεταβλητότητα (43% αύξηση του tiotropium bromide στο πλάσμα (82% αύξηση της AUC0-4h), η οποία επιβεβαιώθηκε με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από εισπνοή ξηράς κόνωσης. 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 εισπνοή ξηράς κόνωσης. Η ήπια νεφρική ανεπάρκεια (CLCR 50-80 ml/min), η οποία συντάσσεται σε ηλικιωμένους ασθενείς αύξησε κατά λίγο τη συγκέντρωση του tiotropium bromide στο πλάσμα (39% της αύξησης της AUC0-4h μετά από ενδοφλέβια έγχυση). Σε ασθενείς με ΧΑΠ με μέτρια έως βαριά νεφρική ανεπάρκεια (CLCR < 50ml/min) η ενδοφλέβια χορήγηση tiotropium bromide προκάλεσε διπλασιασμό των συγκεντρώσεων στο πλάσμα (82% αύξηση της AUC0-4h), η οποία επιβεβαιώθηκε με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από εισπνοή ξηράς κόνωσης. Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: Η ηπατική ανεπάρκεια δεν αναμένεται να έχει οποιαδήποτε αξιολογική 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 φαρμακοκινητικά 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 αντικοιλινεργικά 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 επίμους και μύς, που εκδηλώθηκαν ως ρινίτιδα και αλλαγές του επιθηλίου της ρινικής κοιλότητας και του λάρυγγα, και προστατίτιδα μαζί με πρωτεϊνική αποθήκευση και λιθώσεις στην ουροδόχο κύστη επίμους. 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 επίμους 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 απορριπτεί 12 μήνες μετά την πρώτη χρήση της. 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος: Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C. Να μην καταψύχεται. 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη: Blister Αλουμινίου/PVC/Αλουμινίου που περιέχουν 10 καψακία. Το HandiHaler είναι μια συσκευή χορήγησης μιας δόσης κατασκευασμένη από πλαστικό υλικό (ABS) και ανοξείδωτο ατσάλι. Μεγέθη συσκευασιών και παρεχόμενες συσκευές: • Χάρτινο κουτί που περιέχει 30 καψακία (3 blisters) • Χάρτινο κουτί που περιέχει 60 καψακία (6 blisters) • Χάρτινο κουτί που περιέχει 90 καψακία (9 blisters) • Χάρτινο κουτί που περιέχει τη συσκευή HandiHaler • Χάρτινο κουτί που περιέχει τη συσκευή HandiHaler και 10 καψακία (1 blister) • Χάρτινο κουτί που περιέχει τη συσκευή HandiHaler και 30 καψακία (3 blisters) • 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: 676819. ΗΜΕΡ/ΜΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιουλίου 2002. Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 17 Οκτωβρίου 2007. 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 1 Απριλίου 2011. ΑΤ: 43,71 €. Χορηγείται με ιατρική συνταγή.

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή

Συμπληρώστε την

“ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ”

Αναφέρατε

- Όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
- Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για ΤΑ ΓΝΩΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ξαρτήτων αν το φάρμακο χορηγήθηκε το πρώι ή το βράδυ. Το παρακάτω επακόλουθο για την υγεία αποτέλεσμα περιγράφεται 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 ανοχή κατά την άσκηση εξετάστηκε σε δύο τυχαίοποιημένες, 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 ανοχής που περιορίζεται από τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια εργομετρίας ποδηλάτου στο 75% της μέγιστης ικανότητας έργου κατά 19,7% (μελέτη Α: 640 δευτερόλεπτα με το SPIRIVA® έναντι 535 δευτερόλεπτα με εικονικό φάρμακο, σε σύγκριση με την αρχική τιμή των 492 δευτερόλεπτα πριν την αγωγή) και κατά 28,3% (μελέτη Β: 741 δευτερόλεπτα με το SPIRIVA® έναντι 577 δευτερόλεπτα με το εικονικό φάρμακο, σε σύγκριση με την αρχική τιμή των 537 δευτερόλεπτα πριν την αγωγή). Σε μία τυχαίοποιημένη,