

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

Версия: февруари 2017 г.

Документ №		Документът е създаден на
38515		12-07-2017
Приложение 1		

20150258

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Янимо Респимат 2,5 микрограма/2,5 микрограма разтвор за инхалация
Yanimo Respimat 2.5 microgram/2.5 microgram, inhalation solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Доставената доза е 2,5 микрограма тиотропиум (tiotropium) (като bromide monohydrate) и 2,5 микрограма олодатерол (olodaterol) (като hydrochloride) на впръскване.

Доставена доза е дозата, достигаща до пациента след преминаване през накрайника за уста.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инхалация

Бистър, безцветен, разтвор за инхалация

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Янимо Респимат е показан за поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лекарственият продукт е предназначен само за инхалаторно приложение. Пълнителят може да бъде поставян и използван само с инхалаторно устройство Респимат.

Две впръсквания от инхалаторното устройство Респимат съдържат една лекарствена доза.

Възрастни

Препоръчителната доза е 5 микрограма тиотропиум и 5 микрограма олодатерол, прилагана като две впръсквания с инхалаторното устройство Респимат, веднъж дневно, по едно и също време от деня.

Препоръчителната доза не трябва да бъде надвишавана.

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст могат да използват Янимо Респимат в препоръчителната доза.

Чернодробно и бъбречно увреждане



Янимо Респимат съдържа тиотропиум, който предимно се екскретира през бъбреците и олодатерол, който предимно се метаболизира в черния дроб.

Чернодробно увреждане

Пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане могат да използват Янимо Респимат в препоръчителната доза.

Липсват данни за употреба на олодатерол при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Пациенти с бъбречно увреждане могат да използват Янимо Респимат в препоръчителната доза. За пациенти с умерено до тежко увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min) вижте точки 4.4 и 5.2.

Янимо Респимат съдържа олодатерол. Данните за употреба на олодатерол при пациенти с тежко бъбречно увреждане са ограничени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Янимо Респимат в педиатричната популация (под 18 години).

Начин на приложение

За да се осигури правилното приложение на лекарствения продукт, на пациента трябва да бъде показано от лекар или друг медицински специалист как да използва инхалатора.

Указания за употреба

Въведение

Янимо Респимат (тиотропиум и олодатерол). Прочетете тези Указания за Употреба преди да започнете да използвате Янимо Респимат.

Необходимо е да използвате този инхалатор САМО ВЕДЪЙ ДНЕВНО. При всяко използване се прилагат ДВЕ ВПРЪСКВАНИЯ.



- Ако инхалаторът Янимо Респимат не е бил използван повече от 7 дни, пръснете веднъж към земята.
- Ако инхалаторът Янимо Респимат не е бил използван повече от 21 дни, повторете стъпки 4 до 6 от „Подготовка на инхалатора Янимо Респимат за първоначална употреба“ до появата на аерозолна мъгla. След това повторете стъпки 4 до 6 още три пъти.
- Не докосвайте пробиващият елемент, намиращ се в прозрачната основата.

Как да се грижите за Вашия Янимо Респимат

Почиствайте мундшрука, включително металната част в него, с навлажнен мек плат или само с кърпа поне веднъж седмично.

Слабо обезцветяване на накрайника за уста не се отразява на работата с Вашия инхалатор Спиолто Респимат.

Ако е необходимо, почистете Вашия инхалатор Янимо Респимат от външната част с навлажнен мек плат

Кога трябва да вземете нов инхалатор Янимо Респимат



Вашият инхалатор Янимо Респимат съдържа 60 впръсквания (30 лекарствени дози), ако се използва съгласно показанията (две впръсквания/веднъж деневно).

- Индикаторът на дозата показва приблизително останалото количество лекарствен продукт.
- Когато стрелката на индикатора навлезе в червената зона на скáлата, е необходимо да отидете за нова рецепта; останалият лекарствен продукт е достатъчен приблизително за 7 дни (14 впръсквания).
- Когато индикаторът на дозата достигне края на червената зона на скáлата, Вашият Янимо Респимат се заключва автоматично – не могат да бъдат освободени повече дози. При това положение, прозрачната основа не може да бъде завъртяна повече.
- Янимо Респимат трябва да бъде изхвърлен три месеца след като е бил подгответ за първоначалната употреба, дори и ако не е използвано цялото количество, или ако не е използван изобщо.



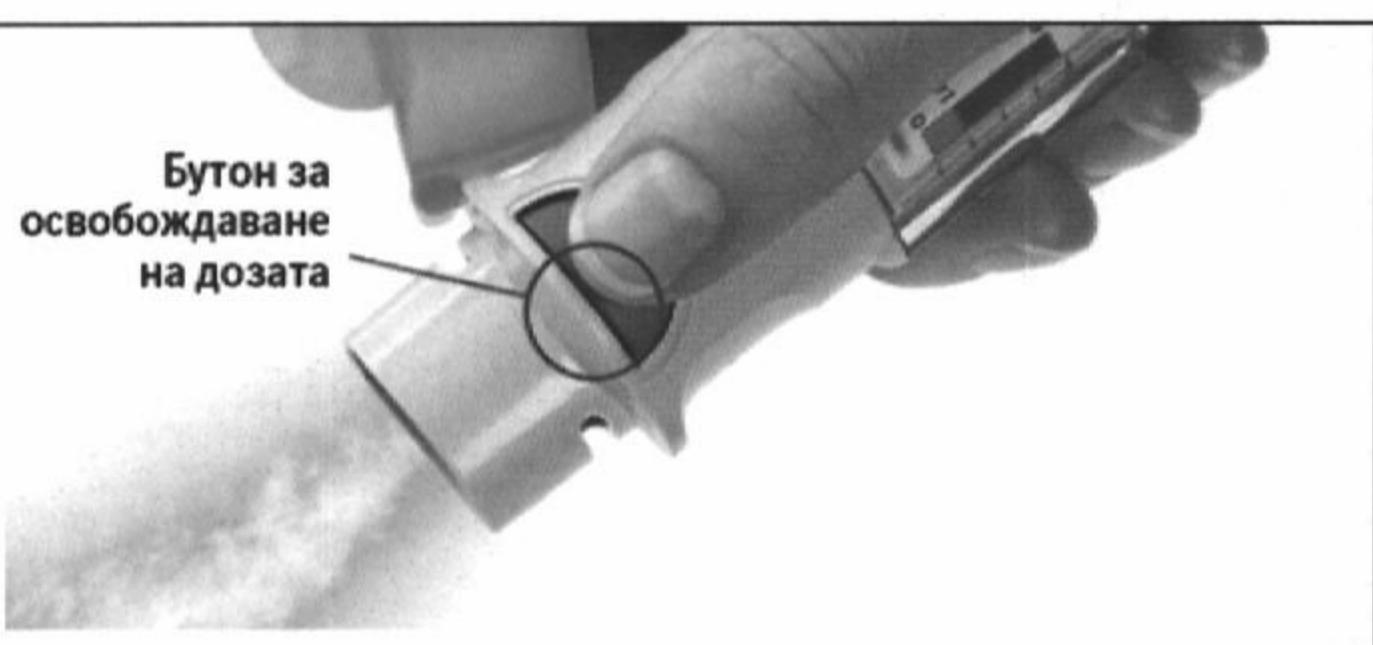
Подготовка за първоначална употреба

<p>1. Отстранете прозрачната основа</p> <ul style="list-style-type: none"> • Капачката трябва да е затворена. • Натиснете обезопасяващия элемент и едновременно с това, издърпайте прозрачната основа с другата си ръка. 	
<p>2. Поставете пълнителя</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поставете тесния край на пълнителя в инхалатора. • Поставете инхалатора върху твърда повърхност и го притиснете здраво, докато чуете щракване. • Не отстранявайте пълнителя, след като веднъж вече сте го поставили в инхалатора 	
<p>3. Върнете прозрачната основа</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поставете прозрачната основа обратно на мястото ѝ, и натиснете, докато щакне. • Не отстранявайте отново прозрачната основа. 	
<p>4. Завъртете</p> <ul style="list-style-type: none"> • Капачката трябва да е затворена. Завъртете прозрачната основа по посока на стрелките върху етикета, докато чуете щакване (половин оборот). 	
<p>5. Отворете</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отворете напълно капачката 	



6. Натиснете

- Насочете инхалатора надолу
- Натиснете бутона за освобождаване на дозата.
- Затворете капачката.
- Повторете стъпки 4-6 до поява на аерозолна мъгла.
- **След появата на аерозолна мъгла,** повторете стъпки 4-6 още три пъти.
Сега Вашият инхалатор е готов за употреба. Тези стъпки няма да се отразят на броя на наличните лекарствени дози. Подготвен по този начин, Вашият инхалатор е в състояние да достави 60 впръсквания (30 дози).



Ежедневна употреба

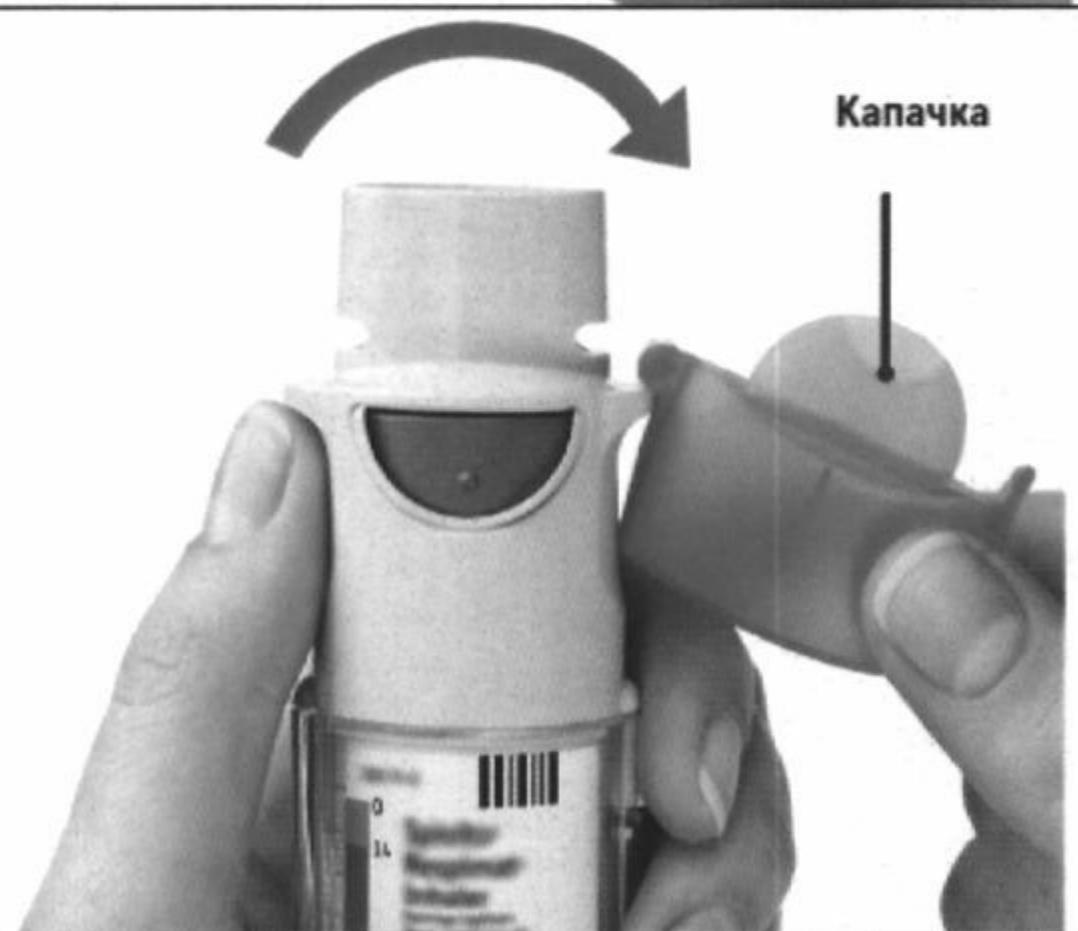
ЗАВЪРТЕТЕ

- Капачката трябва да е затворена.
- **ЗАВЪРТЕТЕ** прозрачната основа по посока на стрелките върху етикета, докато чуете щракване (половин оборот).



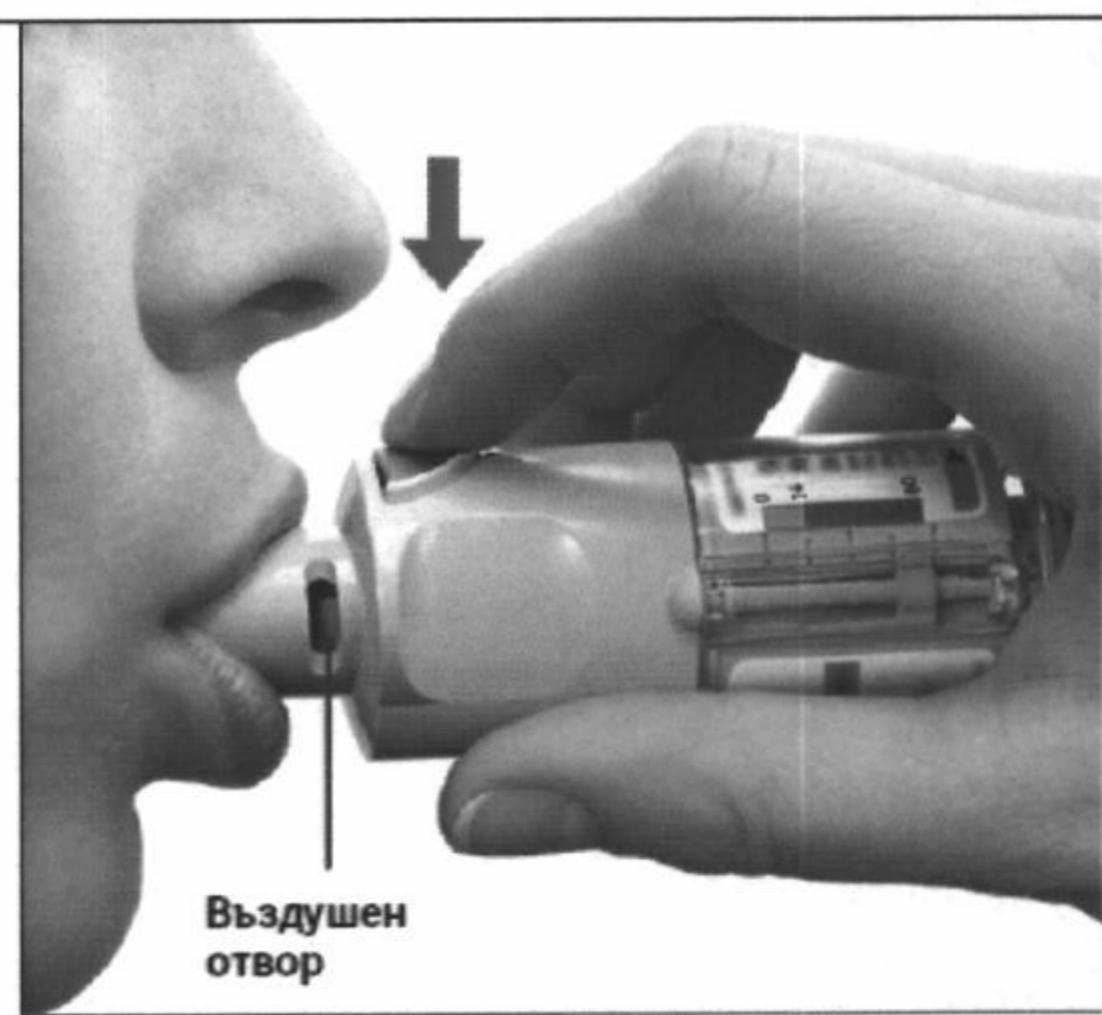
ОТВОРЕТЕ

- **ОТВОРЕТЕ** напълно капачката



НАТИСНЕТЕ

- Издишайте бавно и дълбоко.
- Поставете устните си пътно около мундшука, без да закривате отворите за въздух. Насочете Вашият инхалатор към гърлото си.
- Докато вдишвате бавно и дълбоко през устата, **НАТИСНЕТЕ** бутона за освобождаване на дозата и продължете да вдишвате бавно, толкова дълго, доколкото е възможно.
- Задръжте дишането за 10 секунди или докато можете.
- Повторете стъпки „**ЗАВЪРТЕТЕ**“, „**ОТВОРЕТЕ**“ и „**НАТИСНЕТЕ**“, за да приемете пълната доза, осигурена от 2 впръсквания.
- Затворете капачката на инхалатора до следващата му употреба.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към тиотропиум, олодатерол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за свръхчувствителност към атропин или неговите производни, например ипратропиум или окстропиум.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Астма

Янимо Респимат не трябва да бъде използван при астма. Ефикасността и безопасността на Янимо Респимат при астма не са проучени.

Не е за спешна употреба

Янимо Респимат не е показан за лечение на остри пристъпи на бронхоспазъм, т.е. като спешна терапия.

Парадоксален бронхоспазъм

Както и други лекарствени продукти за инхалаторно приложение, Янимо Респимат може да доведе до парадоксален бронхоспазъм, който може да е животозастрашаващ. При настъпване на парадоксален бронхоспазъм, лечението със Янимо Респимат трябва да бъде спряно веднага и да се започне алтернативно лечение.

Антихолинергични ефекти, свързани с тиотропиум

Тесноъгълна глаукома, хиперплазия на простатната жлеза или обструкция на шийката на пикочния мехур

В съответствие с антихолинергичната активност на тиотропиум, Янимо Респимат трябва да се използва с повищено внимание при пациенти с тесноъгълна глаукома, хиперплазия на простатната жлеза или обструкция на шийката на пикочния мехур.



Симптоми на очите

Пациентите трябва да бъдат предупредени да избягват попадане на спрея в очите. Те трябва да бъдат предупредени, че това може да доведе до отлагане или влошаване на тесноъгълна глаукома, болка или дискомфорт в очите, временно замъгляване на зрението, кръгове или цветни петна, свързани със зачеряване на очите поради конюнктивална конгестия и корнеален оток. Пациентите трябва незабавно да прекратят употребата на Янимо Респимат и да се консултират със специалист, ако се прояви каквато и да е комбинация от тези очни симптоми.

Зъбни кариеси

Сухотата в устата, наблюдавана по време на антихолинергична терапия, може в дългосрочен план да е свързана със зъбни кариеси.

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като плазмените концентрации на тиотропиум се увеличават при намалена бъбречна функция при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min), Янимо Респимат може да се прилага само ако очакваната полза надвишава потенциалния риск. Няма дългосрочни данни за употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Сърдечно-съдови ефекти

Опитът със Янимо Респимат е ограничен при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт през предходната година, нестабилна или животозастрашаваща сърдечна аритмия, хоспитализация за сърдечна недостатъчност през последната година или с диагноза пароксизмална тахикардия (>100 удара в минута), тъй като тези пациенти са били изключени от клиничните проучвания. Янимо Респимат трябва да се използва с повищено внимание при тези пациенти.

Както и други бета₂-адренергични агонисти, при някои пациенти олодатерол може да доведе до клинично значим сърдечно-съдов ефект, изразяващ се в повишение на сърдечната честота, артериалното налягане и/или симптоми. В случай на поява на такива ефекти, може да е необходимо да се прекрати лечението. Допълнително, при лечение с бета-адренергични агонисти се съобщава за промени в електрокардиограмата (ЕКГ), като изглаждане на Т-вълната и депресия на ST сегмента, въпреки че клиничната значимост на тези наблюдения не е известна.

Дългодействащите бета₂-адренергични агонисти трябва да се прилагат с повищено внимание при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, особено исхемична болест на сърцето, тежка сърдечна декомпенсация, сърдечна аритмия, хипертрофна обструктивна кардиомиопатия, хипертония и аневризъм, при пациенти с конвулсии заболявания или тиреотоксикоза, при пациенти с известно или подозирano удължаване на QT интервала (напр. QT $> 0,44$ s) и при пациенти, които са необично чувствителни към симпатомиметични амини.

Хипокалиемия

При някои пациенти бета₂-адренергичните агонисти могат да доведат до значима хипокалиемия, потенциално водеща до нежелани сърдечно-съдови ефекти. Понижаването на серумния калий обикновено е преходно и не изисква прием на калиеви добавки. При пациенти с тежка ХОББ, хипокалиемията може да бъде утежнена от хипоксия и едновременно лечение (вж. точка 4.5), което може да повиши риска от сърдечни аритмии.

Хипергликемия

Инхибирането на високи дози бета₂-адренергични агонисти може да доведе до повишение на плазмените нива на глюкоза.

Аnestезия

Необходимо е повищено внимание в случай на планирана операция с анестезия с халогенирани въглеводороди, поради повищена податливост към нежелани сърдечни ефекти, дължаща се на бронходилататорни бета-агонисти.

Янимо Респимат не трябва да се използва едновременно с други лекарства, съдържащи дългодействащи бета₂-адренергични агонисти.
Пациенти, които редовно приемат инхалаторни, кратко-действащи бета₂-адренергични агонисти (напр. четири пъти дневно), трябва да бъдат инструктирани да ги използват само за облекчаване на остри респираторни симптоми.

Янимо Респимат не трябва да се използва повече от веднъж дневно.

Свръхчувствителност

Както и при всички лекарствени средства, след прилагане на Янимо Респимат могат да се появят реакции на свръхчувствителност от бърз тип.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че не са провеждани официални *in vivo* проучвания относно взаимодействията между Янимо Респимат и други лекарства, Янимо Респимат за инхалаторно приложение е приложен едновременно с други лекарствени продукти за ХОББ, включително кратко-действащи симпатикомиметични бронходилататори и инхалаторни кортикоステроиди, без клинични доказателства за лекарствени взаимодействия.

Антихолинергични средства

Не се препоръчва едновременното приложение на тиотропиум бромид, една от съставките на Янимо Респимат, с други антихолинергични лекарствени средства, тъй като до този момент лекарственото взаимодействие не е проучено.

Адренергични средства

Едновременното приложение на други адренергични средства (самостоятелно или като част от комбинирано лечение) може да доведе до усилване на нежеланите ефекти на Янимо Респимат.

Ксантинови производни, стероиди или диуретици

Едновременното лечение с ксантинови производни, стероиди или калий-изчерпващи диуретици могат да усилят хипокалиемичния ефект на адренергичните агонисти (вж. точка 4.4).

Бета-блокери

Бета-адренергичните блокери могат да отслабят или антагонизират ефекта на олодатерол. Може да се обсъди лечение с кардиоселективни бета-блокери, но въпреки това те трябва да се прилагат с повишено внимание.

МАО инхибитори и трициклични антидепресанти, лекарства, удължаващи QTc интервала

Инхибиторите на моноаминооксидазата, трицикличните антидепресанти или други лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала, могат да усилят действието на Янимо Респимат върху сърдечно-съдовата система.

Фармакокинетични лекарствени взаимодействия

При проучване на лекарственото взаимодействие с флуконазол, използван като модел за инхибитор на CYP2C9, не е установен значим ефект върху системната експозиция на олодатерол.

Едновременното приложение на кетоконазол, като мощен инхибитор на Р-гликопротеин и CYP3A4, повишава системната експозиция на олодатерол с приблизително 70%. Не е необходимо коригиране на дозата на Янимо Респимат.

Изследванията *in vitro* са показвали, че олодатерол в плазмени концентрации, достигани в клиничната практика, не инхибира СYP ензимите или лекарствените транспортери.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Тиотропиум

Има много ограничени данни за употребата на тиотропиум при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или косвени негативни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност при дози от клинично значение (вж. точка 5.3).

Олодатерол

Няма клинични данни за експозиция на олодатерол при бременни жени. Предклиничните данни за олодатерол показват ефекти, типични за бета-адренергичните агонисти при многократно приложение на високи терапевтични дози (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, за предпочтение е да се избягва употребата на Янимо Респимат по време на бременност.

Както и други бета₂-адренергични агонисти, олодатерол, компонента на Янимо Респимат, може да потисне родовата дейност поради релаксация ефект на гладката мускулатура на матката.

Кърмене

Няма клинични данни за експозиция на кърмещи жени на тиотропиум и/или олодатерол.

При проучвания с животни на тиотропиум и олодатерол, в кърмата на кърмещи пълхове се откриват активните вещества и/или техните метаболити, но не е известно дали тиотропиум и/или олодатерол преминава в кърмата при хора.

Когато се взима решение за продължаване/прекратяване на кърменето или продължаване/прекратяване на лечението със Янимо Респимат, трябва да се вземе под внимание очакваната за детето полза от кърменето и очакваната за майката полза от лечението със Янимо Респимат.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно ефекта на фертилитета на тиотропиум, олодатерол или на тяхната комбинация. Проведените предклинични изпитвания с отделните вещества тиотропиум и олодатерол не показват нежелан ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупредени, че при употребата на Янимо Респимат са съобщавани замайване и замъглено виждане. Затова се препоръчва повишено внимание при шофиране или работата с машини. Ако пациентите получат такива симптоми, те трябва да избягват потенциално опасни действия, като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

a. Обобщение на профила за безопасност

Много от изброените нежелани лекарствени реакции могат да се свържат с антихолинергичните свойства на тиотропиум бромид или на бета₂-адренергичните свойства на олодатерол, компонентите на Янимо Респимат.

б. Обобщение на нежеланите реакции в таблична форма

Честотата, определена за нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, се базира на необработени данни за честотата на възникване на нежелани лекарствени реакции (т.е. реакции, които се отдават на Янимо Респимат), наблюдавани в групата, лекувана с тиотропиум 5 микрограма/олодатерол 5 микрограма (1707 пациента), обобщени в 7 активно или плацебо-контролирани, паралелно групови клинични проучвания при пациенти с ХОББ, с период на лечение, вариращ между 4 и 52 седмици.

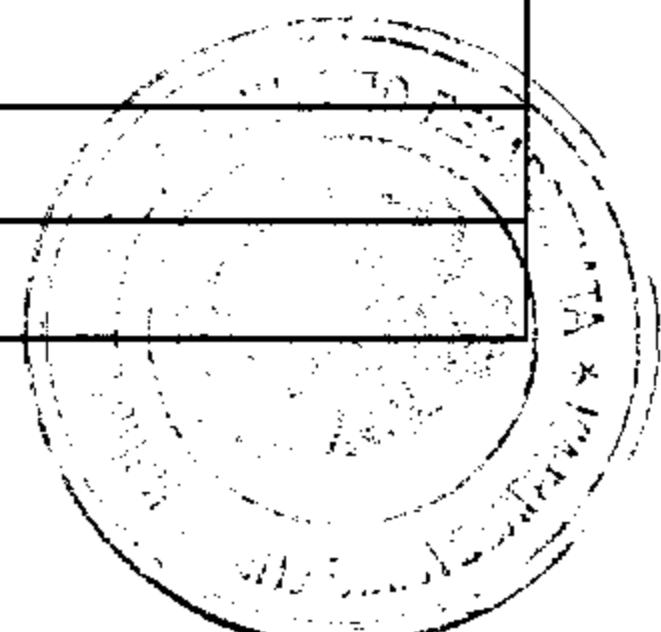
Нежеланите реакции, съобщени във всички клинични проучвания със Янимо Респимат, са описани по-долу според системо-органен клас.

Нежеланите реакции включват също и всички нежелани реакции, вече съобщавани при една от отделните съставки на продукта.

Честотата е определена като е използвана следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни)

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфекции	Назофарингит	редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Дехидратация	с неизвестна честота
Нарушения на первиата система	Замаяност	нечести
	Безсъние	нечести
	Главоболие	нечести
Нарушения на очите	Замъглено виждане	редки
	Глаукома	с неизвестна честота
	Повишено вътречно налягане	с неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене	нечести
	Тахикардия	нечести
	Палпитации	нечести
	Суправентрикуларна тахикардия	редки
Съдови нарушения	Хипертония	нечести
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения	Кашлица	нечести
	Дисфония	нечести



	Ларингит	редки
	Фарингит	редки
	Епистаксис	редки
	Бронхоспазъм	с неизвестна честота
	Синузит	с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	чести
	Запек	нечести
	Орофарингеална кандидоза	редки
	Гингвинит	редки
	Гадене	редки
	Чревна обструкция	с неизвестна честота
	Паралитичен илеус	
	Дисфагия	с неизвестна честота
	Гастроезофагеалена рефлуксна болест	с неизвестна честота
	Глосит	с неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан, Нарушения на имунната система	Стоматит	с неизвестна честота
	Зъбни кариеси	с неизвестна честота
	Свръхчувствителност	редки
	Ангионевротичен оток	редки
	Уртикария	редки
	Пруритус	редки
	Анафилактична реакция	с неизвестна честота
	Обрив	с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Кожна инфекция, кожна язва	с неизвестна честота
	Сухота на кожата	с неизвестна честота
	Подуване на ставите	с неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и никочните пътища	Артralгия	редки
	Болка в гърба ¹	редки
	Задръжка на урина	редки
	Инфекция на уринарния тракт	редки
	Дизурия	редки

¹ нежелани реакции, съобщавани при Янимо Респимат, но не и при отделните съставки

v. Описание на избрани нежелани реакции

Янимо Респимат притежава комбинирани антихолинергични и β_2 -адренергични свойства, дължащи се на неговите компоненти тиотропиум и олодатерол.



Профил на антихолинергичните нежеланите реакции

В продължителни проучвания на Янимо Респимат, с продължителност от 52 седмици, най-често наблюдаваните нежелани антихолинергични ефекти са били сухота в устата, възникнала при приблизително 1,7% от пациентите, лекувани със Янимо Респимат и при 2,7% и 1% съответно от пациентите, лекувани с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма. Сухота в устата е довела до прекратяване на лечението при 1 от 1 029 пациенти (0,1%), лекувани със Янимо Респимат.

Сериозните нежелани реакции, свързани с антихолинергични ефекти, включват глаукома, констипация и чревна обструкция, включително паралитичен илеус и задръжка на урина.

Профил на нежеланите реакции, свързани с β-адренергичните свойства

В продължителни проучвания от 52 седмици на Янимо Респимат, най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с β-адренергичните свойства, са били палпитации, тахикардия и хипертония.

Олодатерол, една от съставните части на Янимо Респимат, е от терапевтичния клас на дългодействащите бета₂-адренергични агонисти. Затова трябва да се има предвид възникването на други нежелани реакции, свързани с класа на бета-адренергичните агонисти, които не са изброени по-горе, като аритмия, миокардна исхемия, ангина пекторис, хипотония, трепор, нервност, мускулни спазми, умора, неразположение, хипокалиемия, хипергликемия и метаболитна ацидоза.

г. Други специални популации

Възможна е повищена честота на възникване на антихолинергични нежелани реакции при пациенти в старческа възраст.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

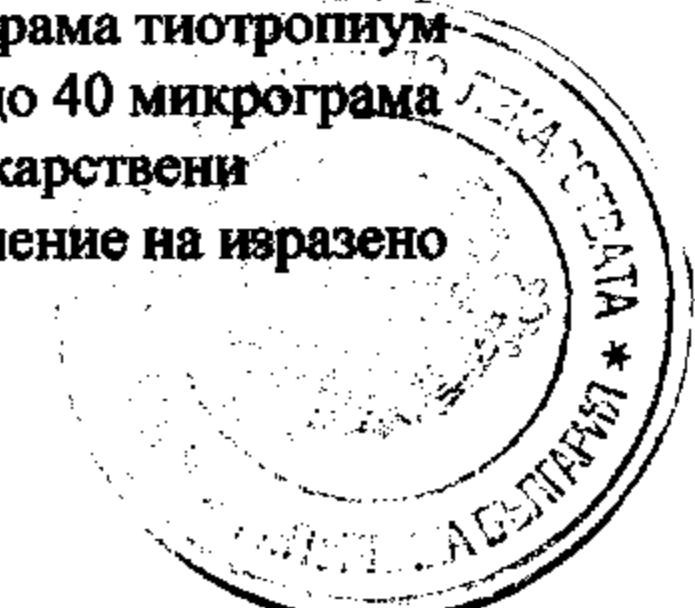
Има ограничена информация за предозиране със Янимо Респимат. Янимо Респимат е проучен до 5 микрограма/10 микрограма (тиотропиум/олодатерол) при пациенти с ХОББ и до 10 микрограма/40 микрограма (тиотропиум/олодатерол) при здрави хора, като не са наблюдавани клинично значими ефекти. Предозирането може да доведе до засилване на анти-мускариновите ефекти на тиотропиум или до засилване на β₂-агонистичните ефекти на олодатерол.

Симптоми

Предозиране с антихолинергичния тиотропиум

Високи дози тиотропиум могат да предизвикат антихолинергични признания и симптоми.

Въпреки това, не са наблюдавани системни антихолинергични нежелани ефекти при здрави доброволци, след приложение на еднократна инхалаторна доза от 340 микрограма тиотропиум бромид. В допълнение, след 14-дневно приложение на разтвор за инхалация до 40 микрограма тиотропиум при здрави доброволци не са наблюдавани значими нежелани лекарствени реакции, освен пресъхване на устата/гърлото и суха носна лигавица, с изключение на изразено намаление на слюноотделянето след 7^{ти} ден.



Предозиране с β_2 -агониста олодатерол

Предозирането с олодатерол може да доведе до засилване на ефектите, типични за бета₂-адренергичните агонисти, т.е миокардна исхемия, хипертония или хипотония, тахикардия, аритмии, палпитации, замаяност, нервност, безсъние, тревожност, главоболие, трепор, сухота в устата, мускулни спазми, гадене, умора, неразположение, хипокалиемия, хипергликемия и метаболитна ацидоза.

Лечение при предозиране

Лечението със Янимо Респимат трябва да бъде прекратено. Показано е и поддържащо и симптоматично лечение. Тежките случаи трябва да бъдат хоспитализирани. Може да бъде обмислено прилагане на кардиоселективни бета-блокери, но само при изключително повишено внимание, тъй като употребата на бета-адренергични блокери може да провокира бронхоспазъм.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергетични средства в комбинация с антихолинергетични средства

ATC код: R03AL06

Механизъм на действие

Янимо Респимат

Янимо Респимат е разтвор за инхалация с фиксирана дозова комбинация, съдържаща дългодействащ антагонист на мускариновите рецептори, тиотропиум, и дългодействащ бета₂-адренергичен агонист, олодатерол (ДДМА/ДДБА), която се доставя чрез Янимо Респимат, инхалаторно устройство тип „фина мъгла“.

Двете активни вещества осигуряват адитивна бронходилатация, дължаща се на техните различни механизми на действие. Тъй като мускариновите рецептори, изглежда са по-важни за централните въздухносни пътища, а β_2 -адренорецепторите имат по-високо изразени нива в периферните въздухносни пътища, комбинацията от тиотропиум и олодатерол трябва да осигури оптимална бронходилатация във всички области на белите дробове.

Тиотропиум

Тиотропиум бромид е дългодействащ, специфичен антагонист на мускариновите рецептори. Притежава сходен афинитет към подтиповете мускаринови рецептори M₁ до M₅. Във въздухносните пътища тиотропиум бромид конкурентно и обратимо се свързва с M₃ рецепторите в гладката мускулатура на бронхите, като антагонизира холинергичния (бронхоконстриктивния) ефект на ацетилхолина, което води до релаксация на бронхиалната мускулатура. Ефектът е дозозависим и продължителността му е повече от 24 часа. Като N-четвъртичен антихолинергичен агент, тиотропиум бромид е локално (бронхо-) селективен след инхалаторно приложение, като демонстрира приемливи терапевтични граници, преди проявата на системни антихолинергични ефекти.

Олодатерол

Олодатерол има висок афинитет и висока селективност на свързване към човешките бета₂-адренорецептори.

In vitro проучванията показват, че олодатерол има 241 пъти по-висока агонистична активност към бета₂-адренорецепторите в сравнение с бета₁-адренорецепторите и 2 299 пъти по-висока агонистична активност в сравнение с бета₃-адренорецепторите.

Съединението упражнява фармакологичните си ефекти чрез свързване и активиране на бета₂-адренорецепторите след локално приложение чрез инхалация.

Активирането на тези рецептори във въздухонаосните пътища води до стимулиране на вътреклетъчната аденил циклаза, ензим, медиращ синтеза на цикличната-3',5' аденоzin монофосфат (цАМФ). Повишението нива на цАМФ индуцират бронходилатация чрез релаксация на гладкомускулните клетки на въздухонаосните пътища.
Олодатерол има предклиничен профил на дългодействащ селективен бета₂-адренорецепторен агонист (ДДБА) с бързо настъпване на действието и продължителност на действие поне 24 часа.

Бета-адренорецепторите се разделят на три подтипа: бета₁-адренорецептори, предимно изразени в сърдечната мускулатура, бета₂-адренорецептори, предимно изразени в гладката мускулатура на въздухонаосните пътища и бета₃-адренорецептори, предимно изразени в мастната тъкан. Бета₂-агонистите предизвикват бронходилатация. Въпреки че бета₂-адренорецептори са преобладаващите адренергични рецептори в гладката мускулатура на въздухонаосните пътища, те се намират също и върху повърхността на редица други клетки, включително белодробните епителни клетки и ендотелните клетки на сърцето. Точната функция на бета₂-адренорецепторите не е известна, но тяхното наличие повишава възможността за сърдечни ефекти дори и при високо-селективните бета₂-адренорецепторни агонисти.

Сърдечни електро-физиологични ефекти

Тиотропиум

В едно, посветено на QT проучване, включващо 53 здрави доброволци, прилагането на тиотропиум прах за инхалация в доза 18 микрограма и 54 микрограма (т.е. три пъти терапевтичната доза) в продължение на 12 дни не удължава значимо QT интервалите на електрокардиограмата.

Олодатерол

Ефектът на олодатерол на QT/QTc интервала при ЕКГ е изследван при 24 здрави мъже и жени доброволци в двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо- и активно (моксифлоксацин) контролирано проучване. Резултатите в сравнение с плацебо показват зависимо от дозата средно увеличение от изходното ниво на QT интервала от 1,6 (10 микрограма олодатерол) до 6,5 ms (50 микрограма олодатерол), в рамките на 20 минути до 2 часа след прилагане на олодатерол в еднократни дози от 10, 20, 30 и 50 микрограма, при горна граница на двустранните 90% доверителни интервали по-ниска от 10 ms при всички дози за индивидуално коригиран QT (QTcI).

Ефектът на олодатерол в дози 5 микрограма и 10 микрограма върху сърдечната честота и ритъм е бил оценен чрез непрекъснат 24-часов ЕКГ запис (мониториране с Холтер ЕКГ) в подгрупа от 772 пациенти в 48-седмични, плацебо-контролирани проучвания Фаза 3. Не са наблюдавани зависимости от дозата или свързани с времето тенденции или модели във величината на средните промени на сърдечната честота или преждевременните сърдечни удари. Отклонението в преждевременните удари от изходното ниво до края на лечението не е показало значими разлики между олодатерол 5 микрограма, олодатерол 10 микрограма и плацебо.

Янимо Респимат

В две 52-седмични рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания, включващи 5 162 пациенти с ХОББ е използван Янимо Респимат. В обобщен анализ на броя пациенти с промени в коригирания спрямо изходното ниво QTcF (корекция по Fridericia) интервал от >30 msec 40 минути след прилагане на дозата на 85^{mg}, 169^{mg} и 365^{mg} ден, варират от 3,1%, 4,7% и 3,6% в групата на Янимо Респимат в сравнение съответно с 4,1%, 4,4% и 3,6% за групата на олодатерол 5 микрограма и 3,4%, 2,3% и 4,6% в групата на тиотропиум 5 микрограма.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната програма Фаза III за разработване на Янимо Респимат е включвала три рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания:

(i) две дублирани, 52-седмични, паралелно групови проучвания, сравняващи Янимо Респимат с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма (1 029 пациента са получавали Янимо Респимат) [Проучване 1 и 2]

(ii) едно 6 седмично, кръстосано проучване, сравняващо Янимо Респимат с тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма и плацебо (139 пациента са получавали Янимо Респимат) [Проучване 3]

В тези проучвания продуктите за сравнение - тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма и плацебо, са прилагани чрез инхалаторно устройство Respimat.

Характеристики на пациентите

По-голямата част от общо 5 162 пациенти, включени в 52-седмичните клинични проучвания [Проучване 1 и 2] са мъже (73%), от бялата (71%) или от азиатската (25%) раса, на средна възраст 64,0 години. Средната стойност на пост-бронходилататорен ФЕО₁ е 1,37 l (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). Средното ниво на повлияване от лечението с β_2 -агонист е 16,6% от изходното ниво (0,171 l). Лекарствените продукти за белодробно лечение, които са разрешени за употреба като съпътстващо лечение, са включвали инхалаторни стероиди [47%] и ксантини [10%].

6-седмичното клинично проучване [Проучване 3] е проведено в Европа и Северна Америка. По-голяма част от включените 219 пациенти са били мъже (59%) от бялата (99%) раса, на средна възраст 61,1 години. Средната стойност на пост-бронходилататорен ФЕО₁ е 1,55 l (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). Средното ниво на повлияване от лечението с β_2 -агонист е 15,9% от изходното ниво (0,193 l). Лекарствените продукти за белодробно лечение, които са разрешени за употреба като съпътстващо лечение, са включвали инхалаторни стероиди [41%] и ксантини [4%].

Ефекти на функцията на бял дроб

В 52-седмичните клинични проучвания, Янимо Респимат приложен веднъж дневно сутрин, е довел до видимо подобреие на белодробната функция в рамките на 5 минути след първата доза, в сравнение с тиотропиум 5 микрограма (средно повишаване на ФЕО₁ от 0,137 l за Янимо Респимат спрямо 0,058 l за тиотропиум 5 микрограма [$p<0,0001$] и 0,125 l за олодатерол 5 микрограма [$p=0,16$]).

В двете проучвания е наблюдавано значимо подобреие при промяната на AUC_{0-3h} за ФЕО₁ и на най-ниската стойност на ФЕО₁ след 24 седмици (първична крайна цел - белодробна функция) за Янимо Респимат в сравнение с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма (Таблица 1).

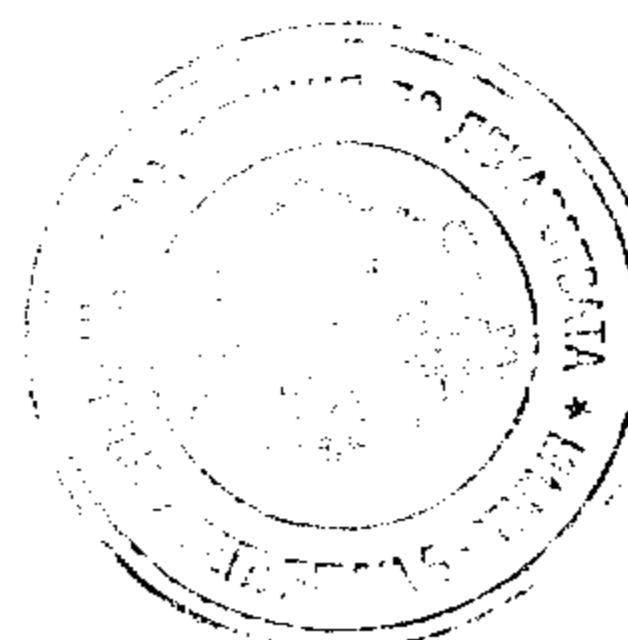


Таблица 1 Разлики в промяната на AUC_{0-3h} за ФЕО₁ и най-ниска стойност на ФЕО₁ при Янико Респимат в сравнение с тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма след 24 седмици (Проучвания 1 и 2)

	Промяна на AUC _{0-3h} за ФЕО ₁				Промяна на най-ниската стойност на ФЕО ₁			
	Проучване 1		Проучване 2		Проучване 1		Проучване 2	
	n	Средно	n	Средно	n	Средно	n	Средно
Янико Респимат спрямо	522	–	502	–	521	–	497	–
Тиотропиум 5 микрограма	526	0,1171	500	0,1031	520	0,0711	498	0,0501
Олодатерол 5 микрограма	525	0,1231	507	0,1321	519	0,0821	503	0,0881

Изходна стойност преди лечението на ФЕО₁: Проучване 1 = 1,16 l; Проучване 2 = 1,15 l
 $p \leq 0,0001$ за всички сравнения

n= брой пациенти

Пациенти с по-висока степен на обратимост при изходна стойност, като цяло показват по-висок бронходилататорен отговор със Янико Респимат, в сравнение с пациенти с по-ниска степен на обратимост при изходна стойност.

Повишеният бронходилататорен ефект на Янико Респимат в сравнение тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма е поддържан през целия период на лечение от 52 седмици. Янико Респимат подобрява също сутрешната и вечерна скорост на върховия експираторен дебит (PEFR) в сравнение с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма, измерен чрез ежедневните записи на пациентите.

В 6-седмичното проучване Янико Респимат показва значително по-голяма промяна на ФЕО₁ в сравнение с тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма и плацебо ($p < 0,0001$) в продължение на целия 24-часов интервал на дозиране (Таблица 2).

Таблица 2 Средни разлики във ФЕО₁ (L) в продължение на 3 h, 12 h и 24 h и разлика в най-ниската стойност на ФЕО₁ (L) при Янико Респимат в сравнение с тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма и плацебо след 6 седмици (Проучване 3)

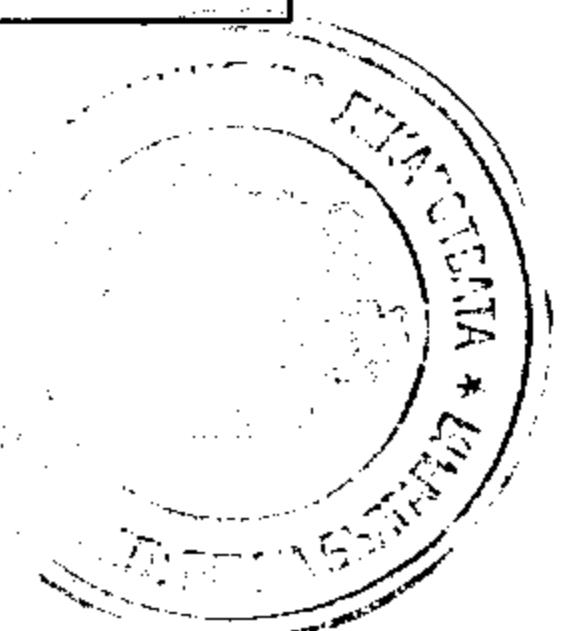
	n	3 h средно	n	12 h средно	24 h средно ¹	Най-ниска стойност на ФЕО ₁
Янико Респимат спрямо	138		138			
Тиотропиум 5 микрограма	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Олодатерол 5 микрограма	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Плацебо	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

Изходна стойност преди лечението на ФЕО₁ = 1,30 l

¹ първична крайна цел

$p < 0,0001$ за всички сравнения

n= брой пациенти



Качество на живот, свързано със здравето

Янимо Респимат показва подобряване на свързаното със здравето качество на живот, което се определя чрез намаляване на общия резултат по въпросника St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). След 24 седмици се наблюдава статистически значимо подобрение в средния общ резултат по SGRQ за Янимо Респимат в сравнение с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма (Таблица 3), като подобренията се виждат във всички области на SGRQ. Повечето пациенти, лекувани със Янимо Респимат имат клинично значимо подобрение в общия резултат по SGRQ (минимална клинично значима разлика (MCID), определена като понижаване с най-малко 4 единици от изходното ниво) в сравнение с тиотропиум 5 микрограма (57,5% спрямо 48,7%, p=0,0001) и олодатерол 5 микрограма (57,5% спрямо 44,8%, p<0,0001).

Таблица 3: Общ SGRQ резултати след 24-седмично лечение

Общ результат	Изходно ниво	n	Лечение	Разлика спрямо
			Средна стойност (промяна от изходното ниво)	Янимо Респимат
			43,5	
Янимо Респимат	979	36,7 (-6,8)		
Тиотропиум 5 микрограма	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)	
Олодатерол 5 микрограма	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0,002)	

n= брой пациенти

В две допълнителни 12-седмични, плацебо-контролирани клинични проучвания, общийят резултат по SGRQ на 12-та седмица също е включен като първична крайна точка в мерките за качество на живот, свързано със здравето.

В 12-седмични проучвания, Янимо Респимат демонстрира подобрение в средния общ резултат по SGRQ (първична крайна цел) от -4,9 (95%CI: -6,9, -2,9; p<0,0001) и -4,6 (95%CI: -6,5, -2,6; p<0,0001), в сравнение с плацебо на 12-та седмица. В обобщен подкрепящ анализ на 12-седмични проучвания, процентът на пациенти с клинично значимо понижаване в общия резултат по SGRQ (определен като понижение с най-малко 4 единици от изходно ниво) на 12-та седмица е по-голям при Янимо Респимат (52% [206/393]), в сравнение с тиотропиум 5 микрограма (41%; [159/384]; съотношение на шансовете: 1,56 (95% CI: 1,17, 2,07), p = 0,0022) и плацебо (32% [118/370]; съотношение на шансовете: 2,35 (95% CI: 1,75, 3,16), p < 0,0001).

Диспнея

След 24 седмици резултатът на фокалната оценка на средния индекс за транзиторна диспнея (TDI) е бил 1,98 единици за Янимо Респимат със значително подобрение в сравнение с тиотропиум 5 микрограма (средна разлика 0,36, p=0,008) и олодатерол 5 микрограма (средна разлика 0,42, (p=0,002).

Повечето пациенти, лекувани със Янимо Респимат, са имали значително подобрение в резултата на фокалната оценка на TDI (MCID, определен като стойност от поне 1 единица) в сравнение с тиотропиум 5 микрограма (54,9% спрямо 50,6%, p=0,0546) и олодатерол 5 микрограма (54,9% спрямо 48,2%, p=0,0026).

Употреба на животоспасяващи лекарства

Пациентите, лекувани със Янимо Респимат, са използвали по-рядко през деня и нощта салбутамол като спешно лечение в сравнение с пациентите, лекувани с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма (средната употреба като спешно лечение през деня при Янимо Респимат е била 0,76 случая на ден в сравнение с 0,97 случая на ден при тиотропиум 5 микрограма и 0,87 случая на ден при олодатерол 5 микрограма, p<0,0001; средната употреба

като спешно лечение през нощта при Янимо Респимат е била 1,24 случая на ден в сравнение с 1,69 случая на ден за тиотропиум 5 микрограма и 1,52 случая на ден за олодатерол 5 микрограма, $p<0,0001$).

Обща оценка на пациентите

Пациентите, лекувани със Янимо Респимат, постигат по-добро подобреие на респираторното състояние в сравнение с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма, което е измерено чрез скалата за Обща оценка на пациентите (PGR).

Обостряне

Тиотропиум 5 микрограма преди е показал задоволително значимо понижение на риска от обостряне на ХОББ в сравнение с плацебо. Обострянията на ХОББ са включени като допълнителна крайна цел в 52-седмичните първоначални проучвания (Проучвания 1 и 2). В комбинираните данни процентът на пациентите, получили поне едно средно/тежко обостряне на ХОББ е бил 27,7% за Янимо Респимат и 28,8% за тиотропиум 5 микрограма ($p=0,39$). Тези проучвания не са били специално предназначени да оценят ефекта на лечението върху обострянията на ХОББ.

Дихателен капацитет, дискомфорт при дишане и упражнения за издръжливост

Действието на Янимо Респимат върху дихателния капацитет, дискомфорта при дишане и ограниченията от симптомите упражнения за издръжливост, са изследвани в три рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания при пациенти с ХОББ:

- (i) две дублирани, 6-седмични, кръстосани клинични проучвания, сравняващи Янимо Респимат с тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма и плацебо по време на непрекъснат тест с велоергометър (450 пациенти са получили Янимо Респимат) [Проучвания 4 и 5]
- (ii) едно 12-седмично, паралелно групово клинично проучване, сравняващо Янимо Респимат и плацебо по време на непрекъснат тест с велоергометър (139 пациенти са получили Янимо Респимат) и непрекъснато бързо ходене (подгрупа пациенти) [Проучване 6]

Янимо Респимат значително подобрява дихателния капацитет при покой два часа след прилагане на дозата в сравнение с тиотропиум 5 микрограма ($0,114 \text{ l}$, $p<0,0001$; Проучване 4, $0,088 \text{ l}$, $p=0,0005$; Проучване 5), олодатерол 5 микрограма ($0,119 \text{ l}$, $p<0,0001$; Проучване 4, $0,080 \text{ l}$, $p=0,0015$; Проучване 5) и плацебо ($0,244 \text{ l}$, $p<0,0001$; Проучване 4, $0,265 \text{ l}$, $p<0,0001$; Проучване 5) след 6 седмици.

В Проучвания 4 и 5 Янимо Респимат значително подобрява продължителността на натоварване в непрекъснат тест с велоергометър в сравнение с плацебо след 6 седмици (Проучване 4: средно геометрично време на натоварване от 454 секунди при Янимо Респимат в сравнение с 375 секунди при плацебо (20,9% подобреие, $p<0,0001$); Проучване 5: средно геометрично време на натоварване от 466 секунди при Янимо Респимат в сравнение с 411 секунди при плацебо (13,4% подобреие, $p<0,0001$)).

В Проучване 6 Янимо Респимат значително подобрява продължителността на натоварване при непрекъснат тест с велоергометър в сравнение с плацебо след 12 седмици (геометрично време на натоварване от 528 секунди при Янимо Респимат в сравнение с 464 секунди при плацебо (13,8% подобреие, $p=0,021$)).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Янимо Респимат във всички подгрупи на педиатричната популация при хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), поради решение за освобождаване на класа лекарствени средства (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

a. Общо въведение

Тъй като тиотропиум и олодатерол са прилагани в комбинация чрез инхалаторно приложение, фармакокинетичните параметри за всяко вещество са сходни с тези, наблюдавани, когато всяко активно вещество е прилагано по отделно.

Тиотропиум и олодатерол показват линейна фармакокинетика в терапевтични дози. При многократно инхалаторно прилагане веднъж дневно тиотропиум достига равновесно състояние на 7^{ти} ден. Олодатерол достига равновесно състояние след 8 дни инхалаторно прилагане веднъж дневно и се натрупва до 1,8 пъти в сравнение с единократна доза.

b. Обща характеристика на активното вещество след прилагане на лекарствения продукт

Абсорбция

Тиотропиум: Данните от уринарна екскреция при здрави млади доброволци предполагат, че приблизително 33% от приложената инхалаторна доза чрез инхалатор Respimat достигат системното кръвообращение. Установена е абсолютна бионаличност при перорално приложен разтвор от 2–3%. Максималните плазмени концентрации на тиотропиум се наблюдават 5–7 минути след инхалация чрез RESPIMAT.

Олодатерол: След инхалация на олодатерол при здрави доброволци изчислената абсолютна бионаличност е приблизително 30%, докато абсолютната бионаличност при перорален разтвор е под 1%. Максималните плазмени концентрации на олодатерол по принцип се достигат в рамките на 10 до 20 минути след инхалация чрез RESPIMAT.

Разпределение

Тиотропиум се свързва 72 % с плазмените протеини и показва обем на разпределение от 32 l/kg. Проучвания при пъльхове са покazали, че тиотропиум бромид не преминава кръвно-мозъчната бариера в значителна степен.

Олодатерол се свързва с плазмените протеини приблизително 60% и показва обем на разпределение от 1 110 l. Олодатерол е субстрат на P-gp, OAT1, OAT3 и OCT1 транспортерите. Олодатерол не е субстрат на следните транспортери: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 и OCT3.

Биотрансформация

Тиотропиум: Степента на метаболизиране е ниска. Доказателство за това е уринната екскреция на 74 % непроменено вещество след интравенозно приложение. Естерът тиотропиум се разгражда неензимно до алкохолния и киселинния си компоненти (съответно N-метилскопин и дигидрингликолова киселина), които не се свързват с мускариновите рецептори. *In vitro* експерименти с човешки чернодробни микрозоми и хепатоцити предполагат, че малка част от лекарственото вещество (<20 % от дозата след интравенозно приложение) се метаболизира от цитохром P450 (CYP) 2D6 и 3A4 зависимо окисление и последваща глутатион конюгация до множество Фаза II-метаболити.

Олодатерол се метаболизира основно чрез пряка глюкоронидация и чрез O-деметилация на метокси-групата, последвани от конюгация. От шестте идентифицирани метаболита, само неконюгирания продукт на деметилизацията се свързва с β₂-рецепторите. Този метаболит обаче не се открива в плазмата след дългосрочно инхиалиране на лекарствения продукт в препоръчваната терапевтична доза или до 4 пъти по-високи дози. В O-деметилизацията на олодатерол участват цитохром P450 изоензимите CYP2C9 и CYP2C8, с пренебрежимо слабо допринасяне на CYP3A4, докато изоформите на уридин дифосфат гликозил трансфераза UGT2B7, UGT1A1, 1A7 и 1A9 са показвали, че участват в образуването на глюкорониди на олодатерол.

Елиминиране

Тиотропиум: Общий клиренс при здрави доброволци е 880 ml/min. Тиотропиум предимно се екскретира в непроменена форма в урината (74%) след интравенозно приложение. След инхалация при пациенти с ХОББ в стабилно състояние, екскрецията в урината е 18,6% от дозата, а остатъкът е предимно неабсорбирано лекарство в червата и се елиминира чрез фекалиите. Бъбречният клиренс на тиотропиум надвишава степента на гломерулна филтрация, което показва активно отделяне в урината. Ефективният полуживот на тиотропиум след инхалация при пациенти с ХОББ варира между 27 и 45 часа.

Олодатерол: Общий клиренс на олодатерол при здрави доброволци е 872 ml/min, а бъбречният клиренс е 173 ml/min. След интравенозно приложение на [¹⁴C]-белязан олодатерол, 38% от радиоактивната доза се открива в урината и 53% във фекалиите. Количество непроменен олодатерол, откривано в урината след интравенозно приложение е 19%. След перорално приложение в урината се откриват само 9% от радиоактивността (0,7% непроменен олодатерол), докато по-голяма част се открива в изпражненията (84%). След интравенозно и перорално приложение над 90% от дозата се екскретират съответно в рамките на 6 и 5 дни. След инхалация при здрави доброволци, екскретираният непроменен олодатерол с урината в рамките на дозовия интервал при равновесно състояние отговаря на 5-7% от дозата. След инхалация, плазмените концентрации на олодатерол намаляват многофазово при терминален полуживот от приблизително 45 часа

v. Характеристика при пациентите

Тиотропиум: Както се очаква за всички лекарства, екскретирани предимно през бъбреците, напредването на възрастта е свързано с понижаване на бъбречния клиренс на тиотропиум от 347 ml/min при пациенти с ХОББ <65 години до 275 ml/min при пациенти с ХОББ ≥65 години. Това не води до съответно повишаване на стойностите на AUC_{0-6,ss} или C_{max,ss}.

Олодатерол: Резултатите от проведения фармакокинетичен мета-анализ, в който са използвани данни от 2 контролирани клинични проучвания, включващи 405 пациенти с ХОББ и 296 пациенти с астма, показват че не се налага коригиране на дозата поради влияние на възрастта, пола и телесното тегло върху системната експозиция на олодатерол.

Раса

Олодатерол: Сравняването на фармакокинетичните данни в рамките на дадено изпитване и между различните изпитвания с олодатерол показва тенденция за по-висока системна експозиция при японци и други пациенти от азиатски произход в сравнение с пациенти от европейската раса.

Няма данни за повишен риск по отношение на безопасността в клинични проучвания с олодатерол при пациенти от европейската и азиатската раса, лекувани до една година с олодатерол Респимат в дози, надвишаващи до два пъти препоръчваната терапевтична доза.

Бъбречна недостатъчност

Тиотропиум: След инхалаторно приложение веднъж дневно на тиотропиум при пациенти с ХОББ в стабилно състояние с леко бъбречно увреждане (CL_{Cr} 50-80 ml/min) води до леко увеличение на AUC_{0-6,ss} (между 1,8 до 30% увеличение) и подобно C_{max,ss} в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (CL_{Cr} >80 mL/min). При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} <50 ml/min), интравенозното приложение на тиотропиум води до два пъти по-висока обща експозиция (82% по-висока AUC_{0-4h} и 52% по-висока C_{max}) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, което се потвърждава от наблюденията след инхалация на сух прах.

Олодатерол: Няма клинично значимо повишаване на системната експозиция при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробна недостатъчност

Тиотропиум: Не се очаква чернодробната недостатъчност да има значимо влияние върху фармакокинетиката на тиотропиум. Тиотропиум предимно се отстранява чрез бъбречно елиминиране (74% при млади здрави доброволци) и чрез просто не-ензимно разграждане до фармакологично неактивни продукти.

Олодатерол: Няма данни за разлики в елиминирането на олодатерол или за свързването към протеините между пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави участници. Не е провеждано проучване при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тиотропиум + олодатерол

При неклиничните проучвания с комбинация тиотропиум/олодатерол само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които са от малко значение за клиничната употреба.

Тиотропиум

Проучванията за генотоксичност и карциногенен потенциал не показват особен риск за хора. Вредните ефекти, по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, биха могли да се демонстрират само при дозови нива, токсични за майката. Тиотропиум бромид не показва тератогеност при плъхове и зайци. Респираторните (дразнене) и урогениталните (простатит) промени, както и репродуктивната токсичност, са наблюдавани при локална или системна експозиция пет пъти над терапевтичната.

Олодатерол

Проучванията за генотоксичност и карциногенен потенциал не показват особен риск за хора. Наблюдавана е повишена честота на мезовариална лейомиома при плъхове и маточна лейомиома и лейомиосаркома при мишки. Счита се, че това е ефект на класа лекарства, наблюдаван при гризачи след продължителна експозиция на високи дози β_2 -агонисти. До момента β_2 -агонистите не са свързвани с ракови заболявания при хора.

При плъхове не са наблюдавани тератогенни ефекти след прилагане на инхалаторна доза от 1 054 микрограма/kg/ден [$> 2\ 600$ пъти експозицията при хора ($AUC_{(0-24h)}$) при доза от 5 микрограма]. При бременни новозеландски бели зайци (NZW) инхалаторна доза олодатерол от 2 489 микрограма/kg/ден (приблизително 7 130 пъти експозицията при хора при доза 5 микрограма въз основа на $AUC_{(0-24h)}$) е показвала фетална токсичност, характерна за бета-адренорецепторна стимулация, в това число частична осификация, къси/огънати кости, частично отворено око, цепнато небце, сърдечно-съдови аномалии. Не са наблюдавани значими ефекти при инхалаторна доза от 974 микрограма/kg/ден (приблизително 1 353 пъти доза от 5 микрограма въз основа на $AUC_{(0-24h)}$).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид
Динатриев едетат
Пречистена вода
1M хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност след първа употреба: 3 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Вид и материал на опаковката в контакт с лекарствения продукт:

Разтвор, напълнен в полиетиленов/полипропиленов пълнител с полипропиленова капачка с вграден силиконов запечатващ пръстен. Пълнителят е поставен в алуминиев цилиндър. Всеки пълнител съдържа 4 ml разтвор за инхалация.

Не всички видове опаковки и устройства могат да бъдат доставени:

Единична опаковка: 1 инхалатор Респимат и 1 пълнител, осигуряващ 60 впръсквания (30 лекарствени дози)

Двойна опаковка: 2 единични опаковки, всяка съдържаща 1 инхалатор Респимат и 1 пълнител, осигуряващ 60 впръсквания (30 лекарствени дози)

Тройна опаковка: 3 единични опаковки, всяка съдържаща 1 инхалатор Респимат и 1 пълнител, осигуряващ 60 впръсквания (30 лекарствени дози)

Опаковка с осем броя: 8 единични опаковки, всяка съдържаща 1 инхалатор Респимат и 1 пълнител, осигуряващ 60 впръсквания (30 лекарствени дози)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150258

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05 Август 2015



Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

