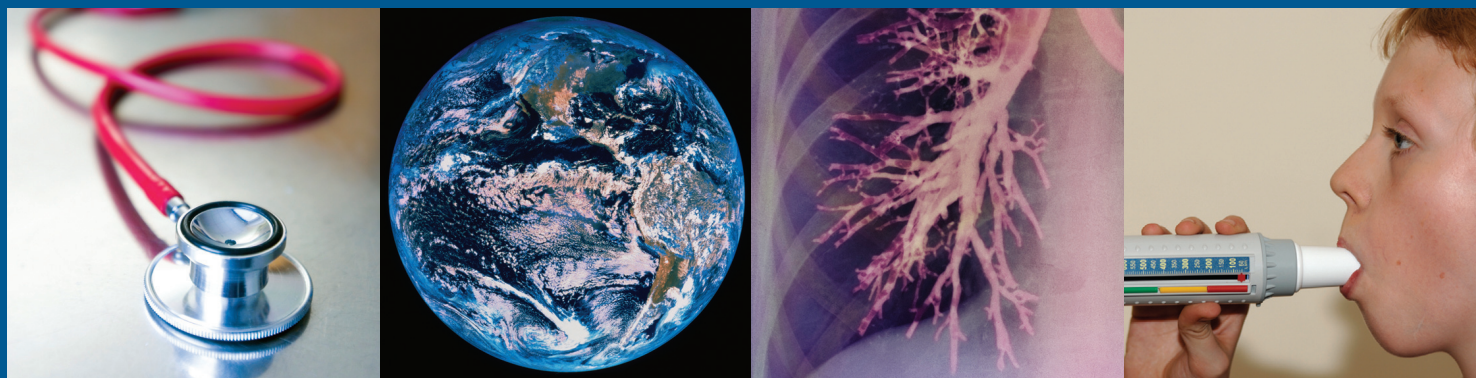




Primary Care RESPIRATORY JOURNAL

www.thepcrj.org



ΒΑΓΙΟΝΑΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Συγκεντρωτική
ανάλυση σε επίπεδο
ασθενούς
της επίδρασης
του τιοτρόπιου
στις παροξύνσεις
της ΧΑΠ
και στις σχετιζόμενες
με αυτές νοσηλείες

ORIGINAL RESEARCH

Συγκεντρωτική ανάλυση σε επίπεδο ασθενούς της επίδρασης του τιοτρόπιου στις παροξύνσεις της ΧΑΠ και στις σχετιζόμενες με αυτές νοσηλείες

* David Halpin^a, Shailendra Menjoge^b, Klaus Viel^c

^a Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter, Devon, UK

^b Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Ridgefield, USA

^c Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany

Received 23rd July 2008; revised 20th October 2008; accepted 3rd February 2009

Περίληψη

Σκοπός: Η εκτίμηση της επίδρασης του τιοτρόπιου, σε δόση 18 mcg μία φορά την ημέρα, στις παροξύνσεις της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και στις νοσηλείες που σχετίζονται με τις παροξύνσεις, χρησιμοποιώντας μία συγκεντρωτική ανάλυση σε επίπεδο ασθενούς.

Μέθοδοι: Συμπεριλήφθηκαν όλες οι ολοκληρωμένες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο παράλληλων ομάδων μελέτες του τιοτρόπιου, που είχαν διάρκεια ≥ 24 εβδομάδες ($n = 9$). Σε κάθε μελέτη, η παρόξυνση ορίστηκε ως η παρουσία ≥ 2 αναπνευστικών συμπτωμάτων, με διάρκεια ≥ 3 ημέρες και η οποία χρειαζόταν θεραπεία με αντιβιοτικά και/ή συστηματική χορήγηση στεροειδών και/ή νοσηλεία.

Αποτελέσματα: Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (2.862 ασθενείς), το τιοτρόπιο (3.309 ασθενείς) μείωσε σημαντικά κατά 21%, τόσο τον κίνδυνο για παρόξυνση της ΧΑΠ (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0.73–0.86, $p < 0.0001$), όσο και τον κίνδυνο για νοσηλεία λόγω της παρόξυνσης (95% CI 0.65–0.96, $p = 0.015$). Ο χρόνος μέχρι την πρώτη παρόξυνση και την πρώτη σχετιζόμενη νοσηλεία αυξήθηκε. Η προστατευτική δράση του τιοτρόπιου ήταν σταθερή, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη χρήση εισπνεόμενων στεροειδών και από τη σοβαρότητα της νόσου.

Συμπέρασμα: Αυτή η ανάλυση παρέχει επιπρόσθετες ενδείξεις τεκμηρίωσης του γεγονότος ότι το τιοτρόπιο μειώνει τον κίνδυνο παρόξυνσης και της σχετιζόμενης με αυτή νοσηλείας.

© 2009 General Practice Airways Group. All rights reserved.

D Halpin, et al. Prim Care Resp J 2009;

doi:10.4104/pcrj.2009.00017

Λέξεις κλειδιά: ΧΑΠ, παροξύνσεις, νοσηλείες, συγκεντρωτική ανάλυση, τιοτρόπιο.

Εισαγωγή

Οι παροξύνσεις της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) επιταχύνουν την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας,¹ χειροτερεύουν την σχετιζόμενη με την υγεία^{2,3} ποιότητα ζωής, και αυξάνουν τον κίνδυνο για νοσηλεία και θάνατο.^{4,5} Έτσι, η πρόληψη των παροξύνσεων αποτελεί ένα σημαντικό στόχο της θεραπείας.⁶ Η νοσηλεία των ασθενών με ΧΑΠ λόγω μιας παρόξυνσης έχει πολύ μεγάλη σημασία, επειδή οι ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση που χρειάζεται νοσηλεία έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου^{4,5,7} και η παραμονή στο νοσοκομείο αυξάνει σε σημαντικό βαθμό το κόστος υγείας.^{8,9}

Έχει αποδειχθεί στο παρελθόν, σε ξεχωριστές μελέτες, ότι το τιοτρόπιο (Spiriva®) μειώνει τον κίνδυνο παροξύνσεων και των σχετιζόμενων με αυτές νοσηλείων, ως δευτερεύον τελικό σημείο^{10–14} και πιο πρόσφατα ως πρωτεύον τελικό σημείο.¹⁵ Το γεγονός ότι αυτές οι μελέτες είναι διαθέσιμες στην ίδια βάση δεδομένων αποτελεί μία σπουδαία ευκαιρία για πιο λεπτομερή

εκτίμηση της επίδρασης του τιοτρόπιου σε αυτές τις εκβάσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η συγκέντρωση δεδομένων από πολλές μελέτες έχει πολλά πλεονεκτήματα: ελαττώνει την πιθανότητα των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, της ασάφειας και της ασυμφωνίας, επιτρέπει την διερεύνηση της *a priori* υπόθεσης ανάλογα με την επίδραση της θεραπείας σε υποομάδες και κάνει εφικτή την διερεύνηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Ωστόσο, αν υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών, σε σημεία όπως οι πληθυσμοί, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις και οι ορισμοί της παρόξυνσης, μπορεί να οδηγήσει σε μεροληψία, όπως επίσης, σε μεροληψία, μπορεί να οδηγήσει η δημοσίευση μόνο των θετικών αποτελεσμάτων. Αυτά τα προβλήματα μπορούν να ξεπεραστούν εάν υπάρχουν τα δεδομένα σε επίπεδο ασθενούς από όλες τις μελέτες και εάν είναι ίδιος ο σχεδιασμός των μελετών και οι παρεμβάσεις.

Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν τα δημοσιευμένα δεδομένα από τις μελέτες του τιοτρόπιου, βρέθηκε ότι το τιοτρόπιο μείωσε σημαντικά τις πιθανότητες για παρόξυνση

* Corresponding author: Dr David Halpin, Royal Devon & Exeter Hospital, Barrack Road, Exeter EX2 5DW, UK.

Tel: +44 (0)1392 402133 E-mail: D.M.G.Halpin@exeter.ac.uk

Πίνακας 1. Κύρια κριτήρια εισόδου για τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συγκεντρωτική ανάλυση.

Κριτήρια συμμετοχής	Κριτήρια αποκλεισμού
- Διάγνωση σταθεροποιημένης ΧΑΠ - Άνδρες ή γυναίκες ≥ 40 ετών $FEV_1 \leq 65\%$ προβλεπόμενη* $FEV_1/FVC \leq 70\%$† - Ιστορικό καπνίσματος ≥ 10 πακέτα-έτη	- Άσθμα ή άλλη μη σταθεροποιημένη νόσο που απέκλειε την συμμετοχή - Τακτική χρήση ημερησίως οξυγονοθεραπείας - Παρόξυνση ΧΑΠ ή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε διάστημα 6 εβδομάδων - Χρήση στεροειδών σε μεταβαλλόμενη δόση ή σε δόση ισοδύναμη με > 10 mg πρεδνιζολόνης - Πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, ασταθούς αρρυθμίας ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια
* $\leq 60\%$ (Μελέτες #205.130 και # 205.137¹¹) ή $\leq 70\%$ (Μελέτη #205.270¹⁷), †FEV_1/SVC (Μελέτη #205.214¹²), ‡ 4 εβδομάδες (Μελέτη #205.270¹⁷). ΧΑΠ = χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, FEV_1 = βίαιος εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο, FVC = βίαιη ζωτική χωρητικότητα, SVC = Βραδέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα	

της ΧΑΠ και για τις σχετιζόμενες με αυτή νοσηλείες, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και το ιπρατρόπιο.¹⁶ Ωστόσο, αυτή η μετα-ανάλυση μελέτησε βραχυχρόνιες μελέτες σε σταθεροποιημένη ΧΑΠ, οι οποίες δεν είναι σχεδιασμένες να αξιολογήσουν την επίδραση των φαρμάκων στις παροξύνσεις, καθώς και μακροχρόνιες μελέτες. Επίσης, χρησιμοποίησε τους αρχικούς ετερογενείς ορισμούς της παρόξυνσης κατά την διάρκεια των μελετών. Η συγκεντρωτική ανάλυση που παρουσιάζεται εδώ χρησιμοποίησε τα αρχικά δεδομένα από κάθε διαθέσιμο ασθενή, γεγονός που επέτρεψε την τυποποίηση των αντικειμενικών μετρήσεων που σχετίζονταν με την παρόξυνση. Έτσι, πρόκειται για μία μετα-ανάλυση σε επίπεδο ασθενούς. Επιπλέον, οι μελέτες του τιωτρόπιου που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την ανάλυση είχαν παρόμοια κριτήρια συμμετοχής και τυποποιημένες παρεμβάσεις. Η δική μας μελέτη σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει τη συνολική επίδραση του τιωτρόπιου στις παροξύνσεις της ΧΑΠ και στις σχετιζόμενες με αυτές νοσηλείες, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με την ισχύ της επίδρασης να εξετάζεται στις υποομάδες.

Μέθοδοι

Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν

Σε αυτή τη συγκεντρωτική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν όλες οι τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο παράλληλων ομάδων μελέτες του τιωτρόπιου, σε δόση 18 mcg την ημέρα, σε ασθενείς με ΧΑΠ, με περίοδο παρακολούθησης ≥ 24 εβδομάδες και ημερομηνία ολοκλήρωσης μέχρι την 17η Φεβρουαρίου 2006 ($n = 9$).^{10-15,17} Τη χρονική στιγμή που ολοκληρώθηκε αυτό το χειρόγραφο, αυτή η ομάδα δεδομένων αντιπροσώπευε όλες τις ολοκληρωμένες μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής.

Σε κάθε μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να πάρουν είτε κάψουλες των 18 mcg τιωτρόπιου είτε σκόνη εικονικού φαρμάκου που εισπνέονταν μέσω HandiHaler® το πρωί. Η χρήση των βραχείας δράσης β₂-αγωνιστών επιτρέπονταν ως θεραπεία διάσωσης, για την αντιμετώπιση των καθημερινών συμπτωμάτων. Σε όλες τις μελέτες επιτρέπονταν τα εισπνεόμενα στεροειδή (ICS) σε σταθερές δόσεις, ενώ οι θεοφυλλίνες επιτρέπονταν σε σταθερές δόσεις σε όλες τις μελέτες εκτός από τη Μελέτη #205.214.¹² Στις Μελέτες #205.266¹⁵ και #205.259¹⁴ επιτρεπόταν επιπλέον και οι μακράς δράσης β₂-αγωνιστές.

Όλες οι μελέτες είχαν κοινά κριτήρια εισόδου (Πίνακας 1). Επίσης, η Μελέτη #205.259¹⁴ απαιτούσε τα άτομα να είχαν ιστορικό παροξύνσεων που χρειαζόταν αντιβιοτικά/στεροειδή από το στόμα τα τελευταία δύο χρόνια και σε τέσσερις μελέτες αποκλείστηκαν οι ασθενείς που συμμετείχαν σε πρόγραμμα αποκατάστασης τις τε-

λευταίες έξι εβδομάδες (Μελέτες #205.130,¹¹ #205.137,¹¹ #205.256¹³) είτε τους τελευταίους έξι μήνες (Μελέτη #205.259¹⁴).

Ορισμός της παρόξυνσης

Στις συγκεκριμένες μελέτες, η παρόξυνση ορίστηκε ως η ύπαρξη ≥ 2 (επιδεινωμένων ή πρωτοεμφανιζόμενων) αναπνευστικών συμπτωμάτων, όπως ο βήχας, τα πτύελα, ο συριγμός, η δύσπνοια ή το σφίξιμο στο στήθος, που διαρκούν ≥ 3 ημέρες και απαιτούν θεραπεία με αντιβιοτικά και/ή συστηματική χορήγηση στεροειδών και/ή νοσηλεία. Αυτός ο ορισμός εφαρμόστηκε αναδρομικά σε όλες τις μελέτες και ήταν ο ορισμός που χρησιμοποιήθηκε αρχικά στη Μελέτη 205.266.¹⁵ Οι παροξύνσεις προσδιορίστηκαν από τις καταγραφές των ανεπιθύμητων ενεργειών ή με την μορφή της αναφοράς περιστατικού. Όλες οι νοσηλείες που περιελάμβαναν παρόξυνση της ΧΑΠ θεωρήθηκαν ως νοσηλείες σχετιζόμενες με την παρόξυνση.

Συστηματοποιημένες αναλύσεις

Το πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS), το οποίο αποτελούνταν από όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν από όλες τις μελέτες, συμπεριλήφθηκε στη συγκεντρωτική ανάλυση. Τα τελικά σημεία ήταν: (1) το ποσοστό των ασθενών με παρόξυνση της ΧΑΠ, (2) το ποσοστό των ασθενών που νοσηλεύτηκε λόγω παρόξυνσης της ΧΑΠ, (3) ο χρόνος μέχρι την πρώτη παρόξυνση της ΧΑΠ και (4) ο χρόνος μέχρι την πρώτη νοσηλεία λόγω παρόξυνσης της ΧΑΠ.

Οι αναλύσεις των υποομάδων έγιναν ανάλογα με την ηλικία (≤ 65 ετών και > 65 ετών), το φύλο, τη σοβαρότητα της νόσου και τη χρήση ICS κατά την έναρξη. Για την ανάλυση ανάλογα με την σοβαρότητα της νόσου, οι ασθενείς με βιαιώς εκπνεόμενο όγκο στο 1 δευτερόλεπτο προ βογοδιαστολής (FEV_1) $\leq 50\%$ (κριτήρια ECCS) θεωρήθηκε ότι έχουν σοβαρή έως πολύ σοβαρή νόσο και εκείνοι με $FEV_1 > 50\%$ θεωρήθηκε ότι έχουν μέτρια νόσο.

Οι πρόσθετες αναλύσεις (συμπεριλαμβανομένων όλων των αναλύσεων των υποομάδων) έγιναν με βάση τους εναλλακτικούς ορισμούς των παροξύνσεων της ΧΑΠ. Αυτοί οι ορισμοί ήταν ουσιαστικά ίδιοι, αλλά περιορίζονταν μόνο σε εκείνες τις παροξύνσεις που θεραπεύτηκαν με αντιβιοτικά ή μόνο σε εκείνες που θεραπεύτηκαν με συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών. Επίσης, έγιναν αναλύσεις των παροξύνσεων που συνοδεύτηκαν από πνευμονία όσο και αυτών που οδήγησαν σε θάνατο.

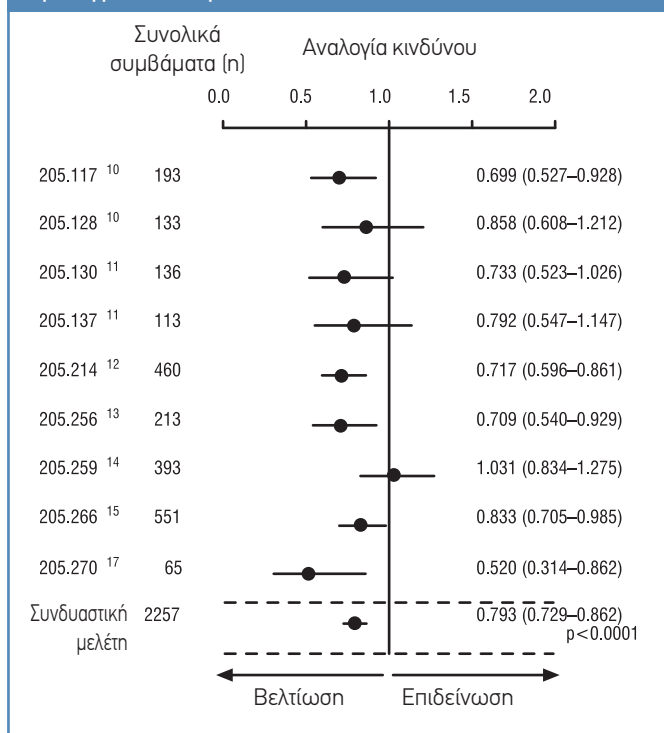
Αν και η Μελέτη #205.230¹⁸ είχε διάρκεια παρακολούθησης 24 εβδομάδες, αποφασίστηκε να μη συμπεριληφθεί στη συγκεντρωτική ανάλυση, επειδή οι ασθενείς συμμετείχαν σε πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης, παράλληλα με την θεραπεία με τιωτρόπιο ή με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, για να επιβεβαιωθεί ότι η προ-

Πίνακας 2. Εναρκτήρια χαρακτηριστικά για τις εννέα μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεντρωτική ανάλυση (n = 6171)

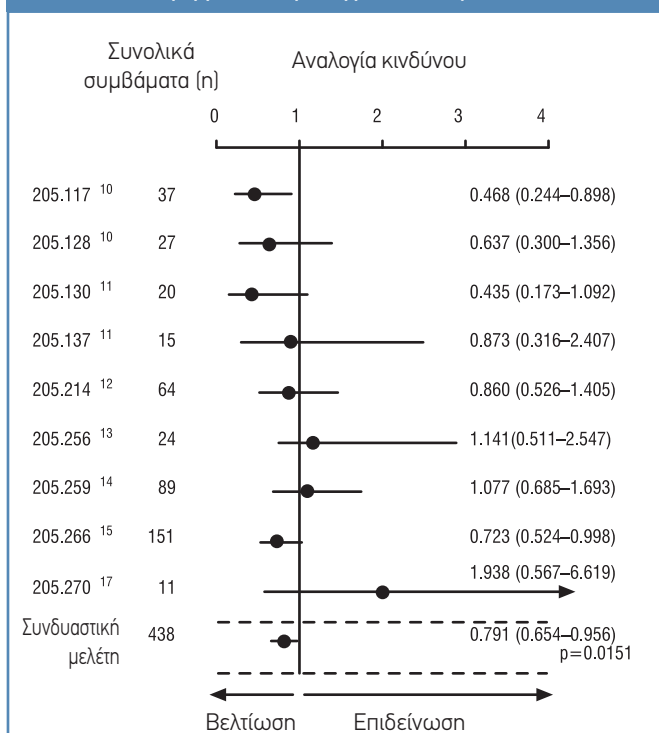
Μελέτη #	205.114/117 ¹⁰	205.115/128 ¹⁰	205.130 ¹¹	205.137 ¹¹	205.214 ¹²	205.256 ¹³	205.259 ¹⁴	205.266 ¹⁵	205.270 ¹⁷
Διάρκεια (εβδομάδες)	48	48	24	24	48	36	48	24	48
Ασθενείς (n)	470	451	410	392	1010	554	913	1829	142
Άνδρες (%)	65.3	64.7	74.4	79.3	87.8	86.1	59.8	98.5	62.7
Μέση ηλικία (έτη)	65.2	65.2	65.0	63.3	64.8	64.2	66.8	67.9	66.4
Μέσος FEV ₁ (L)	1.02	1.03	1.09	1.13	1.37	1.36	0.96	1.04	1.29
Μέσος FEV ₁ (%)	36.8	37.1	38.6	39.3	48.9	47.1	37.7	33.5	49.2
Μέση FVC (L)	2.23	2.32	2.56	2.63	2.56	2.50	2.11	2.17	2.22
Μέση FEV ₁ /FVC (%)	46.2	45.1	42.5	43.4	54.6	54.3	46.3	47.8	58.6

FEV₁ = Βιαιώς εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο, FVC = βίαιη ζωτική χωρητικότητα.

Σχήμα 1. Αναλογία κινδύνου για παρόξυνση της ΧΑΠ στην ομάδα του τιτροπρίου συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Προσέγγιση Αναλογικού Κινδύνου Cox)



Σχήμα 2. Αναλογία κινδύνου για τις νοσηλείες λόγω παρόξυνσης της ΧΑΠ στην ομάδα του τιτροπρίου συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Προσέγγιση Αναλογικού Κινδύνου Cox)



σθήκη αυτής της μελέτης δε θα άλλαζε τα συμπεράσματα, οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν και μετά την προσθήκη αυτής της μελέτης.

Στατιστικές μέθοδοι

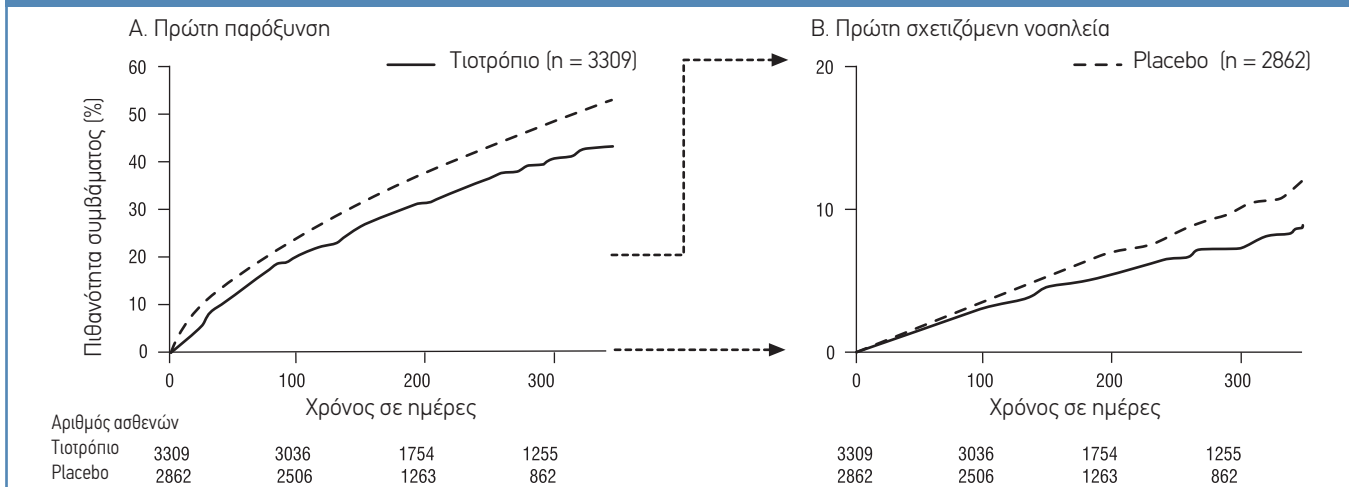
Η ομαδοποιημένη υποστρόφη Cox χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της αναλογίας κινδύνου του τιτροπρίου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, χρησιμοποιώντας τη μελέτη ως υπόστρωμα. Έγινε επίσης ανάλυση της υποστρόφης Cox ανά μελέτη και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs) έδωσαν τις αναλογίες κινδύνου.

Επίσης, έγιναν αναλύσεις ευαισθησίας, τα αδρά ποσοστά συχνότητας και τα προσαρμοσμένα στην έκθεση ποσοστά συχνότητας (αφού οι μελέτες χαρακτηρίζονταν από διαφορετικές διάρκειες και ποσοστά πρόωρης διακοπής). Ως έκθεση ορίστηκε ο συνολικός χρόνος κατά τον οποίο οι ασθενείς βρισκόταν στη μελέτη, από την

τυχαίοποίηση έως είτε την έναρξη ενός συμβάματος είτε τη διακοπή της θεραπείας. Στη Μελέτη 205.266,¹⁵ οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, ακόμη και αφού διέκοψαν τη θεραπεία. Για αυτή τη μελέτη, εάν ο ασθενής δεν παρουσίαζε σύμβαμα, χρησιμοποιήθηκε η τελευταία ημέρα της συμμετοχής αντί για την τελευταία ημέρα της θεραπείας. Για τη σύγκριση των δύο θεραπευτικών ομάδων χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία Cochran-Mantel-Haenszel, με τη μελέτη ως υπόστρωμα.

Μία παρόξυνση που οδήγησε σε νοσηλεία συμπεριλαμβάνονταν στην ανάλυση εάν η παρόξυνση είχε ξεκινήσει στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Έτσι, ένας ασθενής ο οποίος παρουσίαζε παρόξυνση και διέκοπτε την μελέτη λόγω αυτού του συμβάματος, η επακόλουθη νοσηλεία λόγω αυτής της παρόξυνσης υπολογίζονταν στην ανάλυση των νοσηλείων, αν και η νοσηλεία έγινε μετά το τέλος της περιόδου παρακολούθησης για αυτόν τον ασθενή.

Σχήμα 3. Εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier της πιθανότητας για: (α) παρόξυνση και (β) νοσηλεία σχετιζόμενης με παρόξυνση



Ο χρόνος μέχρι την παρόξυνση της ΧΑΠ και τη νοσηλεία που οφείλονταν στην παρόξυνση παρουσιάζεται με την χρήση των συνολικών ποσοστών συχνότητας, με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier για την πιθανότητα απουσίας συμβαμάτων. Τα σχεδιαγράμματα διακόπηκαν σε 46 εβδομάδες, χρόνος στον οποίο σημαντικός αριθμός ασθενών συνέχιζαν να παίρνουν το φάρμακο της μελέτης – αν και οι αναλύσεις έγιναν χρησιμοποιώντας την πλήρη ομάδα δεδομένων.

Αποτελέσματα

Κατανομή ασθενών

Συνολικά, περιλαμβάνονταν 6.171 ασθενείς (3.309 σε τιωτρόπιο και 2.862 σε εικονικό φάρμακο). Από αυτούς, οι 1.403 (22.7%) διέκοψαν πρόωρα (626 [18.9%] από την ομάδα του τιωτρόπιου και 777 [27.1%] από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Οι κύριες αιτίες για την πρόωρη διακοπή ήταν η επιδείνωση της ΧΑΠ/έλλειψη αποτελεσματικότητας (9.9% από την ομάδα του τιωτρόπιου και 16.1% από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 66 έτη. Το 81% ήταν άνδρες και το 68% είχε σταματήσει το κάπνισμα πριν από την τυχαιοποίηση. Το μέσο ιστορικό καπνίσματος ήταν 54.7 πακέτα-έτη και ο μέσος δείκτης μάζας σώματος (BMI) ήταν 26.7. Η μέση διάρκεια της ΧΑΠ ήταν 9.8 έτη, το μέσο ποσοστό προβλεπόμενης FEV₁ ήταν 39.5% και το FEV₁/βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC) ήταν 48.6%. Μεταξύ των ασθενών των δύο θεραπευτικών ομάδων υπήρξε ισορροπία αναφορικά με τα δημογραφικά και τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη. Οι συγκεκριμένες πληροφορίες για κάθε μελέτη ξεχωριστά αναφέρονται στον Πίνακα 2.

Κίνδυνος παρόξυνσης

Η ομαδοποιημένη υποστροφή Cox έδειξε ότι το τιωτρόπιο μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για παρόξυνση της ΧΑΠ κατά 21% (αναλογία κινδύνου 0.79), συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Σχήμα 1, $p < 0.0001$). Το διάστημα εμπιστοσύνης 95% CI για την αναλογία κινδύνου ήταν 0.73-0.86, το οποίο ισοδυναμεί με μείωση του κινδύνου κατά 14-27%. Το Σχήμα 1 δείχνει ότι η μείωση της αναλογίας κινδύνου με το τιωτρόπιο, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν σταθερή σε οκτώ από τις εννέα μελέτες, στις οποίες υπήρχε εύρος της αναλογίας κινδύνου μεταξύ 0.52-0.86. Στην μελέτη 205.259, η αναλογία κινδύνου ήταν 1.03.

Η ανάλυση των αδρών ποσοστών παρόξυνσης μεταξύ των ομάδων του τιωτρόπιου και του εικονικού φαρμάκου έδειξε μία αναλογία ποσοστών της τάξης του 0.87 [95% CI 0.82-0.93]. Κατά την προσαρμογή στο μεγαλύτερο αριθμό πρόωρων διακοπών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις μελέτες, η αναλογία ποσοστών της συχνότητας παρόξυνσης ήταν 0.78 [22% ελάττωση, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, 95% CI 0.72-0.85].

Υπήρξαν πολύ λίγες θανατηφόρες παροξύνσεις ($< 0.5\%$). Ο συνολικός αριθμός των θανατηφόρων παροξύνσεων ήταν 17 (6 στην ομάδα του τιωτρόπιου και 11 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Η ομαδοποιημένη υποστροφή Cox για τις θανατηφόρες παροξύνσεις οδήγησε σε αναλογία κινδύνου (τιωτρόπιο έναντι εικονικού φαρμάκου) της τάξης του 0.45 [95% CI 0.16-1.22].

Κίνδυνος νοσηλείας σχετιζόμενης με παρόξυνση

Η ομαδοποιημένη υποστροφή Cox έδειξε ότι το τιωτρόπιο ελάττωσε σημαντικά τον κίνδυνο νοσηλείας που σχετίζεται με τις παροξύνσεις της ΧΑΠ, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (Σχήμα 2, $p = 0.015$). Η αναλογία κινδύνου ήταν 0.79 [21% ελάττωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, 95% CI 0.65-0.96]. Το Σχήμα 2 δείχνει ότι η αναλογία κινδύνου για τις νοσηλείες λόγω παρόξυνσης της ΧΑΠ για το τιωτρόπιο προς το εικονικό φάρμακο ήταν < 1 σε έξι από τις εννέα μελέτες.

Η αναλογία ποσοστού μεταξύ του τιωτρόπιου και του εικονικού φαρμάκου για τα αδρά ποσοστά ήταν 0.84 (16% ελάττωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, 95% CI 0.70-1.00). Χρησιμοποιώντας μία προσέγγιση προσαρμογής στην έκθεση, ο σχετικός κίνδυνος επίπτωσης ήταν 0.79 (21% ελάττωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, 95% CI 0.65-0.96).

Χρόνος μέχρι την πρώτη παρόξυνση και την πρώτη σχετιζόμενη με αυτή νοσηλεία

Στο Σχήμα 3Α παρουσιάζονται τα συγκεντρωτικά ποσοστά συχνότητας των παροξύνσεων της ΧΑΠ στην πορεία του χρόνου με βάση της προσέγγιση Kaplan-Meier. Φαίνεται ένας διαχωρισμός μεταξύ του τιωτρόπιου και του εικονικού φαρμάκου ($p < 0.001$). Το συγκεντρωτικό ποσοστό επίπτωσης των παροξύνσεων της ΧΑΠ στις 46 εβδομάδες, όταν ένας σημαντικός αριθμός ασθενών εξακολουθούσε να παίρνει το φάρμακο της μελέτης, ήταν 42.1% για το τιωτρόπιο, συγκριτικά με 50.8 για το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 3. Σχετικός κίνδυνος για νοσηλεία λόγω παρόξυνσης στην ομάδα του τιωτρόπιου συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, κατά την έναρξη της μελέτης ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τη χρήση ICS και τον FEV₁

	Τιωτρόπιο (n)	Εικονικό φάρμακο (n)	HR	95% CI
Ηλικία ≤ 65 ετών	1496	1241	0.717	0.525-0.980
Ηλικία > 65 ετών	1813	1621	0.848	0.668-1.078
Άνδρες	2659	2357	0.766	0.622-0.944
Γυναίκες	650	505	0.868	0.546-1.378
Χρήστες ICS	1885	1581	0.790	0.627-0.994
Μη χρήστες ICS	1424	1281	0.778	0.557-1.087
FEV ₁ ≤ 50%	2507	2164	0.751	0.613-0.920
FEV ₁ > 50%	800	696	1.056	0.619-1.802

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, FEV₁ = βίαιως εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο, HR = αναλογία κινδύνου, ICS = εισπνεόμενα στεροειδή.

Ένας παρόμοιος διαχωρισμός μεταξύ του τιωτρόπιου και του εικονικού φαρμάκου φαίνεται στο Σχήμα 3B για τα συνολικά ποσοστά επίπτωσης των νοσηλείων που σχετίζονται με τις παροξύνσεις της ΧΑΠ στην πορεία του χρόνου, με βάση την προσέγγιση Kaplan-Meier ($p = 0.015$). Το συνολικό ποσοστό της επίπτωσης των νοσηλείων που σχετίζονται με τις παροξύνσεις της ΧΑΠ στις 46 εβδομάδες ήταν 8.5% για το τιωτρόπιο, συγκριτικά με 10.8% για το εικονικό φάρμακο.

Αναλύσεις υποομάδων

Η μεγαλύτερη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η ταυτόχρονη χρήση ICS και ο χαμηλός FEV₁ σχετίζονται όλα με μία τάση αυξημένου κινδύνου για παρόξυνση. Ωστόσο, ο κίνδυνος παρόξυνσης στην ομάδα του τιωτρόπιου ήταν μειωμένος συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ανεξάρτητα από την ομαδοποίηση των ασθενών σύμφωνα με αυτές τις υποομάδες (Σχήμα 4). Τα αποτελέσματα των νοσηλείων ήταν επίσης σταθερά σε αυτές τις υποομάδες, με εξαίρεση τον κίνδυνο παρόξυνσης που απαιτούσε νοσηλεία σε ασθενείς με λιγότερο προχωρημένη νόσο (FEV₁ > 50%), οι οποίοι σπάνια νοσηλεύτηκαν για αυτά τα συμβάματα (Πίνακας 3).

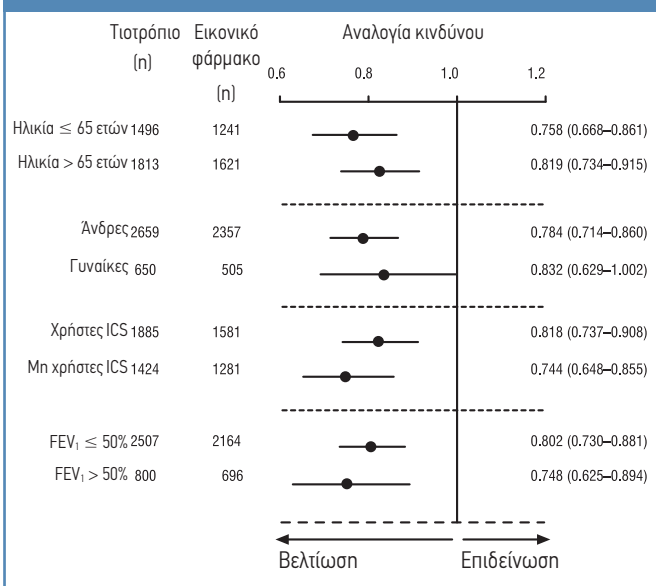
Πρόσθετες αναλύσεις ευαισθησίας

Το Σχήμα 5 δείχνει τις αναλογίες κινδύνου παρόξυνσης, χρησιμοποιώντας εναλλακτικούς θεραπευτικούς ορισμούς της παρόξυνσης (παροξύνσεις που αντιμετωπίστηκαν με αντιβιοτικά και εκείνες που αντιμετωπίστηκαν με συστηματική χορήγηση στεροειδών). Ο κίνδυνος για παρόξυνση που αντιμετωπίστηκε με αντιβιοτικά ήταν γενικά υψηλότερος από τον κίνδυνο για παρόξυνση που αντιμετωπίστηκε με στεροειδή. Η αναλογία ήταν περίπου 3:2, χωρίς αναγνωρίσιμο μοντέλο κατά την διάρκεια των μελετών, των γεωγραφικών περιοχών, των υποομάδων των ασθενών ή την θεραπεία με τιωτρόπιο ή εικονικό φάρμακο. Γενικά, το τιωτρόπιο μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο παρόξυνσης σε κάθε θεραπευτική υποομάδα παρόξυνσης (αναλογία ποσοστών 0.82 και 0.75, αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα όσον αφορά τις νοσηλείες σε αυτές τις υποομάδες ήταν επίσης συμβατά με εκείνα που προέκυψαν για τις παροξύνσεις: η αναλογία κινδύνου (τιωτρόπιο έναντι εικονικό φάρμακο) ήταν 0.82 (95% CI 0.75-0.89), για εκείνους που χρειάστηκαν θεραπεία με αντιβιοτικά και 0.75 (95% CI 0.67-0.83), για εκείνους που χρειάστηκαν θεραπεία με στεροειδή από το στόμα.

Πίνακας 4. Αναλογίες κινδύνου και 95% CIs για τις παροξύνσεις με πνευμονία

Μελέτη #	Σύνολο συμβαμάτων (n)	HR	95% CI
205.114/117 ¹⁰	22	0.509	0.220-1.178
205.115/128 ¹⁰	19	0.660	0.268-1.624
205.130 ¹¹	6	4.130	0.483-35.354
205.137 ¹¹	8	0.998	0.250-3.991
205.214 ¹²	0	NA	NA
205.256 ¹²	0	NA	NA
205.259 ¹⁴	55	1.385	0.755-2.540
205.266 ¹⁵	72	0.555	0.343-0.898
205.270 ¹⁷	2	1.082	0.068-17.295
Συνδυασμένες μελέτες	184	0.789	0.588-1.058

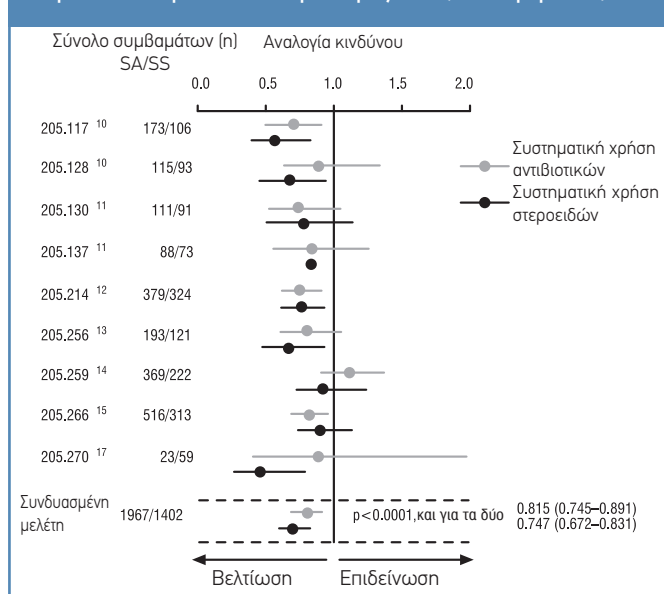
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = αναλογία κινδύνου, NA = δεν υπάρχουν.

Σχήμα 4. Σχετικός κίνδυνος για επεισόδιο παρόξυνσης στην ομάδα του τιωτρόπιου συγκριτικά με την ομάδα του placebo, κατά την έναρξη της μελέτης ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τη χρήση ICS και τον FEV₁.

Επειδή οι πνευμονίες ταξινομήθηκαν με βάση τον ορισμό της παρόξυνσης που χρησιμοποιήθηκε στην κύρια ανάλυση, έγιναν αναλύσεις, ώστε να συγκριθεί η επίπτωση των αναφερόμενων πνευμονιών στις διάφορες θεραπευτικές ομάδες. Ο Πίνακας 4 δείχνει ότι η επίπτωση της πνευμονίας είχε τάση μείωσης κατά 21% (μη στατιστικά σημαντική) για το τιωτρόπιο συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η ομαδοποιημένη υποστρόφη Cox οδήγησε σε μία αναλογία κινδύνου της τάξης του 0.79 (95% CI 0.59-1.06). Γενικά, ποσοστό < 5% των ασθενών καταγράφηκε ότι εμφάνισε πνευμονία.

Η προσθήκη της Μελέτης 205.23018 (στην οποία οι ασθενείς συμμετείχαν σε πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης σε συνδυασμό με την θεραπεία με τιωτρόπιο ή εικονικό φάρμακο) και η επανάληψη ολόκληρης της ανάλυσης δεν μετέβαλε ποιοτικά και δεν άλλαξε ποσοτικά σημαντικά κανένα από τα αποτελέσματα.

Σχήμα 5. Αναλογία κινδύνου για παρόξυνση (ανά παρέμβαση)



Συζήτηση

Σε αυτή τη συγκεντρωτική ανάλυση σε επίπεδο ασθενούς όλων των ολοκληρωμένων τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μακράς διάρκειας μελετών του τιωτρόπιου, σε δόση 18 mcg στην ΧΑΠ, η ενεργός θεραπεία μείωσε σημαντικά και αποτελεσματικά το ποσοστό των ασθενών με παρόξυνση κατά 21%. Πρέπει να σημειωθεί ότι η προστατευτική δράση του τιωτρόπιου δεν περιορίστηκε στις ήπιες παροξύνσεις, αλλά παρατηρήθηκε παρόμοια δράση και στις σοβαρές παροξύνσεις, όπως ορίστηκαν εκείνες που χρειάστηκαν νοσηλεία. Οι αναλύσεις των υποομάδων ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του ασθενούς, την ταυτόχρονη χρήση ICS και τη σοβαρότητα της υποκείμενης ΧΑΠ και οι πρόσθετες αναλύσεις ευαισθησίας με τους διάφορους ορισμούς της παρόξυνσης, καθώς επίσης και μία ερευνητική εκτίμηση του κινδύνου για πνευμονία και για θανατηφόρες παροξύνσεις, υπογραμμίζουν το ευρύ φάσμα αυτών των ευρημάτων.

Αν και ο σχεδιασμός των επιμέρους μελετών ήταν παρόμοιος, όσον αφορά τα κριτήρια συμμετοχής/αποκλεισμού, υπήρχαν διαφορές στον τρόπο καταγραφής των δεδομένων, στο χρόνο μεταξύ των επισκέψεων, στη διάρκεια των μελετών, στην παρακολούθηση των ασθενών που διέκοψαν, στον αρχικό ορισμό των παροξύνσεων και στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν. Σε αυτή την ανάλυση, ο ορισμός της παρόξυνσης ήταν συγκεκριμένος, με έναν ορισμό¹⁵ να εφαρμόζεται σε όλες τις μελέτες. Αυτός ο ορισμός ήταν παρόμοιος με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε σε άλλες μελέτες της ΧΑΠ, στις οποίες εκτιμήθηκαν άλλες θεραπευτικές επιλογές.¹⁹⁻²¹ Το τιωτρόπιο μείωσε το ποσοστό των ασθενών με παρόξυνση στις οκτώ από τις εννέα μελέτες, με το μέγεθος επίδρασης να κυμαίνεται από μία μείωση κατά 48%¹⁷ μέχρι μία αύξηση κατά 3%.¹⁴ Η μείωση του κινδύνου ήταν αρκετά ομοιογενής στις διάφορες μελέτες, με εξαίρεση την μελέτη στην οποία παρουσιάστηκε αύξηση κατά 3%.¹⁴ Οι αιτίες των διαφορετικών αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης παραμένουν ασαφείς. Η μελέτη αυτή είχε μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα (18 εβδομάδων) μεταξύ των επισκέψεων, χωρίς ενδιάμεσα τηλεφωνήματα και κάρτες ασθενών. Έτσι, μπορεί να υπήρχε μία ελλιπής καταγραφή των παροξύνσεων σε αυτή την μελέτη, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με πιο προχωρημένη ΧΑΠ. Συμπεριλάβαμε αυτή την μελέτη στα πλαίσια της προσέγγισης του χει-

ρότερου σεναρίου. Στο άλλο άκρο, η πιο θετική μελέτη¹⁷ έγινε σε ένα μόνο κέντρο, ειδικό για τις παροξύνσεις της ΧΑΠ, στο οποίο χρησιμοποιήθηκαν πιο επιμελημένοι φάκελοι ασθενών για την τεκμηρίωση.

Η μείωση του κινδύνου για νοσηλεία λόγω της παρόξυνσης φαίνεται πως ήταν λιγότερο σταθερή στις διάφορες μελέτες, αν και το μέγεθος επίδρασης ήταν συγκρίσιμο. Υπάρχουν πολλές προκλήσεις στην εκτίμηση αυτού του τελικού σημείου. Πρώτον, η νοσηλεία λόγω παρόξυνσης της ΧΑΠ είναι ένα μη συχνό γεγονός, συγκριτικά με την παρόξυνση γενικά. Το μεγαλύτερο διάστημα εμπιστοσύνης παρατηρήθηκε στην Μελέτη #205.270, η οποία βασίστηκε σε μόλις επτά συμβάματα με το τιωτρόπιο συγκριτικά με τέσσερα συμβάματα με το εικονικό φάρμακο. Δεύτερον, οι ασθενείς μπορεί να διέκοπταν μία μελέτη, λόγω της επιδείνωσης της νόσου τους, προλαμβάνοντας έτσι τον συνυπολογισμό μίας επικείμενης νοσηλείας στην ανάλυση. Τρίτον, μπορεί οι ασθενείς να κατέληγαν λόγω μίας σοβαρής παρόξυνσης στο σπίτι προτού προλάβουν να εισαχθούν στο νοσοκομείο.²²

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Barr et al.¹⁶, στην οποία εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του τιωτρόπιου σε ασθενείς με ΧΑΠ, εξέτασε τις μικρές διάρκειες και με ενεργό ομάδα ελέγχου μελέτες (n = 9). Σε αυτή την μετα-ανάλυση περιλαμβάνονταν 8.002 ασθενείς, περίπου 3.276 ασθενείς-έτη σε μελέτες με ομάδα ελέγχου με εικονικό φάρμακο και χρησιμοποιήθηκαν οι αρχικοί ετερογενείς ορισμοί των παροξύνσεων των διαφόρων μελετών. Οι ερευνητές βρήκαν ότι το τιωτρόπιο μείωσε την αναλογία κινδύνου των παροξύνσεων της ΧΑΠ [0.73, 95% CI 0.66-0.81] και των σχετιζόμενων νοσηλείων [0.68, 95% CI 0.54-0.84], συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και το ιπρατρόπιο. Η δική μας μελέτη βασίζεται σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μακράς διάρκειας μελέτες, με 6.171 ασθενείς (περίπου 4.080 ασθενείς-έτη έκθεσης στο τιωτρόπιο ή το εικονικό φάρμακο). Τα πλεονεκτήματα της δικής μας συγκεντρωτικής ανάλυσης είναι ότι οι μελέτες που περιλαμβάνονταν ήταν ολοκληρωμένες, ακολούθησαν συστηματικά κριτήρια επιλογής και υπήρχε πλήρης πρόσβαση στα ακατέργαστα δεδομένα του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης του τιωτρόπιου σε δόση 18 mcg, γεγονός που επέτρεψε τον ομοιογενή ορισμό των παροξύνσεων και των σχετιζόμενων νοσηλείων στις διάφορες μελέτες. Παρά τις διαφορές των δεδομένων και της μεθοδολογίας, και οι δύο συγκεντρωτικές/μετα-αναλύσεις βρήκαν στατιστικά σημαντική μείωση > 20% του ποσοστού των ασθενών με παρόξυνση και μία παρόμοια μείωση των ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω της παρόξυνσης. Αυτό υποδεικνύει ότι ο συνυπολογισμός από τους Barr et al.¹⁶ των μικρών διάρκειας μελετών με σταθεροποιημένους ασθενείς δεν έθεσε υπό αμφισβήτηση τα αποτελέσματα, δεν υπήρξε επιλεκτική δημοσίευση μόνο των θετικών μελετών και η χρήση ετερογενών ορισμών για τα τελικά σημεία δεν επηρέασε την ισχυρή θεραπευτική δράση. Τα ευρήματα από τις τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου συμπληρώνονται από τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μελέτης αναφοράς περιστατικών, η οποία υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα του τιωτρόπιου σε επίπεδο κλινικής πρακτικής.

Η ανάλυσή μας, η οποία συγκεντρώνει όλα τα διαθέσιμα χρόνια δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα για το τιωτρόπιο σε δόση 18 mcg μία φορά ημερησίως και η οποία παρέχει ενδείξεις επιπέδου 1A για την αποτελεσματικότητα του τιωτρόπιου,²⁴⁻²⁶ συμπληρώνεται από τα δεδομένα 4 ετών της μελέτης UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts of Function with Tiotropium), με 6.000 περίπου ασθενείς, που δημοσιεύτηκε στα τέλη του 2008.²⁷ Η μελέτη απέδειξε ότι το τιωτρόπιο σχετίστηκε με μείωση των παροξύνσεων της ΧΑΠ και των συσχετιζόμενων νοσηλείων κατά 14%. Αυτή η μεί-

ωση είναι μικρότερη από αυτή που παρατηρήθηκε στη δική μας συγκεντρωτική ανάλυση και μπορεί να έχει επηρεαστεί από το υψηλό ποσοστό συνταγογράφησης άλλων αναπνευστικών φαρμάκων (το 72% των ασθενών έπαιρνε μακράς δράσης β₂-αγωνιστές και το 74% έπαιρνε ICS, για κάποιο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου) σε αυτή την μελέτη.

Στην ανάλυσή μας, το τιotropίο μείωσε την προσαρμοσμένη στην έκθεση επίπτωση των παροξύνσεων κατά 21%. Αυτή η ελάττωση είναι συμβατή με την μείωση του ετήσιου αριθμού των παροξύνσεων που παρατηρήθηκε με άλλα φάρμακα από διαφορετικές μελέτες, όπως η προπιονική φλουτικαζόνη (25% ελάττωση έναντι του εικονικού φαρμάκου),²⁸ η βουδεσονίδη/φορμοτερόλη (24%)²¹ και ο συνδυασμός σαλμετερόλης/φλουτικαζόνης (25%²⁹ και 25%²⁰). Ωστόσο, αυτές οι μελέτες είχαν διαφορετικές παραμέτρους έκβασης, διαφορετικούς ορισμούς της παρόξυνσης, πληθυσμούς ασθενών, διάρκεια και άλλες παραμέτρους των μελετών, γεγονός που κάνει τη σύγκριση των μελετών ακατάλληλη. Επίσης, ο υπολογισμός των πολλών συμβαμάτων ανά ασθενή δημιουργεί προβλήματα που αφορούν την ανεξαρτησία των σχετιζόμενων παροξύνσεων.²² Παρόλα αυτά, μία σύγκριση του ποσοστού των παροξύνσεων στην ίδια μελέτη υποδήλωσε ότι το τιotropίο είναι εξίσου αποτελεσματικό με ένα συνδυασμό δύο φαρμάκων (σαλμετερόλη/φλουτικαζόνη).³⁰ Πιστεύουμε ότι η θεραπευτική επίδραση στις παροξύνσεις μπορεί να εκτιμηθεί καλύτερα με το τελικό σημείο που χρησιμοποιήθηκε στην δική μας μελέτη (δηλαδή, με τον υπολογισμό του ποσοστού των ασθενών με παρόξυνση/νοσηλεία), επειδή, εάν χρησιμοποιηθεί ο αριθμός των συμβαμάτων, μία υποομάδα εκείνων που ανταποκρίθηκαν έντονα μπορεί να μιμηθεί μία γενική θεραπευτική επίδραση στο συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε.¹⁹ Αν χρησιμοποιηθεί ο αριθμός των συμβαμάτων, αυτό δε θα συμβεί σε μία σύγκριση του ποσοστού των ασθενών με σύμβαμα σε ένα λογικό χρονικό πλαίσιο.

Τα κύρια πλεονεκτήματα της μελέτης μας είναι: το μεγάλο δείγμα ασθενών (επιτρέπει τις ισχυρές αναλύσεις των υποομάδων), τα δεδομένα υψηλής ποιότητας (επιβεβαιώνονται από τις επιμέρους μελέτες, οι οποίες ακολούθησαν παρόμοιο σχεδιασμό και έγιναν σύμφωνα με το GCP/ICH), η ανάλυση σε επίπεδο ασθενούς (η οποία εξασφαλίζει μία πλήρη και ομοιογενή ανάλυση, που χρησιμοποιεί τον αναδρομικά εφαρμοσμένο ορισμό της παρόξυνσης) και η ενσωμάτωση των πρόωγων διακοπών στην υποστρόφη Cox. Η επιλογή των μελετών για την ανάλυση έγινε σύμφωνα με προκαθορισμένους κανόνες, οι οποίοι απέκλεισαν τις μικρές διάρκειας μελέτες και συμπεριελάμβαναν τις μακροχρόνιες μελέτες, και τα δεδομένα διαχειρίστηκαν με συγκεκριμένο τρόπο.

Ωστόσο, αν και τα δεδομένα συλλέχθηκαν προοπτικά, η ανάλυση έγινε post hoc. Σε μερικές μελέτες, οι πληροφορίες σχετικά με τις παροξύνσεις έπρεπε να εξαχθούν από την καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ σε άλλες συλλέχθηκαν από συγκεκριμένες φόρμες κλινικών μελετών. Αν και ο πρώτος τρόπος συλλογής των δεδομένων παρόξυνσης εγκυμονεί κάποιους κινδύνους ελλιπούς καταγραφής, οι συγγραφείς πιστεύουν ότι ο ορισμός των παροξύνσεων που χρησιμοποιήθηκε – ουσιαστικά μία υβριδική προσέγγιση των συμπτωμάτων (από τις καταγραφές των ανεπιθύμητων ενεργειών), της ελάχιστης διάρκειας (τουλάχιστον τρεις ημέρες), ώστε να αποκλειστεί η ημερήσια διακύμανση, και των πληροφοριών από τις υπηρεσίες υγείας (καταγραφές ταυτόχρονης χορήγησης φαρμάκων) – επιβεβαιώνει την καταγραφή της πλειονότητας των σχετιζόμενων συμβαμάτων, ακόμη και από μελέτες οι οποίες δεν εστίασαν στην έκβαση των παροξύνσεων. Για τον ίδιο λόγο, πιστεύουμε ότι ήταν σωστό να παρα-

βλέψουμε μία επιτροπή αξιολόγησης (το οποίο κατά τα άλλα συστήνεται)²² σε αυτή την post hoc ανάλυση. Επίσης, ο συνυπολογισμός των αναφερόμενων πνευμονιών που πληρούσαν τον ορισμό της παρόξυνσης της ΧΑΠ³¹ βοήθησε στην πλήρη συλλογή των σχετιζόμενων συμβαμάτων. Αντίθετα, ο δικός μας ορισμός για την παρόξυνση απέφυγε να υπολογίσει τα ήπια συμβάματα, τα οποία θα μπορούσαν σε αντίθετη περίπτωση να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση της επίδρασης.

Σε όλες τις μελέτες, εκτός από μία¹⁵ δεν υπήρξε παρακολούθηση των ασθενών μετά τη πρόωρη διακοπή, πέρα από ένα σύντομο διάστημα μετά το τέλος της μελέτης. Αυτή η προσέγγιση της ανάλυσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να οδήγησε στην απώλεια ορισμένων συμβαμάτων παρόξυνσης των ασθενών που διέκοψαν πριν από μία παρόξυνση, η οποία εμφανίστηκε στην διάρκεια της σχεδιασμένης περιόδου παρακολούθησης.³² Αυτή η πιθανή υποεκτίμηση εφαρμόστηκε και στις δύο θεραπευτικές ομάδες και οι παροξύνσεις που οδήγησαν σε πρόωρη διακοπή ενός ασθενούς από την μελέτη συμπεριελήφθηκαν σε αυτή την ανάλυση. Παρόλα αυτά, η διακοπή σε τέτοιες κλινικές μελέτες γίνεται χωρίς τυχαίοποίηση, με το υψηλότερο ποσοστό να παρατηρείται στις ομάδες που δεν έπαιρναν τιotropίο. Αυτό το φαινόμενο του 'υγιούς επιζήσαντα' θα δημιουργούσε την τάση υποεκτίμησης της αποτελεσματικότητας του τιotropίου σε μία κλινική μελέτη. Τέλος, οι νοσηλείες, λόγω των παροξύνσεων κατεγράφησαν ακόμη και εάν οι ασθενείς διέκοψαν την μελέτη λόγω του συμβάματος, επειδή η ημερομηνία έναρξης της υποκείμενης παρόξυνσης προσδιόρισε τον υπολογισμό της νοσηλείας, και επειδή αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρακολουθήθηκαν μέχρι την υποχώρησή τους, την τελική έκβαση ή το θάνατο. Επίσης, οι ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση που δεν νοσηλεύθηκαν και συνεπώς πέθαναν στο σπίτι λόγω αυτού του επεισοδίου μπορεί να έχουν προκαλέσει μεροληψία της ανάλυσης του τελικού σημείου της νοσηλείας. Ωστόσο, είναι απίθανο αυτή η μεροληψία να οδήγησε σε υπερεκτίμηση της προστατευτικής δράσης, επειδή η ανάλυση του ερευνητικού κινδύνου ενός θανατηφόρου επεισοδίου παρόξυνσης αποκάλυψε μία μη σημαντική τάση υπέρ του τιotropίου.

Περilhπτικά, οι συγκεντρωτικές ενδείξεις από τις κλινικές μελέτες με τις κάψουλες των 18 mcg τιotropίου στην ΧΑΠ επιβεβαιώνουν την παρατήρηση από τις επιμέρους μελέτες ότι το τιotropίο μειώνει τις παροξύνσεις και τις σχετιζόμενες νοσηλείες στη ΧΑΠ, κατά τη διάρκεια ενός χρόνου θεραπείας. Η ελάττωση του κινδύνου για παρόξυνση ήταν ανεξάρτητη από τον κλινικό χαρακτήρα και τη σοβαρότητα της παρόξυνσης, τη σοβαρότητα της υποκείμενης ΧΑΠ, την ταυτόχρονη χρήση ICS, την ηλικία και το φύλο. Το μέγεθος επίδρασης της τάξης του 20% περίπου θεωρείται σημαντικό για τους ασθενείς, τους ιατρούς και για το κόστος, ιδίως όσον αφορά τις σοβαρές παροξύνσεις που χρειάζονται νοσηλεία. Συμπερασματικά, η θεραπεία συντήρησης με τιotropίο είναι μία κατάλληλη θεραπεία πρώτης επιλογής για την πρόληψη των παροξύνσεων σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η UPLIFT[®] προσέφερε περισσότερες ενθαρρυντικές απόψεις για την αποτελεσματικότητα του τιotropίου πέρα από τον ένα χρόνο θεραπείας.²⁷

Conflict of interest declaration

Dr D Halpin has received reimbursement for attending a symposium and a fee for speaking from Boehringer Ingelheim GmbH and Pfizer Inc. Drs S Menjoge and K Viel are both employees of Boehringer Ingelheim GmbH, the manufacturer of tiotropium (Spiriva[®]).

Funding

This study was funded jointly by Boehringer Ingelheim and Pfizer.

Βιβλιογραφία

1. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;**57**:847-52. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
2. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:1418-22.
3. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;**30**:907-13. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00166606>
4. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:959-67.
5. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;**60**:925-31. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. www.goldcopd.com. 2006. National Heart Lung and Blood Institute/World Health Organization.
7. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002;**121**:1441-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.5.1441>
8. Ramsey SD, Sullivan SD. The burden of illness and economic evaluation for COPD. *Eur Respir J Suppl* 2003;**41**:29s-35s. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00078203>
9. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000;**118**:1278-85. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.5.1278>
10. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;**19**:217-24. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00269802>
11. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;**58**:399-404.
12. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006;**28**:547-55. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00062705>
13. Tonnel A-B, Perez T, Grosbois J-M, Verkindre C, Bravo M-L, Brun M. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;**3**:301-10.
14. Chan CK, Maltais F, Sigouin C, Haddon JM, Ford GT. A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007;**14**:465-72.
15. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;**143**:317-26.
16. Barr RG, Bourbeau J, Camargo Jr CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2006;**61**:854-62. [doi:10.1136/thx.2006.063271](http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.063271)
17. Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;**30**:472-8.
18. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;**127**:809-17. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.3.809>
19. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:449-56. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12459-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12459-2)
20. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;**22**:912-19. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00027003>
21. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive disease. *Eur Respir J* 2003;**21**:74-81. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00031402>
22. Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax* 2008;**63**:122-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.082636>
23. Griffin J, Lee S, Caiado M, Kesten S, Price D. Comparison of tiotropium bromide and combined ipratropium/salbutamol for the treatment of COPD: a UK General Practice Research Database 12-month follow-up study. *Prim Care Resp J* 2008;**17**:104-10. <http://dx.doi.org/10.3132/pcrj.2008.00024>
24. Senn S. The many modes of meta. *Drug Inf J* 2000;**34**:535-49.
25. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. *Stat Med* 1999;**18**:1905-42.
26. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;**59** Suppl 1:1-232.
27. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;**359**:1543-54. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>
28. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;**320**:1297-1303. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.320.7245.1297>
29. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;**356**:775-89. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa063070>
30. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:19-26. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200707-9730C>
31. Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y, et al. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest* 2002;**122**:1264-70. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.4.1264>
32. Kesten S, Plautz M, Piquette CA, Habib MP, Niewoehner DE. Premature discontinuation of patients: a potential bias in COPD clinical trials. *Eur Respir J* 2007;**30**:898-906. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00104606>

Available online at <http://www.thepcrj.org>

SPIRIVA®

τιοτρόπιο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙ-
ΣΤΙΚΩΝ 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 υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση. Τα καψάκια του tiotropium bromide δεν πρέπει να καταπίνονται. Το tiotropium bromide πρέπει να εισπνέετε μόνο με τη συσκευή HandiHaler.

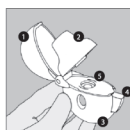
Οδηγίες χρήσης και χειρισμός



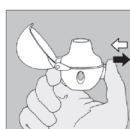
Θυμηθείτε να ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες του ιατρού σας όταν χρησιμοποιείτε το SPIRIVA®. Το HandiHaler έχει σχεδιαστεί ειδικά για το SPIRIVA®.

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.

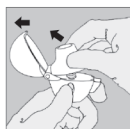
Το HandiHaler



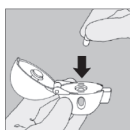
1. Προστατευτικό καπάκι
2. Επιστόμιο
3. Βάση
4. Κουμπί διάτρησης
5. Κεντρικός θάλαμος



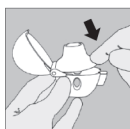
1. Για να ανοίξετε το προστατευτικό καπάκι πιέστε το κουμπί διάτρησης τελειώς και στη συνέχεια απελευθερώστε το.



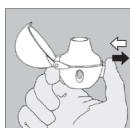
2. Ανοίξτε εντελώς το προστατευτικό καπάκι τραβώντας το προς τα επάνω. Στη συνέχεια ανοίξτε το επιστόμιο τραβώντας το προς τα επάνω.



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



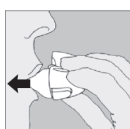
4. Κλείστε το επιστόμιο καλά μέχρι να ακούσετε το χαρακτηριστικό ήχο «κλικ», αφήνοντας το προστατευτικό καπάκι ανοικτό.



5. Κρατήστε τη συσκευή HandiHaler με το επιστόμιο προς τα επάνω και πατήστε τελειώς μόνο μια φορά το κουμπί διάτρησης και αφήστε το. Αυτή η κίνηση προκαλεί οπές στο καψάκιο και επιτρέπει στο φάρμακο να αποδεσμευτεί, όταν εισπνέετε.



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

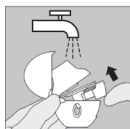


7. Βάψτε το HandiHaler στο στόμα σας και κλείστε τα χείλη σας ερμητικά γύρω από το επιστόμιο. Διατηρείστε το κεφάλι σας σε κατακόρυφη θέση και εισπνεύστε αργά και βαθιά, αλλά με ένα ρυθμό επαρκή ώστε να ακούτε ή να νιώσετε το καψάκιο να δονείται. Εισπνεύστε μέχρις ότου οι πνεύμονές σας γεμίσουν· μετά κρατήστε την αναπνοή σας για όση ώρα μπορείτε άνετα και παράλληλα βγάλτε το HandiHaler από το στόμα σας. Αρχίστε να αναπνέετε κανονικά. Επανάλαβε τα βήματα 6 και 7 άλλη μια φορά, αυτό θα αδειάσει το καψάκιο τελειώς.



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 σπρώχνοντας προς τα επάνω το κουμπί διάτρησης. Ξεπλύνετε όλη τη συσκευή με ζεστό νερό για να απομακρύνετε οποιοδήποτε υπόλειμμα κόνεως. Στεγνώστε το HandiHaler οχολαστικά 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 ορίζοντας κατά μήκος της διάτρησης.



- B. Ανασπώστε το πίσω, αλουμενίο 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 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 (κάθαρος κρεατινίνης $\leq 50\text{ml/}(\text{λεπτό})$) 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 του 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 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, υπερπλησία 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 (κλ. καθαρότητα 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 με μέτρια έως εφιστάται 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 όρασης, οπτικές αλλοιώσεις 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 κάποιο ειδικό. 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 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 συγχρόνηση tiotropium bromide με άλλα φάρμακα, που περιέχουν αντιχολινεργικές ουσίες δεν έχει μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστάται. **4.6 Κόνη 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) Γενικά Περιγραφή: Πολύ λίγες από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες μπορούν να αποδοθούν στις αντιχολινεργικές ιδιότητες του SPIRIVA®. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η πλέον συχνή παρατηρούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ξηροστομία η οποία παρατηρήθηκε σε περίπου 3% των ασθενών. β) Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενέργειών: 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 (5,437 ασθενείς) από συνολικά 19 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με περιόδους αγωγής που κυμαίνονταν από τέσσερις εβδομάδες έως ένα έτος.

MedDRA Προτεινόμενος Όρος	Συχνότητα ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ζάλη	Όχι συχνά
Κεφαλαλγία	Όχι συχνά
Διαταραχές γεύσης	Όχι συχνά
Οφθαλμικές διαταραχές	
Θάμβος οράσεως	Σπάνια
Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση	Σπάνια
Γλαύκωμα	Μη γνωστή*
Καρδιακές διαταραχές	
Ταχυκαρδία	Σπάνια
Αίσθημα παλμών	Σπάνια
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	Μη γνωστή*
Κολπική μαρμαρυγή	Μη γνωστή*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Βρογχόσπασμος	Όχι συχνά
Βήχας	Όχι συχνά
Φαρυγγίτιδα και άλλος ερεθισμός της θέσης εφαρμογής	Όχι συχνά
Δυσφωνία	Όχι συχνά
Επίσταξη	Σπάνια
Ιγμορίτιδα	Μη γνωστή*
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Ξηροστομία	Συχνά
Καντίτιση του στόματος	Όχι συχνά
Ναυτία	Όχι συχνά
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Σπάνια
Δυσκοιλιότητα	Σπάνια
Τερηδόνα	Μη γνωστή*
Δυσφαγία	Μη γνωστή*
Απόφραξη εντέρου, περιλαμβανομένου και του παραλιτικού ειλεού	Μη γνωστή*

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

Εξάνθημα	Σπάνια
Κνίδωση	Σπάνια
Κνησμός	Σπάνια
Άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένων και των άμεσων αντιδράσεων)	
Αγγειονευρωτικό οίδημα	Μη γνωστό*
Διαταραχές των νεφρών και της ουροφόρου οδού	
Δυσουρία	Σπάνια
Επίσχεση ούρων	Σπάνια
Λοίμωξη των ουροφόρων οδών	Σπάνια

¹ πολύ συχνά > 1/10· συχνά > 1/100, <1/10· όχι συχνά > 1/1.000, <1/100· σπάνια > 1/ 10.000, <1/1.000 σύμφωνα με τη συνθήκη για τις συχνότητες.

* τα συμβάντα δεν αποδόθηκαν στο tiotropium από τους ερευνητές σε σύνολο 5.437 ασθενών που έλαβαν tiotropium· παρόλο αυτά, τα συμβάντα αυτά θεωρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tiotropium.

γ) Πληροφορίες που Αφορούν Μεμονωμένες Σοβαρές και/ή Συχνά Εμφανιζόμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια αντιχολινεργικού τύπου που αναφέρθηκε από τους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν η ξηροστομία. Η ξηροστομία ήταν ήπια στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Γενικά, η ξηροστομία είχε έναρξη εμφάνισης μεταξύ των 3 και 5 εβδομάδων. Η ξηροστομία συχνά απέδραμε, ενώ οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν tiotropium bromide. Η ξηροστομία οδήγησε σε διακοπή από τις μελέτες διαρκείας ενός έτους σε 3 από τους 906 ασθενείς (0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνες με τις αντιχολινεργικές δράσεις περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα και απόφραξη εντέρου περιλαμβανομένου και του παραλιτικού ειλεού καθώς και επίσχεση ούρων παρόλο που καμία δεν αποδόθηκε στο tiotropium, στην ομάδα του tiotropium σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε σύνολο 5.437 ασθενών. δ) Φαρμακολογική Κατηγορία - Ανεπιθύμητες Ενέργειες: Διάφορα οργανικά συστήματα και λειτουργίες βρίσκονται υπό τον έλεγχο του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και ως εκ τούτου μπορεί να επηρεαστούν από αντιχολινεργικούς παράγοντες. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται σε συστηματικές αντιχολινεργικές επιδράσεις περιλαμβάνουν ξηροστομία, αίσθημα ξηρότητας στο φάρυγγα, ταχυκαρδία, θάμβος οράσεως, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαύκωμα, δυσουρία, επίσχεση ούρων και δυσκοιλιότητα. Η επίσχεση ούρων παρατηρήθηκε συνήθως σε ηλικιωμένους άνδρες με προδιαθετικούς παράγοντες, (π.χ. υπερπλασία του προστάτη). Το tiotropium, όπως και όλα τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει προξενούμενο από την εισπνοή βρογχόσπασμο. Επιπλέον, τοπικά φαινόμενα ερεθισμού των ανώτερων αεροφόρων οδών έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν tiotropium bromide. Με την αύξηση της ηλικίας μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη συχνότητα ξηροστομίας και δυσκοιλιότητας.

4.9 Υπερδοσολογία: Μεγάλες δόσεις tiotropium bromide μπορεί να οδηγήσουν σε αντιχολινεργικά σημεία και συμπτώματα. Εν τούτοις, δεν υπήρχαν συστηματικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από εφάπαξ εισπνεόμενη δόση έως και 340 μικρογραμμαρίων tiotropium bromide σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από ξηροστομία, σε υγιείς εθελοντές μετά από χορήγηση 7 ημερών tiotropium bromide σε δόση έως 170 μικρογραμμαρίων. Σε μια μελέτη ποληλαπλών δόσεων, σε ασθενείς με ΧΑΠ, με μέγιστη ημερήσια δόση 43 μικρογραμμαρίων 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 βρογχιικών λειών μυών, το tiotropium bromide αναστέλλει τις χολινεργικές (βρογχοσυσπαστικές) επιδράσεις της ακετυλχολίνης, που απελευθερώνεται από τις απολήξεις των παρασυμπαθητικών νευρών. 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 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 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. Το κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης περιελάμβανε τέσσερις μελέτες διάρκειας ενός έτους και δύο διάρκειας έξι μηνών, τυχαιοποιημένες, διπλής τυφλής, 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 ποιότητας 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 επιτεύχθηκε 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 (ρυθμός μέγιστης εκπνευστικής ροής), σύμφωνα με τις καθημερινές μετρήσεις που πραγματοποιούσαν οι ασθενείς. Οι βρογχοδιασταλτικές επιδράσεις του tiotropium bromide παρατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου του ενός έτους χορήγησης, χωρίς καμία ένδειξη για ανάπτυξη ανοχής. Μια τυχαιοποιημένη, 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 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 καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας. Η επίδραση των βελτιώσεων της δύσπνοιας στην ανοχή κατά την άσκηση εξετάστηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλής-τυφλής, 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 του περριορίζεται 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 δευτερολέπτα 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, διπλής-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 κάποιας εξάρσης 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). **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. Πολλή 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 πολυλών 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 αμετάβλητη 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 γλυουταθειόνη 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, κετοконаζόλη 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 υπερθεραπευτικές 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 επετεύχθη 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 μεί-

του φαρμάκου στο πλάσμα και μειωμένη νεφρική κάθαρση του φαρμάκου μετά και από ενδοφλέβια έγχυση και από εισπνοές ξηράς κόνεως. Η ήπια νεφρική ανεπάρκεια (CLCR 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 (CLCR < 50 ml/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:** Πολύ λίγες 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 επιθηλίου της ρινικής κοιλότητας και του ήπατος, 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 va απορρίπτεται 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 καψάκια. Το HandiHaler είναι μια συσκευή χορήγησης μιας δόσης κατασκευασμένη από πλαστικά υλικά (ABS) και ανοξείδωτο 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:** 67681/17-10-2007 9. **ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιουλίου 2002. Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 17 Οκτωβρίου 2007 10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Οκτώβριος 2007 11. **ΛΤ:** 58,45 €. **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

ωση 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 υπόκειται σε κυρίως νεφρική αποβολή, η νεφρική ανεπάρκεια σχετίστηκε με αυξημένες συγκεντρώσεις

Το Spiriva® έχει αναπτυχθεί από την Boehringer Ingelheim. Βάσει της διεθνούς συμφωνίας μεταξύ των εταιρειών Boehringer Ingelheim και Pfizer, οι δυο εταιρείες συνεργάζονται για την περαιτέρω επιστημονική υποστήριξη και προώθηση του Spiriva®. Με την ισχύουσα ελληνική νομοθεσία, παρακαλούμε όπως απευθύνετε στην Boehringer Ingelheim Ελλάς, για θέματα ασφάλειας και ανεπιθύμητων ενεργειών.



Boehringer
Ingelheim

με την ευγενική χορηγία



Boehringer
Ingelheim