

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Verzija: 19. februar 2016

1. IME ZDRAVILA

Yanimo Respimat 2,5 mikrogramov/2,5 mikrogramov/vdih raztopina za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Prejeti odmerek je 2,5 mikrograma tiotropija (v obliki bromida monohidrata) in 2,5 mikrograma olodaterola (v obliki klorida) v enem razpršku.

Prejeti odmerek je količina, ki jo bolnik prejme po prehodu zdravila skozi ustnik.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska raztopina

Prozorna, brezbarvna inhalacijska raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Yanimo Respimat je indicirano za vzdrževalno bronhodilatacijsko zdravljenje, ki zmanjša simptome pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo je namenjeno samo za inhaliranje. Vložek je možno vstaviti samo v inhalator Respimat in ga z njim uporabljati.

Dva razprška z inhalatorjem Respimat predstavljata en odmerek zdravila.

Odrasli

Priporočeni odmerek je 5 mikrogramov tiotropija in 5 mikrogramov olodaterola, vnesenih z dvema razprškoma z inhalatorjem Respimat enkrat na dan, vsak dan ob istem času.

Bolnik priporočenega odmerka ne sme preseči.

Starejši bolniki

Starejši bolniki lahko uporabljajo priporočene odmerke zdravila Yanimo Respimat.

Okvara jeter in okvara ledvic

Zdravilo Yanimo Respimat vsebuje tiotropij, ki se pretežno izloča skozi ledvice, in olodaterol, ki se pretežno presnavlja v jetrih.

Okvara jeter

Bolniki z blago in zmerno okvaro jeter lahko uporabljajo priporočene odmerke zdravila Yanimo Respimat.

O uporabi olodaterola pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni podatkov.

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic lahko uporabljajo priporočene odmerke zdravila Yanimo Respimat.

Za bolnike z zmerno do hudo okvaro (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) glejte poglavji 4.4 in 5.2.

Zdravilo Yanimo Respimat vsebuje olodaterol. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je malo izkušenj z uporabo olodaterola.

Pediatrična populacija

Zdravilo Yanimo Respimat ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji (mlajši od 18 let).

Način uporabe

Da bo bolnik zdravilo pravilno uporabljal, mu morajo zdravnik ali drugi zdravstveni delavci pokazati, kako naj uporablja inhalator.

Navodilo za uporabo

Uvod

Yanimo Respimat (tiotropijev bromid in olodaterol). Navodilo za uporabo preberite, preden boste začeli uporabljati inhalator Yanimo Respimat.

Inhalator boste uporabljali samo ENKRAT NA DAN. Ob vsaki uporabi vdihnite DVA VPIHA.



- Če inhalatorja Yanimo Respimat več kot 7 dni niste uporabili, sprostite en razpršek proti tlom.
- Če inhalatorja Yanimo Respimat niste uporabili več kot 21 dni, ponovite postopke v točkah od 4 do 6 v poglavju "Pred prvo uporabo inhalatorja", dokler ne bo izpuhtel viden oblaček. Nato še trikrat ponovite postopke v točkah od 4 do 6.
- Ne dotikajte se nastavka za prebadanje, ki je v prozornem dnu.

Kako skrbeti za inhalator Yanimo Respimat

Ustnik in kovinski del v ustniku očistite samo z vlažno krpico najmanj enkrat na teden.

Manjša obarvanost ustnika ne vpliva na delovanje inhalatorja Yanimo Respimat.

Če je potrebno, z vlažno krpico obrišite zunanost inhalatorja Yanimo Respimat.




Kdaj boste potrebovali nov inhalator Yanimu Respimat





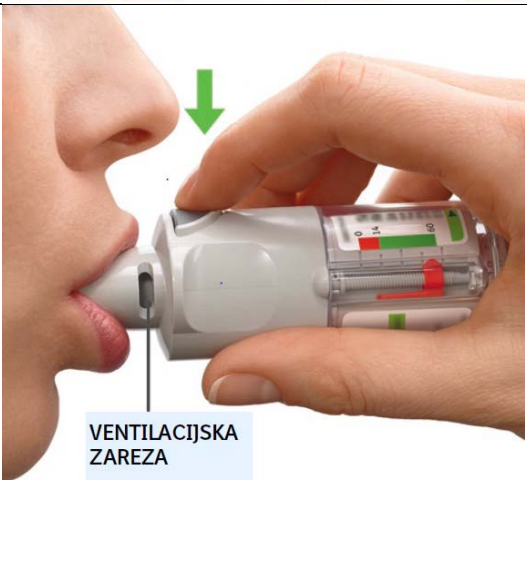
- Inhalator Yanimu Respimat pri pravilni uporabi (dva vpiha enkrat na dan) zadošča za 60 razprškov (30 odmerkov).
- Prikazovalnik odmerkov kaže približno količino preostalega zdravila.
- Ko prikazovalnik odmerkov doseže rdeče območje na skali, je čas, da si preskrbite recept za nov inhalator; zdravila je še za približno 7 dni (14 razprškov).
- Ko prikazovalnik odmerkov doseže konec rdečega območja na skali, se inhalator Yanimu Respimat samodejno zaklene, tako da ne morete sprostiti nobenega odmerka več. Po tem tudi prozornega dna ne morete več zavrteti naprej.
- Inhalator Yanimu Respimat je treba zavreči najpozneje tri mesece po tem, ko ste ga pripravili za uporabo, tudi če zdravila niste v celoti porabili ali ga sploh niste uporabili.

Priprava za prvo uporabo

<p>1. Snemite dno</p> <ul style="list-style-type: none">• Pokrovček naj bo zaprt.• Pritisnite na varnostni zatič in z drugo roko odločno povlecite prozorno dno.	
<p>2. Vstavite vložek</p> <ul style="list-style-type: none">• Vložek potisnite z ožjim delom v inhalator.• Postavite inhalator na trdno podlago in nanj močno pritiskajte, dokler se pravilno ne zaskoči.• Ko boste vložek vstavili v inhalator, ga iz njega več ne jemljite.	

<p>3. Ponovno namestite prozorno dno</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozorno dno potiskajte, dokler ne zaslišite klika. • Prozornega dna več ne snemajte. 	
<p>4. Vrtite dno</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokrovček naj bo zaprt. • Vrtite prozorno dno v smeri puščic na nalepki, dokler ne zaslišite klika (za polovico obrata). 	
<p>5. Odprite pokrovček</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokrovček odprite do konca. 	
<p>6. Pritisnite na gumb</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalator usmerite proti tlom. • Pritisnite na gumb za sprostitvev odmerka. • Zaprite pokrovček. • Ponavljajte postopke v točkah od 4 do 6, dokler ne bo izpuhtel viden oblaček. • Ko bo izpuhtel viden oblaček, še trikrat ponovite postopke v točkah od 4 do 6. <p>Inhalator lahko sedaj uporabite. Opisani postopek ne vpliva na število odmerkov v inhalatorju. Po pripravi bo v inhalatorju 60 razprškov (30 odmerkov).</p>	

Vsakodnevna uporaba

<p>ZAVRTITE</p> <ul style="list-style-type: none">• Pokrovček naj bo zaprt.• ZAVRTITE prozorno dno v smeri puščic na nalepki, dokler ne zaslišite klika (za polovico obrata).	
<p>ODPRITE</p> <ul style="list-style-type: none">• ODPRITE pokrovček do konca.	
<p>PRITISNITE</p> <ul style="list-style-type: none">• Počasi in do konca izdihnite zrak.• Stisnite ustnice okrog ustnika in pazite, da ne bi prekrili ventilacijskih zarez. Inhalator usmerite proti zadnjem delu grla.• Med počasnim in globokim vdihom skozi usta PRITISNITE na gumb za sprostitvev odmerka in nadaljujte s počasnim vdihom, dokler je mogoče.• Zadržujte dih 10 sekund ali dokler ga z lahko zadržujete.• Ponovite postopke ZAVRTITE, ODPRITE, PRITISNITE, da boste skupaj vdihnili 2 razprška.• Zaprite pokrovček do naslednje uporabe inhalatorja.	

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za atropin ali njegove derivate, npr. ipratropij ali oksitropij, v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Astma

Zdravila Yanimo Respimat ne smejo uporabljati bolniki z astmo. Njegovi učinkovitost in varnost pri astmi nista raziskani.

Ni primeren za akutne epizode

Zdravilo Yanimo Respimat ni indicirano za zdravljenje akutnih epizod bronhospazma, to je kot olajševalno zdravilo.

Paradokсни bronhospazem

Tako kot druga inhalacijska zdravila lahko zdravilo Yanimo Respimat povzroči paradokсни bronhospazem, ki je lahko življenjsko nevaren. Če se pojavi, je treba zdravilo Yanimo Respimat nemudoma ukiniti in ga zamenjati z drugim zdravilom.

Antiholinergični učinki tiotropija

Glavkom z ozkim zakotjem, hiperplazija prostate ali zapora vratu sečnega mehurja

Ker deluje tiotropij antiholinergično, je treba zdravilo Yanimo Respimat previdno uporabljati pri bolnikih z glavkomom z ozkim zakotjem, s hiperplazijo prostate ali z zaporo vratu sečnega mehurja.

Očesni simptomi

Bolnike je treba opozoriti, naj pazijo, da razpršeno zdravilo ne bi zašlo v oči. Povedati jim je treba, da lahko zaradi tega nastane ali se poslabša glavkom z ozkim zakotjem, pojavi očesna bolečina ali nelagodje v očeh, začasno zamegli vid, lahko vidijo mavrične kroge okoli virov svetlobe ter imajo pordele oči zaradi kongestije veznice in edem roženice. Če se razvije več naštetih simptomov hkrati, morajo prenehati uporabljati zdravilo Yanimo Respimat in se nemudoma posvetovati s specialistom.

Zobni karies

Zaradi suhih ust, o katerih so poročali pri antiholinergičnem zdravljenju, se lahko v daljšem obdobju razvije zobni karies.

Bolniki z okvaro ledvic

Ker se pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) s slabšanjem delovanja ledvic povečuje koncentracija tiotropija, smejo uporabljati zdravilo Yanimo Respimat samo, če je pričakovana korist zdravljenja večja od možnega tveganja. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni na voljo izkušenj z dolgotrajno uporabo (glejte 5.2).

Učinki na srce in ožilje

V klinična preskušanja zdravila Yanimo Respimat niso vključili bolnikov, ki so v preteklem letu utrpeli srčni infarkt, bolnikov z nestabilno ali življenjsko nevarno srčno aritmijo, bolnikov, ki so se v preteklem letu zdravili v bolnišnici zaradi srčnega popuščanja ali so imeli diagnozo paroksizmalne tahikardije (> 100 utripov na minuto). Zato so izkušnje z zdravljenjem teh bolnikov omejene; pri njih je treba zdravilo Yanimo Respimat uporabljati previdno.

Tako kot drugi agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ ima lahko tudi olodaterol pri nekaterih bolnikih klinično pomembne učinke na srce in ožilje, ki se kažejo kot pospešen pulz, zvišan krvni tlak in/ali s simptomi. Če se takšni učinki pojavijo, je treba včasih zdravljenje prekiniti. V poročilih poleg tega navajajo, da agonisti receptorjev beta povzročajo spremembe na elektrokardiogramu (EKG), na primer sploščenost vala T in depresijo segmenta ST, vendar njihov klinični pomen ni znan.

Dolgodelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta₂ je treba previdno dajati bolnikom s srčnožilnimi boleznimi, zlasti z ishemično boleznijo srca, hudo srčno dekompenzacijo, srčnimi aritmijami, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, hipertenzijo in anevrizmo, bolnikom s konvulzivnimi motnjami ali tirotoksikozo, bolnikom z znanim ali domnevnim podaljšanjem intervala QT (npr. QT $> 0,44$ s) in bolnikom, ki so neobičajno odzivni na simpatikomimetične amine.

Hipokaliemija

Agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo znatno hipokaliemijo, katere posledica so lahko neželeni učinki na srce in ožilje. Zmanjšanje ravni kalija v serumu je običajno prehodno in nadomeščanje ni potrebno. Pri bolnikih s hudo KOPB se lahko hipokaliemija poveča zaradi hipoksije in sočasnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5), kar lahko poveča dovzetnost za srčne aritmije.

Hiperglikemija

Inhalacija velikih odmerkov agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko zviša raven glukoze v plazmi.

Anestezijska

Zaradi povečanja občutljivosti za neželene srčne učinke beta-agonističnih bronhodilatatorjev je potrebna previdnost pri načrtovanih operacijah s halogeniranimi ogljikovodikovimi anestetiki.

Zdravila Yanimo Respimat ne smemo uporabljati hkrati z zdravili, ki vsebujejo dolgodelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta₂.

Bolnikom, ki so redno uporabljali inhalacijske kratkodelujoče beta₂-agoniste adrenergičnih receptorjev (npr. štirikrat na dan), je treba svetovati, naj jih uporabljajo samo za lajšanje akutnih respiratornih simptomov.

Zdravila Yanimo Respimat bolniki ne smejo uporabiti pogosteje kot enkrat na dan.

Preobčutljivost

Tako kot pri vseh zdravilih se lahko tudi po uporabi zdravila Yanimo Respimat pojavijo takojšnje preobčutljivostne reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih raziskav *in vivo* o medsebojnem delovanju zdravila Yanimo Respimat z drugimi zdravili niso izvajali, vendar pri sočasni uporabi inhalacij zdravila Yanimo Respimat in drugih zdravil za KOPB, tudi kratkodelujočih simpatikomimetičnih bronhodilatatorjev in inhalacijskih kortikosteroidov, niso zasledili klinično dokazanih interakcij.

Antiholinergična zdravila

Sočasna uporaba tiotropijevega bromida (ene od sestavin zdravila Yanimo Respimat) z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike, ni raziskana, zato je ne priporočajo.

Adrenergične učinkovine

Sočasna uporaba drugih adrenergičnih učinkovin (samih ali v kombinaciji z drugimi zdravili) lahko poveča neželene učinke zdravila Yanimo Respimat.

Derivati ksantina, steroidi ali diuretiki

Sočasno zdravljenje z derivati ksantina, steroidi ali diuretiki, ki ne zadržujejo kalija, lahko poveča hipokaliemični učinek adrenergičnih agonistov (glejte poglavje 4.4).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko oslabijo ali delujejo antagonistično na učinek olodaterola. Uporaba kardioselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko pride v poštev, vendar jih je treba dajati previdno.

Zaviralci MAO in triciklični antidepresivi, zdravila, ki podaljšajo QTc

Zaviralci monoamino oksidaze ali triciklični antidepresivi ali druga zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc, lahko okrepijo delovanje zdravila Yanimo Respimat na srčnožilni sistem.

Farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili

V raziskavah interakcij z drugimi zdravili pri sočasnem dajanju flukonazola (kot modela za zaviralca CYP2C9) niso ugotovili pomembnejših učinkov na sistemsko izpostavljenost olodaterolu.

Sočasno dajanje ketokonazola (kot močnega zaviralca P-gp in CYP3A4) je povečalo sistemsko izpostavljenost olodaterolu za približno 70 %. Odmerka zdravila Yanimio Respimat ni treba prilagoditi.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da olodaterol pri koncentracijah v plazmi, ki jih dosežemo v klinični praksi, ne zavira encimov CYP ali prenašalcev zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tiotropij

Za tiotropij je na voljo zelo malo podatkov o uporabi pri nosečnicah. Študije na živalih pri uporabi klinično relevantnih odmerkov ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Olodaterol

Za olodaterol ni kliničnih podatkov o izpostavljenosti med nosečnostjo. Predklinični podatki o olodaterolu kažejo pri uporabi večkratnih terapevtskih odmerkov na značilne učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Yanimio Resimat.

Tako kot drugi agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko tudi olodaterol zaradi sproščajočega učinka na gladke maternične mišice zavre porod.

Dojenje

Ni kliničnih podatkov o doječih ženskah, ki so bile izpostavljene tiotropiju in/ali olodaterolu.

V študijah na živalih so pri uporabi tiotropija in olodaterola obe učinkovini ali njune presnovke odkrili v mleku doječih podganjih samic, vendar ni znano, ali se katera od njiju izloča v materino mleko pri ljudeh.

Odločiti se je treba med nadaljevanjem ali prenehanjem dojenja in nadaljevanjem ali prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Yanimio Respimat, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti tega zdravljenja za mater.

Plodnost

Za tiotropij in olodaterol ali kombinacijo obeh spojin ni na voljo kliničnih podatkov o plodnosti. Predklinične raziskave o posamičnih sestavinah, tiotropiju in olodaterolu, niso pokazale škodljivega učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Raziskav o učinkih na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvajali.

Bolnikom je treba povedati, da so pri uporabi zdravila Yanimio Respimat poročali o omotici in zamegljenem vidu, in svetovati, naj bodo zato pri vožnji avtomobila in upravljanjem s stroji previdni. Če se pojavijo opisani simptomi, naj se izogibajo dejavnostim, ki so lahko nevarne, na primer vožnji in upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek o varnostnih lastnostih

Številne od naštetih neželenih učinkov lahko pripišemo antiholinergičnim lastnostim tiotropijevega bromida ali beta₂-adrenergičnim lastnostim olodaterola, sestavinama zdravila Yanimo Respimat.

b) Preglednica neželenih učinkov

Pogostnosti navedenih neželenih učinkov temeljijo na grobih ocenah njihove pojavnosti (to je dogodkih, pripisanih zdravilu Yanimo Respimat). Pridobili so jih pri bolnikih, ki so prejeli odmerke po 5 mikrogramov tiotropija in 5 mikrogramov olodaterola (1.302 bolnika), in sicer na podlagi združenih podatkov iz 5 kliničnih raziskav z vzporednimi skupinami bolnikov, nadzorovanih z aktivnim zdravilom ali placebo, ki so zajele bolnike s KOPB in v katerih je obdobje zdravljenja trajalo od štirih do 52 tednov.

Neželene reakcije, o katerih so poročali v vseh kliničnih preskušanjih z zdravilom Yanimo Respimat, so našteje po organskih sistemih.

Seznam zajema tudi vse neželene reakcije, o katerih so pred tem poročali v povezavi s posameznima sestavinama zdravila.

Pogostnost je opredeljena na podlagi naslednjega dogovora:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); *zelo redki* ($< 1/10.000$); *neznana pogostnost* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželena reakcija	Pogostnost
Infekcije in infestacije	nazofaringitis	redki
Presnovne in prehranske motnje	dehidracija	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	omotica	občasni
	nespečnost	občasni
	glavobol	občasni
Očesne bolezni	zamegljen vid	redki
	glavkom	neznana pogostnost
	povišan očesni tlak	neznana pogostnost
Srčne bolezni	atrijska fibrilacija	občasni
	palpitacije	občasni
	tahikardija	občasni
	supraventrikularna tahikardija	redki
Žilne bolezni	hipertenzija	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni
	disfonija	redki
	epistaksa	redki
	laringitis	redki
	faringitis	redki
	bronhospazem	neznana pogostnost
	sinusitis	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	suha usta	pogosti
	zaprtje	občasni
	gingivitis	redki
	navzea	redki
	orofaringealna kandidoza	redki
	črevesna zapora paralitični ileus	neznana pogostnost
	zobni karies	neznana pogostnost
	disfagija	neznana pogostnost
	gastroezofagealna refluksna bolezen	neznana pogostnost
	glositis	neznana pogostnost

	stomatitis	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja, boleznimunskega sistema	angioedem	redki
	urtikarija	redki
	preobčutljivost	redki
	pruritus	redki
	anafilaktična reakcija	neznana pogostnost
	izpuščaj	neznana pogostnost
	suha koža	neznana pogostnost
	kožne okužbe in razjede	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu ¹	redki
	artralgija	redki
	oteklost sklepov	neznana pogostnost
Bolezni ledvic in sečil	retencija urina	redki
	dizurija	redki
	okužba sečil	neznana pogostnost

¹Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravlilu Yanimo Respimat, pri posameznih sestavinah zdravila pa ne.

c) Opis izbranih neželenih reakcij

Zdravilo Yanimo Respimat vsebuje tiotropij in olodaterol, zato ima antiholinergične in beta₂-adrenergične lastnosti.

Antiholinergične neželene reakcije

V dolgotrajnih 52-tedenskih kliničnih preizkušanjih zdravila Yanimo Respimat so bila suha usta najpogostnejši neželeni antiholinergični učinek pri približno 1,7 % bolnikov, ki so se zdravili z njim, ter pri 2,7 % bolnikov, ki so se zdravili s tiotropijem v odmerkih po 5 mikrogramov, oziroma pri 1 % zdravljenih z olodaterolom v odmerkih po 5 mikrogramov. Zaradi suhih ust so zdravljenje prekinili pri 1 od 1029 bolnikov (0,1 %), ki so se zdravili z zdravilom Yanimo Respimat.

Resni neželeni učinki, ki so povezani z antiholinergičnim delovanjem, so glavkom, zaprtje, črevesna zapora, vključno s paraličnim ileusom, in retencija urina.

Betaadrenergične neželene reakcije

V dolgotrajnih 52-tedenskih kliničnih preizkušanjih zdravila Yanimo Respimat so bili najpogostnejši betaadrenergični neželeni učinki palpitacije, tahikardija in hipertenzija.

Olodaterol, ena od sestavin zdravila Yanimo Respimat, je učinkovina iz terapevtske skupine dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂. Zato je treba upoštevati tudi možnost pojava drugih neželenih učinkov skupine agonistov adrenergičnih receptorjev beta, ki v preglednici niso naštet, kot so aritmija, miokardna ishemija, angina pectoris, hipotenzija, tremor, nervoza, mišični krči, utrujenost, splošno slabo počutje, hipokaliemija, hiperglikemija in presnovna acidoza.

d) Druge posebne skupine

Pri starejših bolnikih se lahko poveča antiholinergični učinek.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju zdravila Yanimio Respimat je malo podatkov. Zdravilo Yanimio Respimat so preizkusili v odmerkih do 5 mikrogramov/10 mikrogramov (tiotropija/olodaterola) pri bolnikih s KOPB in v odmerkih do 10 mikrogramov/40 mikrogramov (tiotropija/olodaterola) pri zdravih prostovoljcih; zasledili niso nobenih klinično pomembnih učinkov. Posledice prevelikih odmerkov so lahko pretirani antimuskarinski učinki tiotropija ali pretirani beta₂-agonistični učinki olodaterola ali oboji.

Simptomi

Preveliko odmerjanje antiholinergika tiotropija

Veliki odmerki tiotropija lahko povzročijo antiholinergične znake in simptome.

Toda pri zdravih prostovoljcih se po enkratnem inhalacijskem odmerku do 340 mikrogramov tiotropijevega bromida sistemski antiholinergični neželeni učinki niso pojavili. Poleg tega razen suhih ust ali žrela in suhe nosne sluznice, po 14-dnevnem dajanju odmerkov do 40 mikrogramov tiotropija v raztopini za inhaliranje pri zdravih prostovoljcih niso opazili pomembnejših neželenih učinkov, z izjemo izrazitega zmanjšanja nastajanja sline od sedmega dne naprej.

Preveliko odmerjanje agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ olodaterola

Preveliko odmerjanje olodaterola lahko povzroči pretirane učinke, značilne za agoniste adrenergičnih receptorjev beta₂, npr. miokardno ishemijo, hipertenzijo ali hipotenzijo, tahikardijo, aritmije, palpitacije, omotico, nervozo, nespečnost, anksioznost, glavobol, tremor, suha usta, mišične krče, navzeo, utrujenost, splošno slabo počutje, hipokaliemijo, hiperglikemijo in presnovno acidozo.

Ukrepi pri prevelikem odmerjanju

Zdravljenje z zdravilom Yanimio Respimat je treba prekiniti. Indicirano je podporno in simptomatično zdravljenje. Bolnike z resnimi posledicami je treba zdraviti v bolnišnici. Presoditi je treba o uvedbi kardioselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, ki jih je treba dajati skrajno previdno, ker lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta sprožijo bronhospazem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergični v kombinaciji z antiholinergiki

Oznaka ATC: R03AL06

Mehanizem delovanja

Yanimio Respimat

Zdravilo Yanimio Respimat je raztopina za inhaliranje, ki vsebuje fiksno kombinacijo tiotropija (dolgodelujočega antagonistu muskarinskih receptorjev) in olodaterola (dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ (LAMA/LABA)), v inhalatorju, ki sprosti rahlo meglico.

Učinkovini imata zaradi različnih mehanizmov delovanja aditivni bronhodilatacijski učinek. Kaže, da so muskarinski receptorji bolj izraženi v centralnih, adrenergični receptorji beta₂ pa v perifernih dihalnih poteh, zato bi morala kombinacija tiotropija in olodaterola zagotavljati optimalno bronhodilatacijo v vseh pljučnih predelih.

Tiotropij

Tiotropijev bromid je dolgodelujoči, specifični antagonist muskarinskih receptorjev. Ima podobno afiniteto za podtipe receptorjev M₁ do M₅. V dihalnih poteh se kompetitivno in reverzibilno veže za receptorje M₃ v gladkih mišicah bronhijev in deluje antagonistično na holinergične (bronhokonstriksijske) učinke acetilholina, kar povzroči sproščanje gladkih mišic bronhijev. Učinek je odvisen od velikosti odmerka in traja dlje od 24 ur. Tiotropijev bromid ima kot N-kvarterni antiholinergik pri dajanju z inhalacijo topikalni (bronho-) selektivni učinek in sprejemljiv terapevtski razpon, preden se pojavijo sistemski antiholinergični učinki.

Olodaterol

Olodaterol ima veliko afiniteto in veliko selektivnost za adrenergične receptorje beta₂.

Študije *in vitro* kažejo, da ima olodaterol 241-krat močnejši agonistični učinek na adrenergične receptorje beta₂ kot na adrenergične receptorje beta₁ in 2299-krat močnejši agonistični učinek nanje kot na adrenergične receptorje beta₃.

Farmakološki učinki spojine so posledica njene vezave na adrenergične receptorje beta₂ in njihove aktivacije pri topikalni uporabi spojine z inhalacijo.

Posledica aktivacije teh receptorjev v dihalnih poteh je stimulacija znotrajcelične adenil-ciklaze, encima, ki posreduje sintezo cikličnega adenzin-3',5'-monofosfata (cAMP). Povečana raven cAMP povzroči bronhodilatacijo, tako da sprosti celice gladkih mišic dihalnih poti.

Na podlagi predkliničnih podatkov je olodaterol dolgodelujoči, selektivni agonist adrenergičnih receptorjev beta₂ (LABA) s hitrim začetkom delovanja in najmanj 24-urnim učinkovanjem.

Adrenergične receptorje beta delimo na tri podskupine, in sicer adrenergične receptorje beta₁, ki so pretežno izraženi na srčni gladki mišici, adrenergične receptorje beta₂, ki prevladujejo na gladkih mišicah dihalnih poti, in adrenergične receptorje beta₃, ki so pretežno izraženi na adipoznem tkivu. Agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ povzročajo bronhodilatacijo. Adrenergični receptorji beta₂ so prevladujoči adrenergični receptorji v gladkih mišicah dihalnih poti, najdemo pa jih tudi na površini različnih drugih celic, na primer na pljučnem epiteliju in endotelijskih celicah v srcu. Kako delujejo receptorji beta₂ v srcu, ni povsem znano, vendar je zaradi njihove prisotnosti na tem mestu možno, da imajo določene učinke na srce tudi visoko selektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂.

Učinki na elektrofiziološke lastnosti srca

Tiotropij

V namenski raziskavi o učinku na interval QT, v kateri je sodelovalo 53 zdravih prostovoljcev, tiotropij v obliki praška za inhaliranje po 18 mikrogramov in 54 mikrogramov (to je trikratni terapevtski odmerek) v obdobju 12 dni ni pomembno podaljšal intervala QT na EKG.

Olodaterol

Učinek olodaterola na interval QT/QTc na EKG so proučevali pri 24 zdravih prostovoljcih in prostovoljkah, ki so sodelovali v dvojno slepi, randomizirani, s placebom in z zdravilno učinkovino (moksifloksacin) nadzorovani raziskavi. V primerjavi s placebom je po enkratnih odmerkih olodaterola po 10, 20, 30 in 50 mikrogramov v obdobju 20 minut do 2 ur po jemanju srednja sprememba izhodiščnega intervala QT znašala v odvisnosti od velikosti odmerka, od 1,6 (10 mikrogramov olodaterola) do 6,5 ms (50 mikrogramov olodaterola), pri čemer je bila pri vseh velikostih odmerka zgornja mejna vrednost dvostranskih 90-odstotnih intervalov zaupanja manj kot 10 ms pri individualno popravljenih intervalih QT (QTcI).

Učinek 5 mikrogramov in 10 mikrogramov olodaterola na srčno frekvenco in ritem so ocenjevali z neprekinjenim 24-urnim snemanjem EKG (s Holterjevim monitorjem) pri podskupini 772 bolnikov v 48-tedenskih, s placebom nadzorovanih raziskavah 3. faze. Raziskave niso pokazale z velikostjo odmerka ali časom povezanih trendov ali vzorcev v velikostih srednjih sprememb srčne frekvence ali prezgodnjih

utripov. Premiki od izhodiščnih vrednosti pre zgodnjih utripov do njihovih vrednosti ob koncu zdravljenja niso nakazovali pomembnejše razlike med odmerkom olodaterola po 5 mikrogramov in 10 mikrogramov in placebo.

Yanimo Respimat

V dve 52-tedenski, dvojno slepi, randomizirani preizkušnji zdravila Yanimo Respimat so vključili 5.162 bolnikov s KOPB. V analizi združenih podatkov je bil delež preizkušancev s spremembami intervala QTcF (popravek po Fridericii), s korekcijo za izhodiščno vrednost, ki so bile 40 minut po odmerku > 30 ms, 85., 169. in 365. dan 3,1 %, 4,7 % in 3,6 % v skupini, ki je uporabljala Yanimo Respimat, 4,1 %, 4,4 % in 3,6 % v skupini, ki je uporabljala olodaterol, in 3,4 %, 2,3 % in 4,6 % v skupini, ki je uporabljala tiotropij v odmerkih po 5 mikrogramov.

Klinična učinkovitost in varnost

Program kliničnega razvoja zdravila Yanimo Respimat III. faze je zajemal tri dvojno slepa randomizirana preskušanja:

- (i) dve ponovljeni 52-tedenski raziskavi z vzporednimi skupinami preizkušancev, v katerih so zdravilo Yanimo Respimat primerjali s tiotropijem po 5 mikrogramov in olodaterolom po 5 mikrogramov (1.029 jih je uporabljalo zdravilo Yanimo Respimat) [preskušanja 1 in 2];
- (ii) ena 6-tedenska navzkrižna raziskava, v kateri so zdravilo Yanimo Respimat primerjali s tiotropijem po 5 mikrogramov in olodaterolom po 5 mikrogramov ter placebo (139 preizkušancev je uporabljalo zdravilo Yanimo Respimat) [preskušanje 3].

V teh raziskavah so za primerjalni zdravili, tiotropij po 5 mikrogramov in olodaterol po 5 mikrogramov ter placebo, uporabili inhalator Respimat.

Značilnosti bolnikov

Večina od 5.162 bolnikov, ki sta jih zajeli globalni 52-tedenski preskušanja [preskušanja 1 in 2], so bili moškega spola (73 %), belci (71 %) ali Azijci (25 %); srednje starosti 64,0 leta. Srednja vrednost FEV₁ po vnosu bronhodilatatorja je bila 1,37 l (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). Srednja odzivnost na β_2 -agonist je bila 16,6 % izhodiščne vrednosti (0,171 l). Sočasna dovoljena zdravila za pljučne bolezni so bili inhalacijski steroidi [47 %] in ksantini [10 %].

Šesttedensko preskušanje [preskušanje 3] so izpeljali v Evropi in Severni Ameriki. Večina od 219 bolnikov je bila moškega spola (59 %) in belcev (99 %) srednje starosti 61,1 leta. Srednja vrednost FEV₁ po vnosu bronhodilatatorja je bila 1,55 l (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). Srednja odzivnost na β_2 -agonist je bila 15,9 % izhodiščne vrednosti (0,193 l). Sočasna dovoljena zdravila za pljučne bolezni so bili inhalacijski steroidi [41 %] in ksantini [4 %].

Učinki na pljučno funkcijo

V 52-tedenskih raziskavah je zdravilo Yanimo Respimat, uporabljeno enkrat na dan zjutraj, pomembno izboljšalo pljučno funkcijo 5 minut po prvem odmerku v primerjavi s tiotropijem po 5 mikrogramov (srednje povečanje FEV₁ 0,137 l v primerjavi z 0,058 l po vnosu tiotropija po 5 mikrogramov [p < 0,0001] in 0,125 l po vnosu olodaterola po 5 mikrogramov [p = 0,16]).

V obeh raziskavah sta se odziv FEV₁ AUC_{0-3h} in odziv FEV₁ pred naslednjim odmerkom v 24 tednih med zdravljenjem z zdravilom Yanimo Respimat v primerjavi s tiotropijem po 5 mikrogramov in olodaterolom po 5 mikrogramov pomembno izboljšala (primarna opazovana dogodka pri pljučni funkciji) (preglednica 1).

Preglednica 1. Razlika med FEV₁ AUC_{0-3h} in odzivom FEV₁ pred naslednjim odmerkom pri zdravlilu Yanimo Respimat v primerjavi s tiotropijem po 5 mikrogramov in olodaterolom po 5 mikrogramov po 24 mesecih (preskušnji 1 in 2)

	Odziv FEV ₁ AUC _{0-3h}				Odziv FEV ₁ pred naslednjim odmerkom			
	Preskušanje 1		Preskušanje 2		Preskušanje 1		Preskušanje 2	
	n	srednja vrednost	n	srednja vrednost	n	srednja vrednost	n	srednja vrednost
Yanimo Respimat v primerjavi:	522	--	502	--	521	--	497	--
s tiotropijem po 5 mikrogramov	526	0,117 l	500	0,103 l	520	0,071 l	498	0,050 l
z olodaterolom po 5 mikrogramov	525	0,123 l	507	0,132 l	519	0,082 l	503	0,088 l

Izhodiščna vrednost FEV₁ pred zdravljenjem: preskušanje 1 = 1,16 l; preskušanje 2 = 1,15 l

p ≤ 0,0001 za vse primerjave

n= število bolnikov

Pri bolnikih z višjo izhodiščno stopnjo reverzibilnosti je bil pri uporabi zdravila Yanimo Respimat odziv na bronhodilatator večinoma večji kot pri bolnikih z nižjo izhodiščno stopnjo reverzibilnosti.

Močnejši bronhodilatacijski učinki zdravila Yanimo Respimat v primerjavi s tiotropijem po 5 mikrogramov in olodaterolom po 5 mikrogramov so trajali celotno 52-tedensko obdobje zdravljenja. Zdravilo Yanimo Respimat je v primerjavi s tiotropijem po 5 mikrogramov in olodaterolom po 5 mikrogramov izboljšal tudi jutranjo in večerno vrednost PEFR (hitrost največjega pretoka zraka med izdihom), kar so pokazali dnevnik bolnikov, ki so jih izpolnjevali vsak dan.

V 6-tedenskem preskušanju je bil odziv FEV₁ na zdravilo Yanimo Respimat pomembno boljši od odziva na tiotropij po 5 mikrogramov, olodaterol po 5 mikrogramov in placebo (p < 0,0001) ves čas 24-urnega odmernega intervala (preglednica 2).

Preglednica 2. Povprečna razlika v FEV₁ (l) v 3, 12 in 24 urah ter razlika v FEV₁ (l) pred naslednjim odmerkom pri zdravlilu Yanimo Respimat v primerjavi s tiotropijem po 5 mikrogramov, olodaterolom po 5 mikrogramov in placebom po 6 tednih (preskušanje 3)

	n	3 ure povprečje	n	12 ur povprečje	24 ur povprečje ¹	Pred naslednjim odmerkom
Yanimo Respimat v primerjavi:	138		138			
s tiotropijem po 5 mikrogramov	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
z olodaterolom po 5 mikrogramov	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
s placebom	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

Izhodiščna vrednost FEV₁ pred zdravljenjem = 1,30 l

¹ primarni opazovani dogodek

p < 0,0001 za vse primerjave

n= število bolnikov

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Zdravilo Yanimo Respimat je izboljšalo z zdravjem povezano kakovost življenja, kar se je pokazalo z zmanjšanjem skupne ocene na vprašalniku o dihanju bolnišnice St. George (SGRQ – St. George Respiratory Questionnaire). Po 24 tednih se je pri zdravljenju z zdravilom Yanimo Respimat srednja skupna ocena na vprašalniku SGRQ statistično pomembno izboljšala v primerjavi z zdravljenjem s tiotropijem po 5 mikrogramov in olodaterolom po 5 mikrogramov (preglednica 3). Izboljšale so se vse domene vprašalnika SGRQ. Klinično pomembno izboljšanje skupne ocene na vprašalniku SGRQ (najmanjša klinično pomembna razlika (MICD), opredeljena kot zmanjšanje za najmanj 4 enote v primerjavi z izhodiščno vrednostjo) je bilo pri zdravilu Yanimo Respimat pogostejše kot pri tiotropiju po 5 mikrogramov (57,5 % v primerjavi z 48,7 %, $p = 0,0001$) in olodaterolu po 5 mikrogramov (57,5 % v primerjavi s 44,8 %, $p < 0,0001$).

Preglednica 3. Skupna ocena na vprašalniku SGRQ po 24 tednih zdravljenja

		n	Povprečje (sprememba v primerjavi z izhodiščno vrednostjo)	Razlika v primerjavi z zdravilom Yanimo Respimat srednja vrednost (p-vrednost)
Skupna ocena	izhodiščna vrednost		43,5	
	Yanimo Respimat	979	36,7 (-6,8)	
	tiotropij po 5 mikrogramov	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p = 0,025)
	olodaterol po 5 mikrogramov	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p = 0,002)

n= število bolnikov

Dispneja

Po 24 tednih je srednji indeks TDI (Transition Dyspnea Index) znašal 1,98 enote pri zdravilu Yanimo Respimat, kar je pomenilo pomembno izboljšanje v primerjavi s tiotropijem po 5 mikrogramov (srednja razlika 0,36, $p = 0,008$) in olodaterolom po 5 mikrogramov (srednja razlika 0,42, $p = 0,002$).

Ocena po indeksu TDI (TDI focal score) je pokazal klinično pomembno izboljšanje (MICD, opredeljena kot vrednost najmanj 1 enote) pri več bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Yanimo Respimat, kot pri tistih, ki so uporabljali tiotropij po 5 mikrogramov (54,9 % v primerjavi s 50,6 %, $p = 0,0546$) ali olodaterol po 5 mikrogramov (54,9 % v primerjavi z 48,2 %, $p = 0,0026$).

Uporaba olajševalcev

Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Yanimo Respimat, so podnevi in ponoči potrebovali manj olajševalca salbutamola kot bolniki, ki so se zdravili s tiotropijem po 5 mikrogramov ali olodaterolom po 5 mikrogramov (srednja pogostnost uporabe olajševalca podnevi je bila pri uporabi zdravila Yanimo Respimat 0,76-krat na dan, pri tiotropiju po 5 mikrogramov 0,97-krat in pri olodaterolu po 5 mikrogramov 0,87-krat, $p < 0,0001$; srednja pogostnost uporabe olajševalca ponoči je bila pri uporabi zdravila Yanimo Respimat 1,24-krat na dan, pri tiotropiju po 5 mikrogramov 1,69-krat in pri olodaterolu po 5 mikrogramov 1,52-krat, $p < 0,0001$).

Globalna ocena bolnikov

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Yanimo Respimat, je bilo izboljšanje dihanja večje kot pri tistih, ki so se zdravili s tiotropijem po 5 mikrogramov ali olodaterolom po 5 mikrogramov, kar je pokazala ocena na lestvici globalne ocene bolnikov (Patient's Global Rating (PGR) scale).

Poslabšanja bolezni

V preteklosti je že bilo dokazano, da tiotropij po 5 mikrogramov v primerjavi s placebom statistično pomembno zmanjša tveganje za poslabšanja KOPB. Poslabšanje KOPB je bilo dodatni opazovani dogodek v dveh 52-tedenskih ključnih preskušanih (preskušani 1 in 2). V zbirki združenih podatkov je bil delež bolnikov, ki se jim je KOPB med zdravljenjem z zdravilom Yanimo Respimat vsaj enkrat zmerno ali hudo

poslabšala, 27,7 %, v primerjavi z 28,8 % med zdravljenjem s tiotropijem po 5 mikrogramov ($p = 0,39$). Študije niso bile posebej zasnovane za ocenjevanje učinka zdravljenja glede na poslabšanje KOPB.

Inspiratorna kapaciteta, nelagodje pri dihanju in čas obremenitvene vzdržljivosti

Učinek zdravila Yanimo Respimat na inspiratorno kapaciteto, nelagodje pri dihanju in manjšo obremenitveno vzdržljivost zaradi simptomov so raziskali v treh dvojno slepih randomiziranih preskušanjih pri bolnikih s KOPB:

- (i) dve ponovljeni 6-tedenski navzkrižni preskušanja, v katerih so zdravilo Yanimo Respimat primerjali s tiotropijem po 5 mikrogramov, olodaterolom po 5 mikrogramov in placebom med poganjanjem kolesa s konstantno obremenitvijo (450 bolnikov je jemalo zdravilo Yanimo Respimat) [preskušanja 4 in 5];
- (ii) eno 12-tedensko preskušanje z vzporednimi skupinami, v katerem so zdravilo Yanimo Respimat primerjali s placebom med poganjanjem kolesa s konstantno obremenitvijo (139 preizkušancev je prejelo zdravilo Yanimo Respimat) in med hojo s konstantno hitrostjo (podskupina bolnikov) [preskušanje 6].

Zdravilo Yanimo Respimat je po 6 tednih pomembno izboljšalo inspiratorno kapaciteto med mirovanjem dve uri po odmerku v primerjavi s tiotropijem po 5 mikrogramov (0,114 l, $p < 0,0001$; preskušanje 4, 0,088 l, $p = 0,0005$; preskušanje 5), olodaterolom po 5 mikrogramov (0,119 l, $p < 0,0001$; preskušanje 4, 0,080 l, $p = 0,0015$; preskušanje 5) in placebom (0,244 l, $p < 0,0001$; preskušanje 4, 0,265 l, $p < 0,0001$; preskušanje 5).

V preskušanjih 4 in 5 je zdravilo Yanimo Respimat v 6 tednih pomembno izboljšalo čas vzdržljivosti med poganjanjem kolesa s konstantno obremenitvijo v primerjavi s placebom (preskušanje 4: geometrična sredina časa obremenitvene vzdržljivosti je bila 454 sekund pri zdravilu Yanimo Respimat in 375 sekund pri placebo (20,9-odstotno izboljšanje, $p < 0,0001$); preskušanje 5: geometrična sredina časa vzdržljivosti je bila 466 sekund pri zdravilu Yanimo Respimat in 411 sekund pri placebo (13,4-odstotno izboljšanje, $p < 0,0001$).

V preskušanju 6 je zdravilo Yanimo Respimat po 12 tednih pomembno izboljšalo čas vzdržljivosti med poganjanjem kolesa s konstantno obremenitvijo v primerjavi s placebom (geometrična sredina časa vzdržljivosti je bila 528 sekund pri zdravilu Yanimo Respimat in 464 sekund pri placebo (13,8-odstotno izboljšanje, $p < 0,021$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Yanimo Respimat za vse podskupine pediatrične populacije pri kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB) na podlagi sklepa o opustitvi za skupino zdravil (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

a. Splošni uvod

Pri dajanju tiotropija in olodaterola v kombinaciji z inhalacijo so bili farmakokinetični parametri posamezne sestavine podobni kot pri ločenem dajanju obeh učinkovin.

Tiotropij in olodaterol imata v razponu terapevtskih odmerkov linearno farmakokinetiko. Z inhalacijami enkrat na dan se vzpostavi dinamično ravnovesje tiotropija v 7 dneh. Dinamično ravnovesje olodaterola se vzpostavi po 8 dneh vsakodnevnih inhalacij, kopičenje pa je do 1,8-krat večje kot po enkratnem odmerku.

b. Splošne značilnosti učinkovine po dajanju zdravila

Absorpcija

Tiotropij: Podatki o izločanju učinkovine s sečem pri mladih, zdravih prostovoljcih kažejo, da doseže po inhalaciji z inhalatorjem RESPIMAT sistemski obtok približno 33 % odmerka. Absolutna biološka uporabnost peroralne raztopine je bila 2 do 3 %. Koncentracija tiotropija v plazmi je največja 5 do 7 minut po inhalaciji z inhalatorjem RESPIMAT.

Olodaterol: Pri zdravih prostovoljcih je bila ocena absolutne biološke uporabnosti olodaterola po inhalaciji približno 30 %, pri dajanju v obliki peroralne raztopine pa 1 %. Koncentracija olodaterola v plazmi je bila večinoma največja 10 do 20 minut po inhalaciji zdravila z inhalatorjem RESPIMAT.

Porazdelitev

Tiotropij: Na beljakovine v plazmi se veže 72 % tiotropija, njegova prostornina porazdelitve pa je 32 l/kg. Raziskave pri podganah so pokazale, da skozi krvno-možgansko pregrado ne prehaja pomembnejša količina tiotropija.

Olodaterol: Na beljakovine v plazmi se veže približno 60 % olodaterola, njegova prostornina porazdelitve pa je 1.110 litrov. Olodaterol je substrat za P-gp in prenašalce OAT1, OAT3 in OCT1. Olodaterol ni substrat za naslednje prenašalce: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 in OCT3.

Biotransformacija

Tiotropij: Obseg presnavljanja je majhen. Na to kaže podatek, da se 74 % intravenskega odmerka izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Ester tiotropija se neencimsko cepi v alkoholno in kislinsko sestavino (N-metilskopin in ditienuilglikolno kislino), od katerih se nobena ne veže na muskarinske receptorje. Preizkusi *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi in človeškimi hepatociti kažejo, da se nato določena količina zdravila (< 20 % odmerka po intravenskem dajanju) presnavlja z od citokroma P450 (CYP) 2D6 in 3A4 odvisno oksidacijo ter nato z glutationsko konjugacijo v več različnih presnovkov II. faze.

Olodaterol: V veliki meri se presnavlja z neposredno glukuronidacijo in O-demetilacijo na metoksi delu, ki jima sledi konjugacija. Od šestih odkritih presnovkov se samo nekonjugirani produkt demetilacije veže na receptorje beta₂, vendar ga pri kronični inhalaciji priporočenih terapevtskih odmerkov ali do 4-krat večjih odmerkov v plazmi ni mogoče izmeriti. Pri O-demetilaciji olodaterola sodelujeta izoencima P450 CYP2C9 in CYP2C8, nekoliko tudi CYP3A4, pri nastanku olodaterolovih glukuronidov pa izoforme uridin difosfat glikozil-transferaze UGT2B7, UGT1A1, 1A7 in 1A9.

Izločanje

Tiotropij: Pri zdravih prostovoljcih je skupni očistek 880 ml/min. Intravensko vneseni tiotropij se pretežno izloči nespremenjen s sečem (74 %). Pri bolnikih s KOPB se po inhalaciji v stanju dinamičnega ravnovesja s sečem izloči 18,6 % odmerka, preostanek pa je pretežno neabsorbirano zdravilo v črevesu, ki se izloči z blatom. Ledvični očistek tiotropija je večji od hitrosti glomerulne filtracije, kar kaže na aktivno izločanje v seč. Efektivna razpolovna doba tiotropija je pri bolnikih s KOPB po inhalaciji 27 do 45 ur.

Olodaterol: Pri zdravih prostovoljcih je skupni očistek olodaterola 872 ml/min, ledvični očistek pa 173 ml/min. Po intravenskem dajanju s [¹⁴C] označenega olodaterola so 38 % radioaktivnega odmerka izmerili v seču, 53 % pa v blatu. Količina nespremenjenega olodaterola, ki so ga izmerili v seču po intravenskem dajanju, je bila 19 %. Po peroralnem dajanju so v seču izmerili samo 9 % radioaktivnosti (0,7 % nespremenjenega olodaterola), največji delež pa v blatu (84 %). Več kot 90 % odmerka se je po intravenskem in peroralnem dajanju izločilo v 6 oziroma 5 dneh. Po inhalaciji je bila količina nespremenjenega olodaterola v seču, ki se je pri zdravih prostovoljcih izločil v odmernem intervalu v stanju dinamičnega ravnovesja 5 do 7 % odmerka. Koncentracija olodaterola v plazmi se po inhalaciji manjša v več fazah, končna razpolovna doba pa je približno 45 ur.

c. Značilnosti pri bolnikih

Tiotropij: Kot pri vseh zdravilih, ki se izločajo skozi ledvice, je bil ledvični očistek tiotropija, ki je bil pri bolnikih s KOPB, mlajših od 65 let, 347 ml/min, pri bolnikih, starih 65 let ali več, manjši, in sicer 275 ml/min. To pa ni povzročilo ustreznega povečanja vrednosti AUC_{0-6,ss} ali C_{max,ss}.

Olodaterol: Farmakokinetična metaanaliza podatkov iz 2 nadzorovanih kliničnih raziskav, v katerih je sodelovalo 405 bolnikov s KOPB in 296 bolnikov z astmo, je pokazala, da zaradi vpliva starosti, spola in telesne mase na sistemsko izpostavljenost olodaterolu odmerka ni treba prilagajati.

Etnična pripadnost

Olodaterol: Primerjava farmakokinetičnih podatkov v posameznih raziskavah in med raziskavami z olodaterolom je pokazala trend v smeri večje sistemske izpostavljenosti pri Japoncih in drugih Azijcih kot pri belcih.

V kliničnih raziskavah z olodaterolom, v katerih so belci in Azijci do eno leto uporabljali inhalator Respimat z odmerki olodaterola, ki so bili do dvakrat večji od priporočenih terapevtskih odmerkov, niso odkrili znakov, ki bi kazali na manjšo varnost zdravila.

Ledvična insuficienca

Tiotropij: Po enkrat dnevni uporabi inhalacij tiotropija do doseganja dinamičnega ravnovesja je bila pri bolnikih s KOPB in blago ledvično okvaro (CL_{CR} 50 do 80 ml/min) v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo ($CL_{CR} > 80$ ml/min) $AUC_{0-6,ss}$ nekoliko večja (za 1,8 do 30 %), $C_{max,ss}$ pa podobna. Pri preizkušancih z zmerno do hudo ledvično okvaro ($CL_{CR} < 50$ ml/min) je bila po intravenskem dajanju tiotropija skupna izpostavljenost dvakrat večja (za 82 % večja AUC_{0-4h} in za 52 % večja C_{max}) kot pri preizkušancih z normalno ledvično funkcijo, kar so potrdila opažanja po inhalaciji praška.

Olodaterol: Pri bolnikih z ledvično okvaro se sistemska izpostavljenost ni klinično pomembno povečala.

Jetrna insuficienca

Tiotropij: Jetrna insuficienca predvidoma pomembneje ne vpliva na farmakokinetiko tiotropija. Tiotropij se pretežno izloča skozi ledvice (74 % pri zdravih mladih prostovoljcih) in z enostavno neencimsko cepitvijo estra v farmakološko neaktivne produkte.

Olodaterol: Med bolniki z blago ali zmerno jetrno okvaro in zdravimi bolniki v kontrolni skupini ni bilo razlik v izločanju olodaterola niti vezavi na beljakovine. Študij pri preizkušancih s hudo jetrno okvaro niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tiotropij in olodaterol

V nekliničnih raziskavah kombinacije tiotropija in olodaterola so zasledili učinke samo pri izpostavljenosti, ki je bila toliko večja od največje izpostavljenosti pri človeku, da se ne smatrajo kot pomembni za klinično uporabo.

Tiotropij

Študije o genotoksičnosti in kancerogenosti niso pokazale posebnega tveganja za ljudi. Škodljive učinke na brejost, razvoj zarodka in ploda, porod ali poporodni razvoj so se pojavili samo pri odmerkih, ki so bili toksični za samice. Tiotropijev bromid pri podganah in kuncih ni imel teratogenih učinkov. Respiratorne (draženje) in urogenitalne (prostatitis) spremembe ter reproduktivno toksičnost so ugotovili pri lokalni ali sistemske izpostavljenosti, ki je bila več kot petkrat večja od terapevtske.

Olodaterol

Študije o genotoksičnosti in kancerogenosti niso pokazale posebnega tveganja za ljudi.

Opazili so povečano pojavnost mezovarijskih leiomiomov pri podganah ter leiomiomov maternice in leiomiosarkomov pri miših. Ti veljajo za učinek skupine zdravil na glodavce po dolgotrajni izpostavljenosti velikim odmerkom agonistov receptorjev β_2 . Do zdaj med agonisti receptorjev β_2 in rakom pri ljudeh ni znane povezave.

Pri podganah inhalacije odmerkov po 1.054 mikrogramov/kg na dan (< 2.600-krat večja izpostavljenost kot pri človeku ($AUC_{(0-24h)}$) pri odmerku po 5 mikrogramov) niso delovale teratogeno. Pri brejih samicah novozelandskih belih kuncev je bil inhalacijski odmerek olodaterola po 2.489 mikrogramov/kg na dan (približno 7.130-krat večja izpostavljenost kot pri človeku ob odmerkih po 5 mikrogramov na podlagi $AUC_{(0-24h)}$) toksičen za plodove, kar je značilen učinek stimulacije adrenergičnih receptorjev β . Znaki so bili pomanjkljiva osifikacija, kratke in ukrivljene kosti, delno odprte oči, razcepljeno nebo in srčnožilne nenormalnosti. Inhalacijski odmerek po 974 mikrogramov/kg/dan (približno 1.353-krat večji od 5 mikrogramov na podlagi $AUC_{(0-24h)}$) ni imel pomembnejših učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
dinatrijev edetat
voda, prečiščena
1 M klorovodikova kislina (za uravnavo pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrsta in material vsebnika v stiku z zdravilom:
raztopina, polnjena v vložek iz polietilena in polipropilena z zamaškom iz polipropilena in vgrajenim silikonskim tesnilom. Vložek je vstavljen v aluminijast valj.
En vložek vsebuje 4 ml raztopine za inhaliranje.

Velikosti pakiranja in priloženi pripomočki:

Enojno pakiranje: 1 inhalator Respimat in 1 vložek za 60 razprškov (30 odmerkov zdravila)

Dvojno pakiranje: 2 enojni pakiranja s po 1 inhalatorjem Respimat in 1 vložkom za 60 razprškov (30 odmerkov zdravila)

Trojno pakiranje: 3 enojna pakiranja s po 1 inhalatorjem Respimat in 1 vložkom za 60 razprškov (30 odmerkov zdravila)

Osmerno pakiranje: 8 enojnih pakiranj s po 1 inhalatorjem Respimat in 1 vložkom za 60 razprškov (30 odmerkov zdravila)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02227/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja: 29.09.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.03.2016