

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yanimo Respiamat 2,5 μικρογραμμάρια/2,5 μικρογραμμάρια, εισπνεόμενο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η χορηγούμενη δόση είναι 2,5 μικρογραμμάρια τιοτρόπιο (ως μονοϋδρικό βρωμιούχο) και 2,5 μικρογραμμάρια ολοδατερόλη (ως υδροχλωρική) ανά εισπνοή.

Η χορηγούμενη δόση είναι η δόση που δίνεται στον ασθενή αφού περάσει από το επιστόμιο.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,0011 mg χλωριούχο βενζαλκόνιο σε κάθε ψεκασμό.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εισπνεόμενο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο, εισπνεόμενο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Yanimo Respiamat ενδείκνυται ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για χρήση δια εισπνοής. Το φυσίγγιο μπορεί να εισαχθεί και να χρησιμοποιηθεί μόνο με την αναπνευστική συσκευή Respiamat.

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

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 μικρογραμμάρια τιοτρόπιου και 5 μικρογραμμάρια ολοδατερόλης που χορηγούνται με δύο εισπνοές από την αναπνευστική συσκευή Respiamat μια φορά ημερησίως, την ίδια ώρα της ημέρας.

Η συνιστώμενη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιούν το Yanimo Respiamat στη συνιστώμενη δόση.

Ηπατική δυσλειτουργία και Νεφρική δυσλειτουργία

Το Yanimo Respiamat περιέχει τιοτρόπιο το οποίο αποβάλλεται κατά κύριο λόγο από τους νεφρούς και ολοδατερόλη, το οποίο μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το ήπαρ.

Ηπατική δυσλειτουργία Ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να χρησιμοποιούν το Yanimo Respiamat στη συνιστώμενη δόση.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για χρήση της ολοδατερόλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική

δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μπορούν να χρησιμοποιούν το Yanimo Resprimat στη συνιστώμενη δόση. Για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $\leq 50\text{ml/ λεπτό}$) βλ. 4.4 και 5.2.

Το Yanimo Resprimat περιέχει ολοδατερόλη. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση της ολοδατερόλης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Yanimo Resprimat στον παιδιατρικό πληθυσμό (κάτω των 18 ετών).

Τρόπος χορήγησης Για τη διασφάλιση της σωστής χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος, θα πρέπει να γίνει επίδειξη της χρήσης της εισπνευστικής συσκευής στον ασθενή από γιατρό ή άλλο επαγγελματία υγείας.

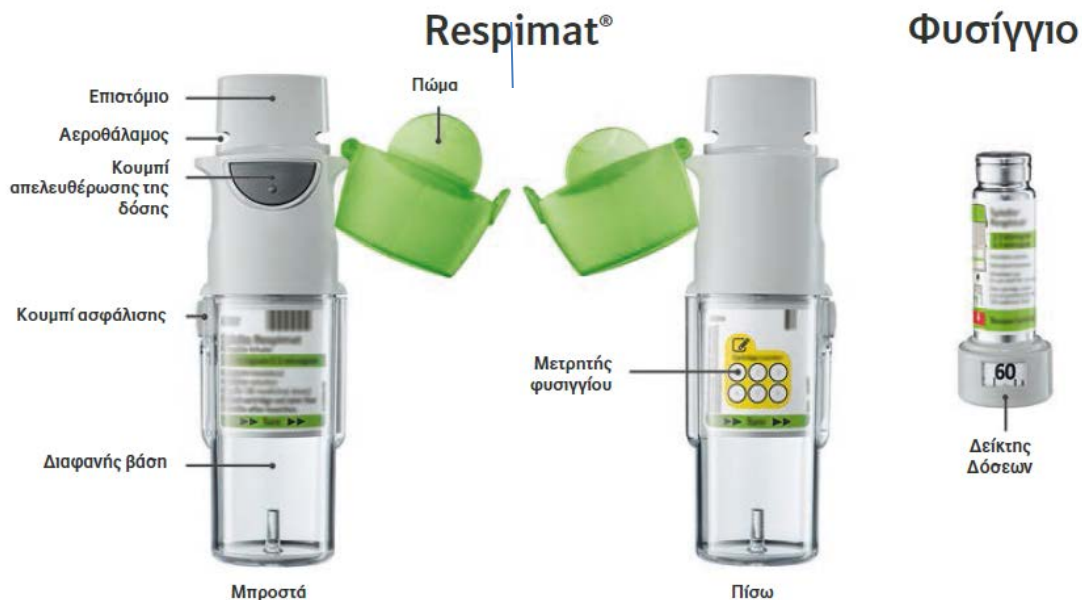
YANIMO® RESPIMAT®

Οδηγίες Χρήσης

Εισαγωγή

Διαβάστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε την επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή Yanimo Respimat.

Ο ασθενής θα χρειάζεται να χρησιμοποιεί αυτή την εισπνευστική συσκευή μόνο ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ. Σε κάθε χρήση κάντε ΔΥΟ ΕΙΣΠΝΟΕΣ.



- Εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 7 ημέρες, απελευθερώστε μία δόση στο έδαφος.
- Εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 21 ημέρες, επαναλάβετε τα βήματα 4 έως 6 της παραγράφου «Προετοιμασία για χρήση» μέχρι να εμφανισθεί ένα σύννεφο. Ακολούθως, επαναλάβετε τα βήματα 4 έως 6 τρεις ακόμη φορές.

Πώς να φροντίζετε την επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή Yanimo Respimat

Καθαρίστε το επιστόμιο, περιλαμβανομένου και του μεταλλικού τμήματος εντός του επιστομίου, με ένα υγρό ύφασμα ή χαρτί μόνο, τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα.

Οποιοσδήποτε μικρός αποχρωματισμός του επιστομίου δεν επηρεάζει την απόδοση της επαναχρησιμοποιούμενης εισπνευστικής συσκευής Yanimo Respimat.

Εάν είναι απαραίτητο, σκουπίστε την εξωτερική επιφάνεια της επαναχρησιμοποιούμενης εισπνευστικής συσκευής Yanimo Respimat με ένα υγρό πανί.




Πότε να αντικαταστήσετε την εισπνευστική συσκευή

Όταν ο ασθενής έχει χρησιμοποιήσει 6 φυσιγγία με την εισπνευστική συσκευή, προμηθευτείτε νέα συσκευασία επαναχρησιμοποιούμενης συσκευής Yanimo Respimat που περιέχει εισπνευστική συσκευή.



Προετοιμασία για χρήση

<p>1. Αφαιρέστε τη διαφανή βάση</p> <ul style="list-style-type: none"> • Κρατήστε το πώμα κλειστό. • Πατήστε το κουμπί ασφάλισης ενώ τραβάτε τη διαφανή βάση με το άλλο χέρι 	
<p>2. Εισάγετε το φυσιγγίο</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εισάγετε το φυσιγγίο στην εισπνευστική συσκευή • Τοποθετήστε την εισπνευστική συσκευή σε μία σταθερή επιφάνεια και πιέστε προς τα κάτω σταθερά μέχρι να ακουστεί το χαρακτηριστικό «κλικ» εισαγωγής. 	
<p>3. Παρακολούθηση του φυσιγγίου</p> <ul style="list-style-type: none"> • Επισημάνετε το σχετικό κουτάκι σήμανσης στην ετικέτα της εισπνευστικής συσκευής προκειμένου να παρακολουθείτε τον αριθμό των φυσιγγίων που χρησιμοποιήθηκαν. • Τοποθετήστε τη διαφανή βάση πίσω στη θέση της μέχρι να ακουστεί το χαρακτηριστικό «κλικ». 	

<p>4. Γυρίστε</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διατηρήστε το πώμα κλειστό. • Γυρίστε τη διαφανή βάση προς την κατεύθυνση που δείχνουν τα βέλη στην ετικέτα έως ότου ακουστεί ο ήχος «κλικ» (μισή στροφή). 	
<p>5. Ανοίξτε</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ανοίξτε το πώμα μέχρι να ασφαλίσει στη θέση που είναι πλήρως ανοιχτό. 	
<p>6. Πιέστε</p> <ul style="list-style-type: none"> • Στρέψτε την εισπνευστική συσκευή Yanimo Respirimat προς το έδαφος. • Πατήστε το κουμπί απελευθέρωσης της δόσης. • Κλείστε το πώμα. • Επαναλάβετε τα βήματα 4-6 έως ότου εμφανιστεί ένα νέφος. • Αφού εμφανιστεί ένα νέφος, επαναλάβετε τα βήματα 4-6 τρεις φορές ακόμα. <p>Η εισπνευστική συσκευή είναι τώρα έτοιμη προς χρήση και μπορεί να παρέχει 60 εισπνοές (30 δόσεις).</p>	

Καθημερινή Χρήση

<p>ΓΥΡΙΣΤΕ</p> <ul style="list-style-type: none">• Διατηρήστε το πώμα κλειστό.• ΓΥΡΙΣΤΕ τη διαφανή βάση προς την κατεύθυνση που δείχνουν τα βέλη στην ετικέτα έως ότου ακουστεί ο ήχος «κλικ» (μισή στροφή).	
<p>ΑΝΟΙΞΤΕ</p> <ul style="list-style-type: none">• ΑΝΟΙΞΤΕ το πώμα μέχρι να ασφαλίσει στη θέση που είναι πλήρως ανοιχτό.	
<p>ΠΙΞΤΕ</p> <ul style="list-style-type: none">• Εκπνεύστε αργά και πλήρως.• Κλείστε τα χείλη γύρω από το επιστόμιο, χωρίς να καλύψετε τους αεροθάλαμους. Σημαδέψτε με την εισπνευστική συσκευή το πίσω μέρος του φάρυγγα.• Ενώ εισπνέετε αργά και βαθιά από το στόμα, ΠΙΞΤΕ το κουμπί απελευθέρωσης της δόσης και συνεχίστε να εισπνέετε αργά για όσο περισσότερο μπορείτε.• Κρατήστε την αναπνοή για 10 δευτερόλεπτα ή για όση ώρα μπορείτε χωρίς να δυσκολευθείτε.• Επαναλάβετε τα βήματα «ΓΥΡΙΣΤΕ», «ΑΝΟΙΞΤΕ», «ΠΙΞΤΕ» για συνολικά 2 εισπνοές.• Κλείστε το πώμα μέχρι η εισπνευστική συσκευή να χρησιμοποιηθεί ξανά.	

Πότε να αντικαταστήσετε το φυσιγγίο Yanimo Respimat

Ο δείκτης δόσεων υποδεικνύει πόσες εισπνοές απομένουν στο φυσιγγίο.



Απομένουν 60 εισπνοές



Απομένουν λιγότερες από 10 εισπνοές. Προμηθευτείτε νέο φυσίγγιο.



Το φυσίγγιο έχει εξαντληθεί. Γυρίστε τη διαφανή βάση προκειμένου να ελευθερωθεί. Η εισπνευστική συσκευή σας είναι πλέον κλειδωμένη. Τραβήξτε το φυσίγγιο από την εισπνευστική συσκευή. Εισάγετε ένα νέο φυσίγγιο (συνεχίστε με το βήμα 2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό υπερευαισθησίας στην ατροπίνη ή τα παράγωγά της, π.χ. ιπρατρόπιο ή οξιτρόπιο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Άσθμα

Το Yanimo Respiamat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο άσθμα. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Yanimo Respiamat δεν έχει μελετηθεί στο άσθμα.

Όχι για χρήση σε οξεία επεισόδια

Το Yanimo Respiamat δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία των οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου, δηλαδή ως θεραπεία διάσωσης.

Παράδοξος βρογχόσπασμος

Όπως με άλλα εισπνεόμενα φάρμακα το Yanimo Respiamat μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα παράδοξο βρογχόσπασμο που μπορεί να είναι απειλητικός για τη ζωή. Εάν εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος το Yanimo Respiamat θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αντικατασταθεί με άλλη θεραπεία.

Αντιχολινεργικές επιδράσεις σχετιζόμενες με το τιοτρόπιο

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερπλασία του προστάτη ή απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστεως

Σύμφωνα με την αντιχολινεργική δράση του τιοτρόπιου, το Yanimo Respiamat θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερπλασία του προστάτη ή απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστεως.

Οφθαλμικά συμπτώματα

Στους ασθενείς πρέπει να επιστάται η προσοχή ώστε να αποφεύγουν την επαφή του διαλύματος του ψεκάσμου με τους οφθαλμούς τους. Πρέπει να ενημερωθούν ότι κάτι τέτοιο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιτάχυνση της εμφάνισης ή επιδείνωση του γλαυκώματος κλειστής γωνίας, οφθαλμικό άλγος ή δυσφορία, παροδικό θάμβος οράσεως, οπτική άλω ή έγχρωμες εικόνες σε συνδυασμό με ερυθρότητα των οφθαλμών λόγω συμφόρησης του επιπεφυκότα και οιδήματος του κερατοειδούς. Εάν εμφανιστεί οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών των οφθαλμικών συμπτωμάτων, οι ασθενείς πρέπει να διακόψουν τη λήψη του Yanimo Respiamat και να συμβουλευτούν άμεσα έναν ειδικό.

Οδοντική τερηδόνα

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η συγκέντρωση του τιοτρόπιου στο πλάσμα αυξάνει με την ελάττωση της νεφρικής

λειτουργίας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/λεπτό) το Yanimo Respiamat θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον ενδεχόμενο κίνδυνο. Δεν υπάρχει μακρόχρονη εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. 5.2).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Η εμπειρία με το Yanimo Respiamat είναι περιορισμένη σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους, μη σταθερή ή απειλητική για τη ζωή καρδιακή αρρυθμία, που νοσηλεύτηκαν για καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους ή με διάγνωση παροξυσμικής ταχυκαρδίας (>100 παλμούς ανά λεπτό) επειδή αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Το Yanimo Respiamat θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

Όπως και άλλοι β_2 -αδρενεργικοί αγωνιστές, η ολοδατερόλη μπορεί να έχει κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή επίδραση σε ορισμένους ασθενείς όπως έχει μετρηθεί από αυξήσεις της συχνότητας του καρδιακού παλμού, της αρτηριακής πίεσης και/ή των συμπτωμάτων. Σε περίπτωση που τέτοιες επιδράσεις εμφανισθούν, είναι πιθανόν να χρειασθεί διακοπή της αγωγής. Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί ότι οι β -αδρενεργικοί αγωνιστές προκαλούν μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG), όπως επιπέδωση του κύματος T και κατάσπαση του τμήματος ST, παρόλο που η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων είναι άγνωστη.

Μακράς διάρκειας β_2 -αδρενεργικοί αγωνιστές θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές, ιδιαίτερα ισχαιμική καρδιοπάθεια, σοβαρή αντιροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακές αρρυθμίες, υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια, υπέρταση και ανεύρυσμα, σε ασθενείς με νοσήματα που προκαλούν σπασμούς ή θυρεοτοξίκωση, σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη παράταση του διαστήματος QT (δηλαδή $QT > 0,44$ δευτερόλεπτα) και σε ασθενείς που ανταποκρίνονται ασυνήθιστα στις συμπαθομιμητικές αμίνες.

Υποκαλιαιμία

Οι β_2 -αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να προκαλέσουν σημαντική υποκαλιαιμία σε ορισμένους ασθενείς, η οποία έχει τη δυναμική να προκαλέσει ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιδράσεις. Η μείωση του καλίου του ορού είναι συνήθως παροδική, χωρίς να απαιτείται η χορήγηση συμπληρώματος. Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, η υποξία και η συγχορηγούμενη αγωγή μπορεί να ενισχύσει το ενδεχόμενο υποκαλιαιμίας (βλ. παράγραφο 4.5), η οποία μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε καρδιακές αρρυθμίες.

Υπεργλυκαιμία

Εισπνοή υψηλών δόσεων β_2 -αδρενεργικών αγωνιστών μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις στη γλυκόζη του πλάσματος.

Αναισθησία

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην περίπτωση που έχει προγραμματισθεί χειρουργική επέμβαση με αναισθητικά αλογονωμένους υδρογονάνθρακες εξαιτίας αυξημένης ευαισθησίας στις ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιδράσεις των βρογχοδιασταλτικών β -αγωνιστών.

Το Yanimo Respiamat δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οποιαδήποτε άλλη φαρμακευτική αγωγή που περιέχει μακράς διάρκειας β_2 -αδρενεργικούς αγωνιστές.

Ασθενείς που λαμβάνουν εισπνεόμενους, βραχείας διάρκειας β_2 -αδρενεργικούς αγωνιστές σε τακτική βάση (δηλαδή τέσσερις φορές την ημέρα) θα πρέπει να συμβουλευόνται να τους χρησιμοποιούν μόνο για συμπτωματική ανακούφιση των οξέων αναπνευστικών συμπτωμάτων.

Το Yanimo Respiamat δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται πιο συχνά από μία φορά ημερησίως.

Υπερευαισθησία

Όπως με όλες τις φαρμακευτικές αγωγές, άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανισθούν μετά τη χορήγηση του Yanimo Respiamat.

Έκδοχα

Το γλωριούχο βενζαλκόνιο μπορεί να προκαλέσει συριγμό και δυσκολίες στην αναπνοή. Οι ασθενείς με άσθμα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παρόμοιων ανεπιθύμητων ενεργειών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αν και δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές *in vivo* μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του Yanimo RespiMat και άλλων φαρμάκων, το εισπνεόμενο Yanimo RespiMat έχει συγχωρηγηθεί με άλλα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική αγωγή της ΧΑΠ, περιλαμβανομένων βραχείας διάρκειας συμπαθητικομιμητικών βρογχοδιασταλτικών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών χωρίς κλινικά δεδομένα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες

Η συγχωρήγηση του βρωμιούχου τιοτρόπιου, του ενός δραστικού συστατικού του Yanimo RespiMat, με άλλα φάρμακα που περιέχουν αντιχολινεργικές ουσίες δεν έχει μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστάται.

Αδρενεργικοί παράγοντες

Συγχωρήγηση άλλων αδρενεργικών παραγόντων (μόνων ή ως μέρος θεραπείας συνδυασμού) μπορεί να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Yanimo RespiMat.

Ξανθινοπαραγωγή, στεροειδή ή διουρητικά

Συγχωρήγηση με ξανθινοπαραγωγή, στεροειδή ή μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά μπορεί να προκαλέσει οποιαδήποτε υποκαλιαμική επίδραση των αδρενεργικών αγωνιστών (βλ. παράγραφο 4.4).

β-Αποκλειστές

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορεί να εξασθενίσουν ή να ανταγωνισθούν τη δράση της ολοδατερόλης. Οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές μπορούν να εξετασθούν ως ενδεχόμενο, παρόλο που πρέπει να χορηγηθούν με προσοχή.

Αναστολείς ΜΑΟ και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, φάρμακα που παρατείνουν το QTc διάστημα

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc μπορεί να ενισχύσουν τη δράση του Yanimo RespiMat στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις Φαρμάκου-Φαρμάκου

Δεν έχει παρατηρηθεί σχετική επίδραση στη συστηματική έκθεση στην ολοδατερόλη σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου με τη συγχωρήγηση φλουκοναζόλης, ως πρότυπου αναστολέα του CYP2C9.

Η συγχωρήγηση κετοκοναζόλης ως δυνητικού αναστολέα της P-gp και του CYP3A4 αύξησε τη συστηματική έκθεση στην ολοδατερόλη κατά περίπου 70%. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης του Yanimo RespiMat.

Έρευνες *in vitro* έδειξαν ότι η ολοδατερόλη δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP ή τους μεταφορείς του φαρμάκου στις συγκεντρώσεις πλάσματος που επιτυγχάνονται στην κλινική πρακτική.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Τιοτρόπιο

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του τιοτρόπιου στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε κλινικά σχετικές δόσεις (βλέπε 5.3).

Ολοδατερόλη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση του olodaterol στις έγκυες γυναίκες. Προκλινικά δεδομένα για την ολοδατερόλη έδειξαν τυπικές επιδράσεις για τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές σε μεγάλα πολλαπλάσια των θεραπευτικών δόσεων (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Yanimo Respimat κατά τη διάρκεια της κύησης.

Όπως άλλοι β₂-αδρενεργικοί αγωνιστές, η ολοδατερόλη, το ένα δραστικό συστατικό του Yanimo Respimat, μπορεί να αναστείλει τον τοκετό εξαιτίας της χαλαρωτικής επίδρασης στις λείες μυϊκές ίνες της μήτρας.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από θηλάζουσες γυναίκες που έχουν εκτεθεί στο τιοτρόπιο και/ή την ολοδατερόλη.

Σε μελέτες σε ζώα για το τιοτρόπιο και την ολοδατερόλη οι ουσίες και/ή οι μεταβολίτες τους έχουν ανιχνευθεί στο γάλα θηλαζόντων επιμύων, αλλά δεν είναι γνωστό εάν το τιοτρόπιο και/ή η ολοδατερόλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Θα πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με το εάν πρέπει να γίνει συνέχιση/ διακοπή του θηλασμού ή συνέχιση/ διακοπή της θεραπείας με Yanimo Respimat, λαμβάνοντας υπόψιν το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Yanimo Respimat για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα για το τιοτρόπιο και την ολοδατερόλη ή για τον συνδυασμό των δύο δραστικών συστατικών. Οι προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με ξεχωριστά τα δραστικά συστατικά τιοτρόπιο και ολοδατερόλη δεν έδειξαν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια στη γονιμότητα (βλέπε 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες πάνω στην επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχουν αναφερθεί ζάλη και θάμβος οράσεως με τη χρήση του Yanimo Respimat. Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν τέτοια συμπτώματα, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Πολλές από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αποδοθούν στις αντιχολινεργικές ιδιότητες του βρωμιούχου τιοτρόπιου ή στις β₂-αδρενεργικές ιδιότητες της ολοδατερόλης, των δραστικών συστατικών του Yanimo Respimat.

β. Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες που αποδίδονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται στις αδρές συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (δηλαδή συμβάντα που αποδόθηκαν στο Yanimo Respimat) που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της δόσης των 5 μικρογραμμαρίων τιοτρόπιου/ 5 μικρογραμμαρίων ολοδατερόλης (5.646 ασθενείς), αθροιστικά από 8 ελεγχόμενες με δραστικό συστατικό ή εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΧΑΠ με περιόδους θεραπείας που κυμαίνονταν μεταξύ 4 και 52 εβδομάδων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε όλες τις κλινικές δοκιμές με το Yanimo Respimat

φαίνονται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος.

Αυτές περιλαμβάνουν επίσης όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα επιμέρους δραστικά συστατικά.

Η συχνότητα καθορίζεται με βάση τους ακόλουθους κανόνες:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	μη γνωστή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αφυδάτωση	μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	όχι συχνή
	Αϋπνία	σπάνια
	Κεφαλαλγία	όχι συχνή
Οφθαλμικές διαταραχές	Θάμβος οράσεως	σπάνια
	Γλαύκωμα	μη γνωστή
	Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση	μη γνωστή
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή	σπάνια
	Ταχυκαρδία	όχι συχνή
	Αίσθημα παλμών	σπάνια
	Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	σπάνια
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	όχι συχνή
	Δυσφωνία	όχι συχνή
	Λαρυγγίτιδα	σπάνια
	Φαρυγγίτιδα	σπάνια
	Επίσταξη	σπάνια
	Βρογχόσπασμος	σπάνια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κολπίτιδα	μη γνωστή
	Ξηροστομία	όχι συχνή
	Δυσκοιλιότητα	σπάνια
	Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα	σπάνια
	Ουλίτιδα	σπάνια
	Ναυτία	σπάνια

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
	Απόφραξη του εντέρου Ειλεός παραλυτικός	μη γνωστή
	Δυσφαγία	μη γνωστή
	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	μη γνωστή
	Γλωσσίτιδα	μη γνωστή
	Στοματίτιδα	σπάνια
	Οδοντική τερηδόνα	μη γνωστή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	σπάνια
	Αγγειοοίδημα	σπάνια
	Κνίδωση	σπάνια
	Κνησμός	σπάνια
	Αναφυλακτική αντίδραση	μη γνωστή
	Εξάνθημα	σπάνια
	Δερματική λοίμωξη και έλκος δέρματος	μη γνωστή
	Ξηροδερμία	μη γνωστή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	σπάνια
	Οσφυαλγία ¹	σπάνια
	Διόγκωση άρθρωσης	σπάνια
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κατακράτηση ούρων	σπάνια
	Ουρολοίμωξη	σπάνια
	Δυσουρία	σπάνια

¹ ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Yanimo Respimat, αλλά όχι με τα μεμονωμένα δραστικά συστατικά

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Το Yanimo Respimat συνδυάζει τις αντιχολινεργικές και τις β₂-αδρενεργικές ιδιότητες λόγω των δραστικών συστατικών του τιοτρόπιο και ολοδατερόλη.

Προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιχολινεργικών

Σε μακράς διάρκειας κλινικές δοκιμές 52 εβδομάδων με το Yanimo Respimat, η πιο συχνά παρατηρούμενη αντιχολινεργική ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ξηροστομία, η οποία συνέβη σε περίπου 1,3% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Yanimo Respimat και σε 1,7% και 1% στο σκέλος του τιοτρόπιου 5 μικρογραμμάρια και της ολοδατερόλης 5 μικρογραμμάρια, αντίστοιχα. Η ξηροστομία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 2 από τους 4.968 ασθενείς (0,04%) υπό θεραπεία με Yanimo Respimat.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ως συνέπεια των αντιχολινεργικών δράσεων περιλαμβάνουν γλαύκωμα, δυσκοιλιότητα, απόφραξη εντέρου περιλαμβανομένου και του παραλυτικού ειλεού και κατακράτηση ούρων.

Προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών των β-αδρενεργικών

Η ολοδατερόλη, το ένα δραστικό συστατικό του Yanimo Respiamat, είναι μέλος της θεραπευτικής ομάδας των μακράς διάρκειας β₂-αδρενεργικών αγωνιστών. Επομένως, η εμφάνιση άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ομάδα των β-αδρενεργικών αγωνιστών, που δεν παρουσιάζονται παραπάνω, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, όπως, αρρυθμία, ισχαιμία του μυοκαρδίου, στηθάγχη, υπόταση, τρόμος, νευρική κατάσταση, μυϊκοί σπασμοί, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία και μεταβολική οξέωση.

δ. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Αύξηση των αντιχολινεργικών δράσεων μπορεί να συμβεί με την αύξηση της ηλικίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με το Yanimo Respiamat. Το Yanimo Respiamat έχει μελετηθεί σε δόση έως 5 μικρογραμμάρια/ 10 μικρογραμμάρια (τιοτρόπιο / ολοδατερόλη) σε ασθενείς με ΧΑΠ και έως 10 μικρογραμμάρια/ 40 μικρογραμμάρια (τιοτρόπιο/ ολοδατερόλη) σε υγιή άτομα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις. Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολικές αντιμυοσκελερικές επιδράσεις του τιοτρόπιου και/ ή υπερβολικές επιδράσεις β₂ αγωνιστών της ολοδατερόλης.

Συμπτώματα

Υπερδοσολογία του αντιχολινεργικού τιοτρόπιου

Μεγάλες δόσεις τιοτρόπιου μπορεί να οδηγήσουν σε αντιχολινεργικά σημεία και συμπτώματα.

Εν τούτοις, δεν υπήρχαν συστηματικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από εφάπαξ εισπνεόμενη δόση έως και 340 μικρογραμμάτων βρωμιούχου τιοτρόπιου σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από ξηροστομία/ ξηρότητα στο φάρυγγα και ξηρότητα του βλεννογόνου της μύτης μετά από χορήγηση σε υγιείς εθελοντές εισπνεόμενου διαλύματος τιοτρόπιου με δόση έως 40 μικρογραμμάρια για 14 ημέρες, με την εξαίρεση της έντονης μείωσης της παραγωγής σιέλου από την 7^η ημέρα και μετά.

Υπερδοσολογία του β₂-αγωνιστή ολοδατερόλη

Είναι πιθανόν υπερδοσολογία της ολοδατερόλης να οδηγήσει σε υπερβολικές επιδράσεις τυπικές των β₂-αδρενεργικών αγωνιστών, π.χ. ισχαιμία του μυοκαρδίου, υπέρταση ή υπόταση, ταχυκαρδία,

αρρυθμίες, αίσθημα παλμών, ζάλη, νευρική κατάσταση, αϋπνία, άγχος, κεφαλαλγία, τρόμος, ξηροστομία, μυϊκοί σπασμοί, ναυτία, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία, και μεταβολική οξέωση.

Θεραπεία υπερδοσολογίας

Η θεραπεία με το Yanimio Respiamat θα πρέπει να διακοπεί. Ενδείκνυται υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία. Τα σοβαρά περιστατικά θα πρέπει να νοσηλεύονται. Μπορεί να ληφθεί υπόψη η χρήση καρδιοεκλεκτικών β-αποκλειστών, αλλά μόνο υπό εξαιρετική προσοχή καθώς η χρήση της αγωγής με β-αδρενεργικούς αποκλειστές μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, αδρενεργικά σε συνδυασμό με αντιχολινεργικά

Κωδικός ATC: R03AL06

Μηχανισμός δράσης

Yanimio Respiamat

Το Yanimio Respiamat είναι ένα εισπνεόμενο διάλυμα σταθερού συνδυασμού δόσεων που περιέχει έναν μακράς δράσης ανταγωνιστή των μουσκαρινικών υποδοχέων, το τιοτρόπιο και έναν μακράς δράσης β₂-αδρενεργικό αγωνιστή, την ολοδατερόλη (LAMA/ LABA), το οποίο μεταφέρεται μέσω της εισπνευστικής συσκευής λεπτού εκνεφώματος του Yanimio Respiamat.

Τα δύο δραστικά συστατικά προσφέρουν επιπρόσθετη βρογχοδιαστολή λόγω του διαφορετικού τρόπου δράσης τους. Εφόσον οι μουσκαρινικοί υποδοχείς φαίνονται περισσότερο κυρίαρχοι στις κεντρικές αεροφόρους οδούς ενώ οι β₂ αδρενεργικοί υποδοχείς έχουν μεγαλύτερο επίπεδο έκφρασης στους περιφερικούς αεραγωγούς, ο συνδυασμός του τιοτρόπιου και της ολοδατερόλης θα πρέπει να παρέχει τη βέλτιστη βρογχοδιαστολή σε όλες τις περιοχές των πνευμόνων.

Τιοτρόπιο

Το βρωμιούχο τιοτρόπιο είναι ένας μακράς δράσεως, ειδικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων. Έχει παρόμοια συγγένεια με τους υποτύπους των μουσκαρινικών υποδοχέων, M₁ έως M₅. Στους αεραγωγούς, το βρωμιούχο τιοτρόπιο συνδέεται ανταγωνιστικά και αναστρέψιμα με τους υποδοχείς M₃ των βρογχικών λείων μυών, ανταγωνιζόμενο τις χολινεργικές (βρογχοσυσπαστικές) επιδράσεις της ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα τη χάλαση των βρογχικών λείων μυών. Το αποτέλεσμα ήταν δόσοεξαρτώμενο και διήρκησε περισσότερο των 24 ωρών. Ως N-τεταρτοταγές αντιχολινεργικό, το βρωμιούχο τιοτρόπιο είναι τοπικά (βρογχο-) εκλεκτικό, όταν χορηγείται μέσω εισπνοής, εκδηλώνοντας αποδεκτό θεραπευτικό εύρος πριν εμφανισθούν οι πιθανές συστηματικές αντιχολινεργικές επιδράσεις.

Ολοδατερόλη

Η ολοδατερόλη έχει υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τους ανθρώπινους β₂-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η ολοδατερόλη έχει 241 φορές μεγαλύτερη δράση αγωνιστή στους β₂-αδρενεργικούς υποδοχείς σε σύγκριση με τους β₁-αδρενεργικούς υποδοχείς και 2.299 φορές μεγαλύτερη δράση αγωνιστή σε σύγκριση με τους β₃-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Η δραστική ουσία ασκεί τις φαρμακολογικές της δράσεις μέσω σύνδεσης και ενεργοποίησης των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων μετά από τοπική χορήγηση με εισπνοή.

Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων στους αεραγωγούς έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση της ενδοκυτταρικής αδενυλικής κυκλάσης, ενός ενζύμου που μεσολαβεί στη σύνθεση της 3,5-κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Τα αυξημένα επίπεδα του cAMP επάγουν τη βρογχοδιαστολή μέσω χαλάρωσης των λείων μυϊκών κυττάρων των αεραγωγών.

Η ολοδατερόλη έχει το προκλινικό προφίλ ενός μακράς διάρκειας εκλεκτικού αγωνιστή του β_2 -αδρενεργικού υποδοχέα (LABA) με ταχεία έναρξη δράσης και διάρκεια δράσης τουλάχιστον 24 ωρών.

Οι β -αδρενεργικοί υποδοχείς χωρίζονται σε τρεις υποκατηγορίες, τους β_1 -αδρενεργικούς υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στον καρδιακό μυ, τους β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στους λείους μύες των αεραγωγών και τους β_3 -αδρενεργικούς υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στο λιπώδη ιστό. Οι β_2 -αγωνιστές προκαλούν βρογχοδιαστολή. Παρόλο που οι β_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς είναι οι κυρίαρχοι αδρενεργικοί υποδοχείς στους λείους μύες των αεραγωγών, είναι επίσης παρόντες στην επιφάνεια μιας ποικιλίας άλλων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων του πνευμονικού επιθηλίου και των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην καρδιά. Η ακριβής λειτουργία των β_2 -υποδοχέων στην καρδιά δεν είναι γνωστή, αλλά η παρουσία τους αυξάνει την πιθανότητα ακόμα και οι υψηλά εκλεκτικοί β_2 -αδρενεργικοί αγωνιστές να έχουν καρδιακές επιδράσεις.

Επιδράσεις στην καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Τιοτρόπιο

Σε μία δοκιμή αποκλειστικά για τη μελέτη του διαστήματος QT η οποία αφορούσε σε 53 υγιείς εθελοντές, το τιοτρόπιο κόνις για εισπνοή 18 μικρογραμμάρια και 54 μικρογραμμάρια (δηλ. τρεις φορές η θεραπευτική δόση) για διάστημα άνω των 12 ημερών, δεν προκάλεσε σημαντική παράταση των διαστημάτων QT του ΗΚΓ.

Ολοδατερόλη

Η δράση της ολοδατερόλης στο διάστημα QT/QTc του ΗΚΓ μελετήθηκε σε 24 υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές σε μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστική (μοξιφλοξασίνη), μελέτη. Η ολοδατερόλη σε μονές δόσεις των 10, 20, 30 και 50 μικρογραμμαρίων έδειξε ότι, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι μέσες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο διάστημα QT πάνω από 20 λεπτά έως 2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης αυξήθηκαν δοσοεξαρτώμενα από 1,6 (10 μικρογραμμάρια ολοδατερόλης) σε 6,5 ms (50 μικρογραμμάρια ολοδατερόλης), με το ανώτερο όριο του δύο-πλευρών διαστήματος εμπιστοσύνης 90% να είναι λιγότερο από 10 ms σε όλα τα επίπεδα δόσεων για τα ανεξάρτητα διορθωμένα διαστήματα QT (QTcI).

Η δράση των 5 μικρογραμμαρίων και των 10 μικρογραμμαρίων ολοδατερόλης στην καρδιακή συχνότητα και ρυθμό εκτιμήθηκε με τη χρήση της συνεχούς 24ωρης καταγραφής ΗΚΓ (παρακολούθηση Holter) σε ένα υποσύνολο 772 ασθενών την 48^η εβδομάδα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών Φάσης 3. Δεν παρατηρήθηκαν δοσο- ή χρονο-σχετιζόμενες τάσεις ή μοντέλα για το εύρος των μέσων μεταβολών στην καρδιακή συχνότητα ή σε έκτακτες συστολές. Οι μεταβολές από την τιμή αναφοράς έως το τέλος της θεραπείας σε έκτακτες συστολές δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ολοδατερόλης 5 μικρογραμμαρίων, 10 μικρογραμμαρίων και εικονικού φαρμάκου.

Yanimo Respimat

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, διάρκειας 52 εβδομάδων δοκιμές με τη χρήση του Yanimo Respimat ενέταξαν 5.162 ασθενείς με ΧΑΠ. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση ο αριθμός των ατόμων με μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο διορθωμένο QTcF (διόρθωση κατά Fridericia) διάστημα >30 msec στα 40 λεπτά μετά τη δόση την ημέρα 85, 169, και 365, είχε εύρος από 3,1%, 4,7%, και 3,6% για την ομάδα του Yanimo Respimat σε σύγκριση με 4,1%, 4,4%, και 3,6% για την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια και 3,4%, 2,3%, και 4,6% για την ομάδα του τιοτρόπιου 5 μικρογραμμάρια, αντίστοιχα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης Φάσης III για το Yanimo Respimat περιελάμβανε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές δοκιμές:

- i. δύο πανομοιότυπες, παράλληλων ομάδων, 52 εβδομάδων δοκιμές, συγκρίνοντας το Yanimo Respimat με τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια και ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια (1.029 έλαβαν

Yanimo Respimat) [Δοκιμές 1 και 2].

- ii. Μία 6 εβδομάδων δοκιμή με διασταυρούμενη λήψη, συγκρίνοντας το Yanimo Respimat με τιotropίο 5 μικρογραμμάρια και ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια και εικονικό φάρμακο (139 έλαβαν Yanimo Respimat) [Δοκιμή 3].

Στις δοκιμές αυτές, τα υπό σύγκριση προϊόντα, τιotropίο 5 μικρογραμμάρια, ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια και εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν μέσω της εισπνευστικής συσκευής Respimat.

Χαρακτηριστικά ασθενών

Η πλειοψηφία των 5.162 ασθενών που συμμετείχαν στις παγκόσμιες, 52 εβδομάδων δοκιμές [Δοκιμές 1 και 2] ήταν άντρες (73%), λευκοί (71%) ή Ασιάτες (25%), με μέση ηλικία τα 64 έτη. Ο μέσος μεταβρογχοδιαστολής FEV₁ ήταν 1,37 L (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). Η μέση αποκρισιμότητα των β₂-αγωνιστών ήταν 16,6% της τιμής αναφοράς (0,171 L). Οι θεραπείες για το αναπνευστικό επιτρέπονταν ως συγχορηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των εισπνεόμενων στεροειδών [47%] και των ξανθινών [10%]).

Η 6 εβδομάδων δοκιμή [Δοκιμή 3] διεξήχθη στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Η πλειοψηφία των 219 ασθενών που συμμετείχαν ήταν άντρες (59%) και λευκοί (99%), με μέση ηλικία τα 61,1 έτη. Ο μέσος μεταβρογχοδιαστολής FEV₁ ήταν 1,55 L (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). Η μέση αποκρισιμότητα των β₂-αγωνιστών ήταν 15,9% της τιμής αναφοράς (0,193 L). Οι θεραπείες για το αναπνευστικό επιτρέπονταν ως συγχορηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των εισπνεόμενων στεροειδών [41%] και των ξανθινών [4%]).

Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία

Στις 52 εβδομάδων δοκιμές, το Yanimo Respimat χορηγούμενο μία φορά ημερησίως το πρωί, παρείχε σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία εντός 5 λεπτών από την πρώτη δόση σε σύγκριση με το τιotropίο 5 μικρογραμμάρια (μέση αύξηση 0,137 L στο FEV₁ για το Yanimo Respimat έναντι 0,058 L για το τιotropίο 5 μικρογραμμάρια [p<0,0001] και 0,125 L για την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια [p=0,16]).

Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στην FEV₁ AUC_{0-3h} απόκριση και την κατώτερη FEV₁ απόκριση μετά από 24 εβδομάδες (κύρια τελικά σημεία της πνευμονικής λειτουργίας) για το Yanimo Respimat σε σύγκριση με το τιotropίο 5 μικρογραμμάρια και την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια (Πίνακας 1).

Πίνακας 1 Διαφορά στην FEV₁ AUC_{0-3h} και την κατώτερη FEV₁ απόκριση για το Yanimo Respimat σε σύγκριση με το τιotropίο 5 μικρογραμμάρια, την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια μετά από 24 εβδομάδες (Δοκιμές 1 και 2)

	FEV ₁ AUC _{0-3h} απόκριση				Κατώτερη FEV ₁ απόκριση			
	Δοκιμή 1		Δοκιμή 2		Δοκιμή 1		Δοκιμή 2	
	n	Μέση τιμή	n	Μέση τιμή	n	Μέση τιμή	n	Μέση τιμή
Yanimo Respimat έναντι	522	--	502	--	521	--	497	--
Τιotropίο 5 μικρογραμμάρια	526	0,117 L	500	0,103 L	520	0,071 L	498	0,050 L
Ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια	525	0,123 L	507	0,132 L	519	0,082 L	503	0,088 L

τιμή αναφοράς FEV₁ πριν την αγωγή: Δοκιμή 1 = 1,16 L, Δοκιμή 2 = 1,15 L

p ≤ 0,0001 για όλες τις συγκρίσεις

n= αριθμός ασθενών

Ασθενείς με υψηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας στην έναρξη πέτυχαν γενικά υψηλότερο βαθμό βρογχοδιασταλτικής απόκρισης με το Yanimo Respimat σε σχέση με ασθενείς με χαμηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας στην έναρξη.

Οι αυξημένες βρογχοδιασταλτικές δράσεις του Yanimo Respimat σε σύγκριση με το τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια και την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου των 52 εβδομάδων. Το Yanimo Respimat βελτίωσε επίσης τον πρωινό και βραδινό PEFR (ρυθμός μέγιστης εκπνευστικής ροής) σε σύγκριση με το τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια και την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια όπως μετρήθηκε από τα ημερήσια αρχεία των ασθενών.

Στην 6 εβδομάδων δοκιμή, το Yanimo Respimat έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη απόκριση του FEV₁ σε σύγκριση με το τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια, την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια και το εικονικό φάρμακο (p<0,0001) κατά τη διάρκεια του συνεχούς 24ωρου διαστήματος μεταξύ της λήψης της κάθε δόσης (Πίνακας 2).

Πίνακας 2 Μέσες τιμές διαφορών στο FEV₁ (L) μετά από 3 ώρες, 12 ώρες και 24 ώρες και διαφορά στην κατώτερη τιμή FEV₁ (L) για το Yanimo Respimat σε σύγκριση με το τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια, την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια και το εικονικό φάρμακο μετά από 6 εβδομάδες (Δοκιμή 3)

	n	Μέση τιμή 3 ωρών	n	Μέση τιμή 12 ωρών	Μέση τιμή 24 ωρών ¹	Κατώτερη τιμή
Yanimo Respimat έναντι	138		138			
Τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Εικονικό φάρμακο	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

τιμή αναφοράς πριν την αγωγή FEV₁ = 1,30 L

¹ κύριο τελικό σημείο

p< 0,0001 για όλες τις συγκρίσεις

n= αριθμός ασθενών

Αύσπνοια

Μετά από 24 εβδομάδες (Δοκιμές 1 και 2), ο μέσος όρος της συγκεντρωτικής βαθμολογίας του δείκτη TDI (Transition Dyspnea Index) ήταν 1,98 μονάδες για το Yanimo Respimat, με σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με το τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή διαφοράς 0,36, p=0,008) και την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή διαφοράς 0,42, p=0,002).

Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με το Yanimo Respimat είχαν κλινικά σημαντική βελτίωση στην συγκεντρωτική βαθμολογία του TDI (MCID, καθορισμένο ως τιμή τουλάχιστον 1 μονάδας) σε σύγκριση με το τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια (54,9% έναντι 50,6%, p=0,0546) και την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια (54,9% έναντι 48,2%, p=0,0026).

Χρήση Αγωγής Διάσωσης

Ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Yanimo Respimat χρησιμοποίησαν λιγότερη σαλβουταμόλη ως θεραπεία διάσωσης, κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά τη διάρκεια της νύχτας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια και ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή χρήσης αγωγής διάσωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας για το Yanimo Respimat 0,76 περιπτώσεις την ημέρα σε σύγκριση με 0,97 περιπτώσεις την ημέρα για το τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια και 0,87 περιπτώσεις την ημέρα για την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια, p<0,0001, μέση τιμή χρήσης αγωγής διάσωσης κατά τη διάρκεια της νύχτας για το Yanimo Respimat 1,24 περιπτώσεις την ημέρα σε σύγκριση με 1,69 περιπτώσεις την ημέρα για το τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια και 1,52 περιπτώσεις την ημέρα για την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια, p<0,0001, Δοκιμές 1 και 2).

Παγκόσμια Βαθμολογία Ασθενή

Ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Yanimio Respimat εμφάνισαν σημαντικότερη βελτίωση στην αναπνευστική τους κατάσταση σε σύγκριση με το τιotropίο 5 μικρογραμμάρια και την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια, όπως μετρήθηκε με την κλίμακα της Παγκόσμιας Βαθμολογίας Ασθενή (PGR) (Δοκιμές 1 και 2).

Παροξύνσεις

Το τιotropίο 5 μικρογραμμάρια έχει προηγουμένως δείξει στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου παροξύνσης της ΧΑΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ είχαν συμπεριληφθεί ως ένα επιπρόσθετο τελικό σημείο στις πιλοτικές δοκιμές των 52 εβδομάδων (Δοκιμές 1 και 2). Στο συνδυασμένο σύνολο δεδομένων, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον μία μέτρια/ σοβαρή παροξύνση της ΧΑΠ ήταν 27,7% για το Yanimio Respimat και 28,8% για το τιotropίο 5 μικρογραμμάρια ($p=0,39$). Αυτές οι μελέτες δεν είχαν σχεδιαστεί ειδικά για να αξιολογηθεί η επίδραση των θεραπειών επί παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, παράλληλων ομάδων κλινική δοκιμή διάρκειας ενός έτους (Δοκιμή 9), συγκρίθηκε το Yanimio Respimat με το τιotropίο 5 μικρογραμμάρια, στις παροξύνσεις της ΧΑΠ. Ως παράλληλη χρήση θεραπευτικής αγωγής, επιτράπηκαν όλες οι φαρμακευτικές αγωγές για το αναπνευστικό, εκτός από τα αντιχολινεργικά, τους μακράς δράσης βήτα-αγωνιστές και τους συνδυασμούς αυτών, δηλαδή τους ταχέως δρώντες βήτα-αγωνιστές, τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και τις ξανθίνες. Κύριο τελικό σημείο της μελέτης, ήταν το ετήσιο ποσοστό μετρίων προς σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ (3.939 ασθενείς έλαβαν Yanimio Respimat και 3.941 ασθενείς έλαβαν τιotropίο 5 μικρογραμμάρια).

Στην πλειονότητα τους οι ασθενείς ήταν άνδρες (71,4%) και Καυκάσιοι (79,3%). Μέση ηλικία ήταν τα 66,4 έτη, ο μέσος FEV1 μετά από βρογχοδιαστολή ήταν 1,187 L (SD 0.381) ενώ το 29,4% των ασθενών είχαν ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιαγγειακής νόσου.

Ως μέτριες προς σοβαρές παροξύνσεις της ΧΑΠ ορίστηκε η συνύπαρξη συμβάντων/συμπτωμάτων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (αύξηση ή έναρξη), σχετιζόμενα με την υποκείμενη ΧΑΠ, με διάρκεια τρεις ή και περισσότερες μέρες, που απαιτούσε την συνταγογράφηση αντιβιοτικών και/ή συστηματικώς χορηγούμενων στεροειδών και/ή νοσηλεία.

Η θεραπευτική αγωγή με τη χρήση του Yanimio Respimat είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 7% του ετήσιου ποσοστού μετρίων προς σοβαρών παροξύνσεων της ΧΑΠ σε σύγκριση με το τιotropίο 5 μικρογραμμάρια (αναλογία ποσοστού (RR) 0,93 , 99% Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI), 0,85-1,02, $p=0,0498$). Το προκαθορισμένο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της μελέτης, $p<0,01$ δεν επετεύχθη.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Η χρήση του Yanimio Respimat κατέδειξε βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, σύμφωνα με τη μείωση της συνολικής τιμής του ερωτηματολογίου SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire). Μετά από 24 εβδομάδες λήψης του Yanimio Respimat (Δοκιμές 1 και 2), υπήρχε μία στατιστικώς σημαντική βελτίωση στη μέση συνολική τιμή SGRQ, σε σύγκριση με το τιotropίο 5 μικρογραμμάρια και την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια (Πίνακας 3). Οι βελτιώσεις ήταν εμφανείς σε όλα τα πεδία του SGRQ. Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν Yanimio Respimat εμφάνισαν κλινικά σημαντική βελτίωση στη συνολική τιμή SGRQ (MCID, οριζόμενη ως μείωση τουλάχιστον 4 μονάδων από την αρχική τιμή) σε σύγκριση με το τιotropίο 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 48,7%, $p=0,0001$) και την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 44,8%, $p<0,0001$).

Πίνακας 3: Συνολική τιμή SGRQ μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας (Δοκιμές 1 και 2)

		n	Μέση τιμή θεραπείας (μεταβολή από την αρχική τιμή)	Διαφορά με το Yanimo Respirat Μέση τιμή (τιμή p)
Συνολική τιμή	Αρχική τιμή		43,5	
	Yanimo Respirat	979	36,7 (-6,8)	
	Τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)
	Ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0,002)

n= αριθμός ασθενών

Σε δύο επιπρόσθετες κλινικές δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (Δοκιμές 7 και 8), η συνολική τιμή SGRQ στις 12 εβδομάδες περιλαμβανόταν επίσης ως κύριο τελικό σημείο, ως μέτρο της ποιότητας ζωής σχετιζόμενης με την υγεία.

Στις δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων, το Yanimo Respirat επέδειξε βελτίωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά την εβδομάδα 12 στη μέση συνολική τιμή SGRQ (κύριο τελικό σημείο) κατά -4,9 (95% CI: -6,9 , - 2,9, $p < 0,0001$) και -4,6 (95% CI: -6,5, -2,6, $p < 0,0001$). Σε μία συγκεντρωτική υποστηρικτική ανάλυση των δοκιμών διάρκειας 12 εβδομάδων, η αναλογία των ασθενών με κλινικά σημαντικά μείωση στη συνολική τιμή SGRQ (οριζόμενη ως μείωση τουλάχιστον 4 μονάδων από την αρχική τιμή) κατά την εβδομάδα 12 ήταν μεγαλύτερη για το Yanimo Respirat (52% [206/393]) σε σύγκριση με το τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια (41% [159/384], λόγος πιθανοτήτων: 1,56 (95% CI: 1,17 , 2,07), $p = 0,0022$) και το εικονικό φάρμακο (32% [118/370], λόγος πιθανοτήτων: 2,35 (95% CI: 1,75 , 3,16) , $p < 0,0001$).

Εισπνευστική χωρητικότητα, δυσφορία στην αναπνοή και αντοχή στην άσκηση

Η επίδραση του Yanimo Respirat στην εισπνευστική χωρητικότητα, τη δυσφορία στην αναπνοή και την λόγω συμπτωμάτων περιορισμένη αντοχή στην άσκηση διερευνήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές δοκιμές σε ασθενείς με ΧΑΠ:

- (i) δύο πανομοιότυπες, 6 εβδομάδων με διασταυρούμενη λήψη δοκιμές που συνέκριναν το Yanimo Respirat με το τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια, την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια και το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια ποδηλασίας με σταθερό ρυθμό (450 έλαβαν Yanimo Respirat) [Δοκιμές 4 και 5]
- (ii) μία 12 εβδομάδων παράλληλων ομάδων δοκιμή που συνέκρινε το Yanimo Respirat με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια ποδηλασίας με σταθερό ρυθμό (139 έλαβαν Yanimo Respirat) και βαδίσματος σταθερής ταχύτητας (υπο-ομάδα ασθενών) [Δοκιμή 6]

Το Yanimo Respirat βελτίωσε σημαντικά την εισπνευστική χωρητικότητα κατά την ανάπαυση, δύο ώρες μετά τη δόση, σε σύγκριση με το τιοτρόπιο 5 μικρογραμμάρια (0,114 L, $p < 0,0001$, Δοκιμή 4, 0,088 L, $p = 0,0005$, Δοκιμή 5), την ολοδατερόλη 5 μικρογραμμάρια (0,119 L, $p < 0,0001$, Δοκιμή 4, 0,080 L, $p = 0,0015$, Δοκιμή 5) και το εικονικό φάρμακο (0,244 L, $p < 0,0001$, Δοκιμή 4, 0,265 L, $p < 0,0001$, Δοκιμή 5) μετά από 6 εβδομάδες.

Στις δοκιμές 4 και 5, το Yanimo Respirat βελτίωσε σημαντικά το χρόνο αντοχής κατά τη διάρκεια ποδηλασίας με σταθερό ρυθμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 6 εβδομάδες (Δοκιμή 4: γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου αντοχής 454 s για το Yanimo Respirat σε σύγκριση με 375 δευτερόλεπτα για το εικονικό φάρμακο (βελτίωση 20,9%, $p < 0,0001$), Δοκιμή 5: γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου αντοχής 466 δευτερόλεπτα για το Yanimo Respirat σε σύγκριση με 411 δευτερόλεπτα για το εικονικό φάρμακο (βελτίωση 13,4%, $p < 0,0001$).

Στη Δοκιμή 6, το Yanimo Respirat βελτίωσε σημαντικά το χρόνο αντοχής κατά τη διάρκεια ποδηλασίας με σταθερό ρυθμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 12 εβδομάδες

(γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου αντοχής 528 δευτερόλεπτα για το Yanimo Respiamat σε σύγκριση με 464 δευτερόλεπτα για το εικονικό φάρμακο (βελτίωση 13,8%, $p=0,021$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Yanimo Respiamat σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) σύμφωνα με την απόφαση για τις απαλλαγές κατηγοριών φαρμάκων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

α. Γενική Εισαγωγή

Όταν το τιοτρόπιο και η ολοδατερόλη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό μέσω της αναπνευστικής οδού, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για το κάθε δραστικό συστατικό ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν όταν κάθε δραστική ουσία χορηγήθηκε ξεχωριστά.

Το τιοτρόπιο και η ολοδατερόλη παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινητική εντός του θεραπευτικού εύρους. Σε επαναλαμβανόμενη άπαξ ημερησίως χορήγηση με εισπνοή, σταθεροποιημένη κατάσταση του τιοτρόπιου επιτυγχάνεται έως την 7^η ημέρα. Η σταθεροποιημένη κατάσταση της ολοδατερόλης επιτυγχάνεται μετά από 8 ημέρες με άπαξ ημερησίως εισπνοή, και η συσσώρευση είναι έως 1,8 φορές σε σύγκριση με μία μόνο δόση.

β. Γενικά Χαρακτηριστικά της Δραστικής Ουσίας μετά από Χορήγηση του Φαρμακευτικού Προϊόντος

Απορρόφηση

Τιοτρόπιο: Στοιχεία απέκκρισης δια των ούρων από νέους υγιείς εθελοντές υποδηλώνουν ότι περίπου το 33% της εισπνεόμενης δόσης μέσω της εισπνευστικής συσκευής RESPIMAT φτάνει στην συστηματική κυκλοφορία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από ένα από του στόματος χορηγούμενο διάλυμα βρέθηκε να είναι 2-3%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος του τιοτρόπιου παρατηρήθηκαν 5-7 λεπτά μετά την εισπνοή μέσω RESPIMAT.

Ολοδατερόλη: Σε υγιείς εθελοντές η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ολοδατερόλης μετά την εισπνοή εκτιμήθηκε να είναι περίπου 30%, ενώ η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν λιγότερο από 1% όταν χορηγήθηκε ως πόσιμο διάλυμα. Γενικά οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της ολοδατερόλης επιτυγχάνονται μεταξύ 10 και 20 λεπτών ύστερα από την εισπνοή του φαρμάκου μέσω RESPIMAT.

Κατανομή

Το τιοτρόπιο συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 72% και εμφανίζει όγκο κατανομής ίσο με 32 L/kg. Μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι το τιοτρόπιο δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε οποιοδήποτε σημαντικό βαθμό.

Η ολοδατερόλη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 60% περίπου και εμφανίζει όγκο κατανομής ίσο με 1.110 L. Η ολοδατερόλη είναι υπόστρωμα για τους P-gr, OAT1, OAT3 και OCT1 μεταφορείς. Η ολοδατερόλη δεν είναι υπόστρωμα για τους παρακάτω μεταφορείς: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 και OCT3.

Βιομετασχηματισμός

Τιοτρόπιο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απέκκριση του φαρμάκου δια των ούρων κατά 74% ως αμετάβλητο μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τιοτρόπιου δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylscopine και dithienylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδεδεμένα σε 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) 2D6 και 3A4 οξείδωση και διαδοχική σύζευξη με

γλουταθειόνη προς μία ποικιλία μεταβολιτών της Φάσης II.

Η ολοδατερόλη μεταβολίζεται ουσιαστικά μέσω άμεσης γλυκουρονιδίωσης και μέσω Ο-απομεθυλίωσης στο μέθοξυ τμήμα του μορίου ακολουθούμενη από σύζευξη. Από τους έξι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν, μόνο το ασύζευκτο προϊόν της απομεθυλίωσης συνδέεται με τους β₂-υποδοχείς. Αυτός ο μεταβολίτης ωστόσο δεν είναι ανιχνεύσιμος στο πλάσμα μετά από χρόνια εισπνοή της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης ή δόσεων υψηλότερων έως 4 φορές. Τα ισοένζυμα CYP2C9 και CYP2C8 του κυτοχρώματος P450, με αμελητέα συνδρομή του CYP3A4, εμπλέκονται στην Ο-απομεθυλίωση της ολοδατερόλης, ενώ οι ισομορφές της διφωσφορικής ουριδίνης γλυκοζύλο τρανσφεράσης UGT2B7, UGT1A1, 1A7 και 1A9 φάνηκε να εμπλέκονται στη σύνθεση των γλυκουρονιδίων της ολοδατερόλης.

Αποβολή

Τιοτρόπιο: Η ολική κάθαρση σε υγιείς εθελοντές είναι 880 mL/min. Το χορηγούμενο ενδοφλεβίως τιοτρόπιο αποβάλλεται κατά κύριο λόγο αμετάβλητο στα ούρα (74%). Μετά από εισπνοή από ασθενείς με ΧΑΠ στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η δια των ούρων αποβολή είναι 18,6% 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 τιοτρόπιου υπερβαίνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, υποδεικνύοντας ενεργητική απέκκριση στα ούρα. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής του τιοτρόπιου μετά την εισπνοή από ασθενείς με ΧΑΠ κυμαίνεται μεταξύ 27 και 45 ωρών.

Ολοδατερόλη: Η συνολική κάθαρση της ολοδατερόλης σε υγιείς εθελοντές είναι 872 mL/min και η νεφρική κάθαρση είναι 173 mL/min. Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση επισημασμένης με [¹⁴C] ολοδατερόλης, το 38% της ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και το 53% στα κόπρανα. Η ποσότητα της αμετάβλητης ολοδατερόλης που ανακτήθηκε στα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 19%. Έπειτα από του στόματος χορήγηση, μόνο το 9% της ραδιενέργειας (0,7% αμετάβλητη ολοδατερόλη) ανακτήθηκε στα ούρα, ενώ το μεγαλύτερο μέρος ανακτήθηκε στα κόπρανα (84%). Περισσότερο από 90% της δόσης εκκρίθηκε μέσα σε 6 και 5 ημέρες έπειτα από την ενδοφλέβια και την από του στόματος χορήγηση, αντίστοιχα. Έπειτα από εισπνοή, η έκκριση της αμετάβλητης ολοδατερόλης στα ούρα μέσα στο διάστημα μεταξύ της λήψης της κάθε δόσης σε υγιείς εθελοντές σε σταθεροποιημένη κατάσταση αναλογούσε στο 5-7% της δόσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολοδατερόλης μετά την εισπνοή μειώνονται κατά πολυφασικό τρόπο με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 45 ωρών.

γ. Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς

Τιοτρόπιο: Όπως αναμένεται για όλα τα αποβαλλόμενα κατά κύριο λόγο από τους νεφρούς φάρμακα, η προχωρημένη ηλικία σχετίστηκε με μείωση της νεφρικής κάθαρσης του τιοτρόπιου από 347 mL/min σε ασθενείς με ΧΑΠ <65 ετών σε 275 mL/min σε ασθενείς με ΧΑΠ ≥65 ετών. Αυτό δεν οδήγησε σε μία αντίστοιχη αύξηση των τιμών της AUC_{0-6,ss} ή της C_{max,ss}.

Ολοδατερόλη: Μια φαρμακοκινητική μετα-ανάλυση με τη χρήση δεδομένων από 2 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που συμπεριελάμβαναν 405 ασθενείς με ΧΑΠ και 296 ασθενείς με άσθμα έδειξε ότι δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης με βάση την επίδραση της ηλικίας, του γένους και του σωματικού βάρους στη συστηματική έκθεση στην ολοδατερόλη.

Φυλή

Ολοδατερόλη: Η σύγκριση των φαρμακοκινητικών δεδομένων εντός και σε όλη την έκταση των μελετών με ολοδατερόλη αποκάλυψε τάση για υψηλότερη συστηματική έκθεση σε Γιαπωνέζους και άλλους Ασιάτες από ότι σε Καυκάσιους.

Δεν εντοπίστηκαν θέματα ασφάλειας σε κλινικές μελέτες με ολοδατερόλη με Καυκάσιους και Ασιάτες διάρκειας έως ενός χρόνου με λήψη ολοδατερόλης μέσω RespiMat σε δόσεις έως διπλάσιες της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης.

Νεφρική Ανεπάρκεια

Τιοτρόπιο: Μετά από εφάπαξ ημερήσια εισπνεόμενη χορήγηση του τιοτρόπιου σε ασθενείς με ΧΑΠ

σε σταθεροποιημένη κατάσταση με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{CR} 50-80 mL/min) οδήγησε σε ελαφρώς υψηλότερη $AUC_{0-6,ss}$ (μεταξύ 1,8 και 30% ψηλότερη) και παρόμοια $C_{max,ss}$ σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CL_{CR} > 80$ mL/min). Σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{CR} < 50$ mL/min) ενδοφλέβια χορήγηση του τιοτρόπιου οδήγησε σε διπλάσια υψηλότερη συνολική έκθεση (82% υψηλότερη AUC_{0-4h} και 52% υψηλότερη C_{max}) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η οποία επιβεβαιώθηκε από παρατηρήσεις μετά από εισπνοή ξηράς κόνεως.

Ολοδατερόλη: Δεν υπήρχαν κλινικά σχετικές αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική ανεπάρκεια

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

Ολοδατερόλη: Δεν υπάρχουν στοιχεία για διαφορές στην αποβολή της ολοδατερόλης, ούτε η σύνδεση με τις πρωτεΐνες διαφέρει, μεταξύ ατόμων με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και του υγιούς πληθυσμού ελέγχου. Δε διεξήχθη μελέτη σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τιοτρόπιο + Ολοδατερόλη

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες με τον συνδυασμό τιοτρόπιο/ολοδατερόλη παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Τιοτρόπιο

Μελέτες του δυναμικού γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

Επιβλαβείς επιδράσεις, όσον αφορά στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου/ κνήματος, στον τοκετό ή στην ανάπτυξη μετά τον τοκετό θα μπορούσαν μόνο να καταδειχθούν σε επίπεδα δόσεων τοξικά για τη μητέρα. Το βρωμιούχο τιοτρόπιο δεν υπήρξε τερατογόνο σε επίμυες 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.

Ολοδατερόλη

Μελέτες του δυναμικού γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

Αυξημένη συχνότητα μεσοωθητικού λειομώματος παρατηρήθηκε σε αρουραίους και λειομώματος μήτρας και λειομυοσάρκωματος στους επίμυες. Αυτό θεωρείται μια επίδραση της κατηγορίας των φαρμάκων η οποία παρατηρείται σε τροφικά μετά από μακροχρόνια έκθεση σε υψηλές δόσεις των β_2 -αγωνιστών. Έως τώρα, οι β_2 -αγωνιστές δεν έχουν συσχετισθεί με καρκίνο σε ανθρώπους.

Στους επίμυες, δεν εμφανίσθηκαν τερατογόνες δράσεις μετά από εισπνοή δόσεων 1.054 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα (>2.600 φορές από την ανθρώπινη έκθεση ($AUC_{(0-24h)}$) στη δόση των 5 mcg). Σε εγκυμονούντες λευκούς κόνικλους Νέας Ζηλανδίας (NZW) η χορηγούμενη εισπνεόμενη δόση 2.489 μικρογραμμάρια/ kg/ ημέρα (περίπου 7.130 φορές η ανθρώπινη έκθεση στα 5 μικρογραμμάρια βασισμένη στην $AUC_{(0-24h)}$) ολοδατερόλης επέδειξε εμβρυϊκή τοξικότητα που χαρακτηριστικά προέρχεται από διέγερση του β -αδρενεργικού υποδοχέα. Αυτά συμπεριελάμβαναν ανομοιόμορφη οστεοποίηση, κοντά/ κυρτά οστά, μερικώς ανοιχτό οφθαλμό, λυκόστομα, καρδιαγγειακές ανωμαλίες. Δεν εμφανίσθηκαν σημαντικές επιδράσεις σε εισπνεόμενη δόση των 974 μικρογραμμάρων/kg/ημέρα (περίπου 1.353 φορές η δόση 5 μικρογραμμάρων βασισμένη στην $AUC_{(0-24h)}$).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο βενζαλκόνιο
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Ύδωρ κεκαθαρμένο
1M Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια
Διάρκεια ζωής φυσιγγίου κατά τη χρήση: 3 μήνες

Διάρκεια ζωής εισπνευστικής συσκευής κατά τη χρήση: 1 έτος

Συνιστώμενη χρήση: 6 φυσίγγια ανά εισπνευστική συσκευή

Σημείωση: Η λειτουργικότητα της επαναχρησιμοποιούμενης εισπνευστικής συσκευής RESPIMAT έχει καταδειχθεί σε ελέγχους για 540 χρήσεις (οι οποίες αντιστοιχούν σε 9 φυσίγγια).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Είδος και υλικό του περιέκτη που έρχεται σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν:

Το διάλυμα τοποθετείται σε ένα φυσίγγιο πολυαιθυλενίου/πολυπροπυλενίου με πώμα από πολυπροπυλένιο με ενσωματωμένο δακτύλιο σφράγισης από σιλικόνη. Το φυσίγγιο εσωκλείεται σε έναν κύλινδρο από αλουμίνιο.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 4 ml εισπνεόμενο διάλυμα.

Μεγάλη συσκευασία και παρεχόμενες συσκευές:

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

Τριπλή συσκευασία: 1 επαναχρησιμοποιούμενη εισπνευστική συσκευή Respimat και 3 φυσίγγια, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις) το καθένα.

Μονή συσκευασία επαναπλήρωσης: 1 φυσίγγιο για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Τριπλή συσκευασία επαναπλήρωσης: 3 φυσίγγια για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις) το καθένα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απορρίψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία
Τηλ.: 0030 210 89 06 300
Φαξ: 0030 210 89 83 207
E-mail: info.gr@boehringer-ingelheim.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:
Κύπρος:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης
Ελλάδα: 7-6-2016
Κύπρος: 24-10-2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης
Ελλάδα:
Κύπρος:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ