

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yanimo Respimat, 2,5 mikrograma + 2,5 mikrograma, roztwór do inhalacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dostarczana dawka zawiera 2,5 mikrograma tiotropium (w postaci bromku jednowodnego) i 2,5 mikrograma olodaterolu (w postaci chlorowodoru) na jedno rozpylenie.

Dawka dostarczana jest to dawka, która po przejściu przez ustnik inhalatora jest dostępna dla pacjenta.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Ten produkt leczniczy zawiera 0,0011 mg benzalkoniowego chlorku w każdym rozpyleniu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do inhalacji  
Przezroczysty, bezbarwny roztwór do inhalacji

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Yanimo Respimat jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do podawania wziewnego. Wkład może być stosowany jedynie z inhalatorem Respimat.

Na jedną dawkę leczniczą (inhalację) składają się dwa rozpylenia z inhalatora Respimat.

##### Dorośli

Zalecana dawka wynosi 5 mikrogramów tiotropium i 5 mikrogramów olodaterolu podanych jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat raz na dobę o tej samej porze.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować produkt leczniczy Yanimo Respimat w zalecanej dawce.

##### Pacjenci z niewydolnością wątroby i niewydolnością nerek

Produkt Yanimo Respimat zawiera tiotropium, które jest wydalane głównie przez nerki oraz olodaterol metabolizowany przede wszystkim w wątrobie.

### Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu małym do umiarkowanym mogą stosować produkt leczniczy Yanimo Respimat w zalecanej dawce.

Brak danych dotyczących stosowania olodaterolu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

### Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek mogą stosować produkt leczniczy Yanimo Respimat w zalecanej dawce.

Informacje dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu umiarkowanym lub ciężkim (klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min), patrz punkt 4.4 i 5.2.

Produkt Yanimo Respimat zawiera olodaterol. Doświadczenia dotyczące stosowania olodaterolu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są ograniczone.

### Dzieci i młodzież

Nie ma wskazań do stosowania produktu leczniczego Yanimo Respimat u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

### Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do podawania wziewnego. Wkład z lekiem można umieszczać i używać wyłącznie w inhalatorze wielokrotnego użytku Respimat (re-usable). Respimat to inhalator, który wytwarza aerozol do inhalacji. Jest przeznaczony do użytku przez jednego pacjenta i dostarczania wielu dawek przez jeden wkład z lekiem.

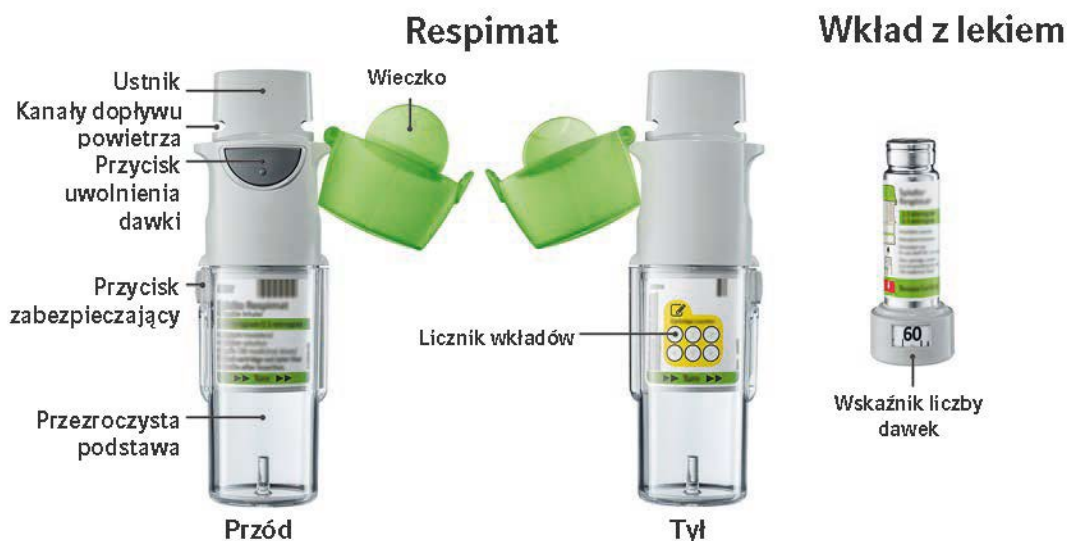
Inhalator wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) umożliwia wymianę wkładu z lekiem i może być używany z maksymalnie 6 wkładami.

Pacjenci powinni zapoznać się z instrukcją użycia inhalatora wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Yanimo Respimat.

W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien pokazać pacjentowi, jak korzystać z inhalatora.

### **Instrukcja obsługi i użycia inhalatora wielokrotnego użytku Respimat (re-usable)**

Pacjent powinien stosować ten inhalator tylko RAZ NA DOBĘ. Za każdym razem należy wdychać lek uwolniony w czasie DWÓCH ROZPYLEŃ.



- Jeżeli Yanimo Respimat nie był używany przez dłużej niż 7 dni, należy wykonać jedno rozpylenie po skierowaniu inhalatora ku dołowi.
- Jeżeli Yanimo Respimat nie był używany przez dłużej niż 21 dni, należy powtarzać czynności opisane w punktach 4–6 w sekcji „Przygotowanie do użycia” do momentu, gdy widoczna będzie mgielka. Następnie powtórzyć czynności opisane w punktach 4 do 6 jeszcze trzy razy.

### **Jak dbać o inhalator Respimat wielokrotnego użytku (re-usable)**

Co najmniej raz na tydzień czyścić ustnik łącznie z jego metalową częścią umieszczoną w środku jedynie wilgotną ściereczką bądź chusteczką.

Mała zmiana koloru ustnika nie wpływa na działanie inhalatora wielokrotnego użytku Respimat (re-usable).

W razie potrzeby przetrzeć powierzchnię zewnętrzną inhalatora wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) wilgotną ściereczką.

### **Kiedy należy wymienić inhalator**

Po użyciu inhalatora z 6 wkładami, należy zakupić nowe opakowanie Yanimo Respimat zawierające inhalator.



### **Przygotowanie do użycia**

#### **1. Zdejmij przezroczystą podstawę**

- Trzymaj wieczko zamknięte.
- Naciśnij przycisk zabezpieczający podczas wyciągania przezroczystej podstawy drugą ręką.



## 2. Włóż wkład z lekiem

- Wprowadź wkład z lekiem do inhalatora.
- Umieść inhalator na twardej powierzchni i dociśnij do momentu, gdy wkład wskoczy na miejsce z odgłosem kliknięcia.



## 3. Monitoruj liczbę użytych wkładów z lekiem i włóż przezroczystą podstawę na miejsce

- Zaznacz pole na naklejce inhalatora w celu monitorowania liczby użytych wkładów.
- Włóż przezroczystą podstawę na miejsce do usłyszenia kliknięcia.



## 4. Obróć

- Trzymaj wieczko zamknięte.
- Obróć przezroczystą podstawę w kierunku wskazywanym przez strzałki do momentu usłyszenia kliknięcia (pół obrotu).



### 5. Otwórz

- Odchyl wieczko do pełnego otwarcia.



### 6. Naciśnij

- Skieruj inhalator ku dołowi w stronę ziemi.
- Naciśnij przycisk uwolnienia dawki.
- Zamknij wieczko.
- Powtarzaj czynności opisane w punktach 4 - 6 do momentu pojawienia się widocznej mgiełki.
- **Po pojawieniu się mgiełki**, powtórz czynności opisane w punktach 4-6 jeszcze trzykrotnie.

Inhalator jest teraz gotowy do użycia i dostarczy 60 rozpyleń (30 dawek).



## Codziennie używanie

### OBRÓĆ

- Trzymaj wieczko zamknięte.
- **OBRÓĆ** przezroczystą podstawę w kierunku wskazywanym przez strzałki do momentu usłyszenia kliknięcia (pół obrotu).



### OTWÓRZ

- **ODCHYL** wieczko do pełnego otwarcia.



## NACIŚNIJ

- Wykonaj powolny i pełny wydech.
- Obejmij szczelnie ustami ustnik, nie przykrywając przy tym kanału dopływu powietrza. Skieruj inhalator w stronę tylnej ściany gardła.
- Podczas wykonywania powolnego i głębokiego wdechu przez usta **NACIŚNIJ** przycisk uwolnienia dawki i kontynuuj wdech powoli, tak długo jak nie sprawia to dyskomfortu.
- Wstrzymaj oddech na 10 sekund lub na tak długo, jak długo nie stwarza to dyskomfortu.
- Powtórz punkty **OBRÓĆ, OTWÓRZ, NACIŚNIJ** w celu przyjęcia łącznie 2 rozpyleń.
- Zamknij wieczko do czasu ponownego użycia inhalatora.



## Kiedy należy wymienić wkład z lekiem Yanimu Respimat

Wskaźnik dawki pokazuje liczbę pozostałych rozpyleń we wkładzie z lekiem.



Pozostało 60 rozpyleń



Pozostało mniej niż 10 rozpyleń. Należy zakupić kolejny wkład z lekiem.



Wkład z lekiem został zużyty. Obróć przezroczystą podstawę w celu jego uwolnienia. Inhalator jest teraz zablokowany. Wyjmij wkład z lekiem z inhalatora. Włóż nowy wkład z lekiem do inhalatora do momentu usłyszenia kliknięcia (patrz punkt 2). Nowo włożony wkład będzie bardziej wystawał niż wkład włożony jako pierwszy (kontynuuj od punktu 3). Pamiętaj o włożeniu przezroczystej podstawy na miejsce w celu odblokowania inhalatora.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na tiotropium lub olodaterol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Występowanie w przeszłości nadwrażliwości na atropinę lub jej pochodne, np. ipratropium lub oksytropium.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Astma

Nie należy stosować produktu leczniczego Yanimo Respimat w leczeniu astmy. Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Yanimo Respimat w odniesieniu do astmy.

##### Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do stosowania doraźnego

Produkt leczniczy Yanimo Respimat nie jest wskazany do stosowania w leczeniu epizodów ostrego skurczu oskrzeli, tj. w stanach zagrażających życiu.

##### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, produkt leczniczy Yanimo Respimat może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, który może stanowić zagrożenie dla życia. Jeśli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Yanimo Respimat oraz zastosować terapię zastępczą.

##### Przeciwwcholinergiczne działanie tiotropium

##### Jaskra z wąskim kątem przesączania, rozrost gruczołu krokowego lub zwężenie szyi pęcherza moczowego

Ze względu na działanie przeciwwcholinergiczne tiotropium, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Yanimo Respimat u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem szyi pęcherza moczowego.

##### Objawy ze strony oczu

Pacjenta należy uprzedzić, że rozpylony produkt nie powinien dostać się do oczu. Może to spowodować wystąpienie lub zaostrzenie objawów jaskry z wąskim kątem przesączania, ból oka lub dyskomfort, przemijające niewyraźne widzenie, widzenie tęczęwej obwódki wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów pacjent powinien przerwać stosowanie produktu Yanimo Respimat i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.

##### Próchnica

Suchość błony śluzowej jamy ustnej obserwowana w trakcie stosowania leków przeciwwcholinergicznych może po dłuższym czasie powodować próchnicę zębów.

##### Pacjenci z niewydolnością nerek

Ponieważ stężenie tiotropium w osoczu krwi zwiększa się wraz ze zmniejszeniem czynności nerek, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min) Yanimo Respimat należy stosować jedynie wówczas, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko. Brak długoterminowego doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

##### Działanie na układ sercowo-naczyniowy

Dostępne są ograniczone doświadczenia ze stosowania produktu Yanimo Respimat u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w ciągu poprzedniego roku, z niestabilnym lub zagrażającym życiu zaburzeniem rytmu serca, hospitalizacją z powodu niewydolności serca w ciągu poprzedniego roku lub z rozpoznaniem napadowym częstoskurczem ( $> 100$  uderzeń na minutę) w wywiadzie, ponieważ pacjenci ci zostali wyłączeni z badań klinicznych. Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Yanimo Respimat u tych pacjentów.

Tak jak w przypadku innych agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, u niektórych pacjentów olodaterol może powodować klinicznie istotne działanie na układ sercowo-naczyniowy przejawiające się zwiększeniem częstości uderzeń serca, wzrostem ciśnienia krwi i (lub) innymi objawami. W takich przypadkach może zaistnieć konieczność przerwania leczenia. Co więcej, odnotowano, że agoniści

receptorów beta-adrenergicznych powodują zmiany w EKG, takie jak spłaszczenie załamka T i obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy długo działających agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia, zwłaszcza z chorobą niedokrwienną serca, ciężką niewyrównaną niewydolnością serca, arytmia serca, kardiomiopatią przerostową, nadciśnieniem i tętniakiem, u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi lub nadczynnością tarczycy, u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QT (np. QT > 0,44 s) oraz u pacjentów, którzy są niezwykle wrażliwi na aminy sympatykomimetyczne.

#### Hipokaliemia

Agoniści receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych mogą powodować znaczną hipokaliemię u niektórych pacjentów, co może wiązać się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przemijające i nie wymaga suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią POChP hipokaliemia może ulec nasileniu pod wpływem niedotlenienia i jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.5), co może powodować wzrost podatności na zaburzenia rytmu serca.

#### Hiperglikemia

Przyjmowanie drogą wziewną dużych dawek agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych może powodować wzrost stężenia glukozy w osoczu.

#### Znieczulenie

Należy podjąć środki ostrożności w przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego, podczas którego używane będą środki anestetyczne zawierające węglowodory halogenowe, ze względu na zwiększoną podatność na wystąpienie działań niepożądanych ze strony serca wywołanych przez rozszerzających oskrzela agonistów receptorów beta-adrenergicznych.

Nie należy stosować produktu leczniczego Yanimo Respimat w połączeniu z innymi lekami zawierającymi długo działające leki z grupy agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych. Pacjenci, którzy regularnie (np. 4 razy na dobę) stosują wziewne krótko działające leki z grupy agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, powinni zostać poinformowani, aby stosowali te leki tylko w celu objawowego leczenia ostrych objawów oddechowych.

Nie należy stosować produktu leczniczego Yanimo Respimat częściej niż raz na dobę.

#### Nadwrażliwość

Tak jak wszystkie leki, produkt leczniczy Yanimo Respimat może powodować reakcje nadwrażliwości występujące bezpośrednio po podaniu.

#### Substancje pomocnicze

Chlorek benzalkoniowy może powodować świszczący oddech i trudności w oddychaniu. Pacjenci z astmą są szczególnie narażeni na wystąpienie tych zdarzeń niepożądanych.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Chociaż nie przeprowadzono formalnych badań *in vivo* dotyczących interakcji między produktem Yanimo Respimat i innymi lekami, wziewne podawanie produktu Yanimo Respimat równocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu POChP, takimi jak krótko działające sympatykomimetyki rozszerzające oskrzela i kortykosteroidy wziewne, nie powodowało wystąpienia interakcji, które dają objawy kliniczne.

#### Leki przeciwcholinergiczne

Jednoczesne podawanie bromku tiotropiowego, jednego ze składników produktu Yanimo Respimat, i innych leków zawierających substancje o działaniu przeciwcholinergicznym nie było badane i w związku z tym ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.



### Leki adrenergiczne

Jednoczesne podanie innych leków adrenergicznych (samodzielnie lub jako element terapii skojarzonej) może nasilać działania niepożądane związane z produktem leczniczym Yanimo Respimat.

### Pochodne ksantyny, steroidy lub leki moczopędne

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi z grupy nieoszczędzającej potasu może nasilać efekt obniżania stężenia potasu przez agonistów adrenergicznych (patrz punkt 4.4).

### Beta-blokery

Blokery beta-adrenergiczne mogą powodować osłabienie działania olodaterolu lub antagonizować jego działanie. W takim przypadku można rozważyć stosowanie kardioselektywnych beta-blokerów, powinny być one jednak podawane z zachowaniem ostrożności.

### Inhibitory MAO oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki wydłużające odstęp QTc

Inhibitory monoaminooksydazy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub inne leki wydłużające odstęp QTc mogą nasilać wpływ produktu Yanimo Respimat na układ sercowo-naczyniowy.

### Farmakokinetyczne interakcje międzylekowe

W badaniach interakcji międzylekowych, w których jednocześnie podawano flukonazol, stosowany jako modelowy inhibitor układu CYP2C9, nie stwierdzono istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na olodaterol.

Jednoczesne podawanie ketokonazolu jako silnego inhibitora P-gp i CYP3A4 zwiększało ogólnoustrojową ekspozycję na olodaterol o około 70%. Dostosowanie dawki produktu Yanimo Respimat nie jest konieczne.

Badania *in vitro* wykazały, że olodaterol nie hamuje aktywności enzymów CYP ani substancji transportujących leki w stężeniach w osoczu osiągniętych w praktyce klinicznej.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

#### Tiotropium

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania tiotropium w czasie ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję przy ekspozycjach istotnych klinicznie (patrz punkt 5.3).

#### Olodaterol

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania olodaterolu w czasie ciąży. Dane przedkliniczne dotyczące olodaterolu wskazują, że dawki wielokrotnie przewyższające dawki terapeutyczne powodują działania typowe dla agonistów receptorów beta-adrenergicznych (patrz punkt 5.3).

W ramach ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Yanimo Respimat w czasie ciąży.

Tak jak w przypadku innych agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, olodaterol będący składnikiem produktu leczniczego Yanimo Respimat może opóźniać poród przez działanie rozkurczające na mięśnie gładkie macicy.

### Karmienie piersią

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania tiotropium lub olodaterolu u kobiet karmiących piersią.

W badaniach na zwierzętach przeprowadzonych z zastosowaniem tiotropium i olodaterolu substancje te lub ich metabolity zostały wykryte w mleku samic szczurów, nie wiadomo jednak, czy tiotropium lub olodaterol przenika do mleka ludzkiego.

Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem leczniczym Yanimo Respimat należy podjąć po przeanalizowaniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem leczniczym Yanimo Respimat dla matki.

#### Płodność

Dane kliniczne dotyczące płodności i stosowania tiotropium i olodaterolu lub ich kombinacji nie są dostępne. Badania przedkliniczne przeprowadzone z zastosowaniem tylko tiotropium i tylko olodaterolu nie wykazały niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentów należy jednak uprzedzić, że podczas stosowania produktu Yanimo Respimat zgłaszano przypadki zawrotów głowy lub niewyraźnego widzenia. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjentów występują takie objawy, powinni oni unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wiele spośród wymienionych działań niepożądanych może być przypisanych przeciwocholinergicznym właściwościom bromku tiotropiowego lub beta<sub>2</sub>-adrenergicznym właściwościom olodaterolu (składników produktu Yanimo Respimat).

#### b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania przypisane poniżej wymienionym działaniom niepożądanym oparte są na nieskorygowanych częstościach występowania działań niepożądanych (tj. działań przypisanych produktowi Yanimo Respimat), zaobserwowanych w grupie przyjmującej tiotropium w dawce 5 mikrogramów + olodaterol w dawce 5 mikrogramów (5646 pacjentów) na podstawie łącznej analizy 8 badań klinicznych z udziałem pacjentów z POChP, prowadzonych w równoległych grupach, kontrolowanych placebo lub substancją czynną, w których okres leczenia wynosił od 4 do 52 tygodni.

Działania niepożądane zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Yanimo Respimat przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów. Uwzględniono także wszystkie działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla każdego ze składników.

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: *Bardzo często* ( $\geq 1/10$ ); *często* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); *niezbyt często* ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); *rzadko* ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); *bardzo rzadko* ( $< 1/10\ 000$ ); *częstość nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zapalenie nosogardzieli	nieznane
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Odwodnienie	nieznane
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy	niezbyt często
	Bezsенność	rzadko
	Ból głowy	niezbyt często
<b>Zaburzenia oka</b>	Niewyraźne widzenie	rzadko
	Jaskra	nieznane
	Podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego	nieznane
<b>Zaburzenia serca</b>	Migotanie przedsionków	rzadko
	Tachykardia	niezbyt często
	Kołatanie serca	rzadko
	Częstoskurcz nadkomorowy	rzadko
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Nadciśnienie tętnicze	rzadko
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Kaszel	niezbyt często
	Dysfonia	niezbyt często
	Zapalenie krtani	rzadko
	Zapalenie gardła	rzadko
	Krwawienie z nosa	rzadko
	Skurcz oskrzeli	rzadko
	Zapalenie zatok	nieznane
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	niezbyt często
	Zaparcia	rzadko
	Kandydoza jamy ustnej i gardła	rzadko
	Zapalenie dziąseł	rzadko
	Nudności	rzadko
	Niedrożność jelit Porażenna niedrożność jelit	nieznane
	Dysfagia	nieznane
	Refluks żołądkowo-przełykowy	nieznane
	Zapalenie języka	nieznane
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	rzadko
	Próchnica	nieznane

<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego</b>	Nadwrażliwość	rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy	rzadko
	Pokrzywka	rzadko
	Świąd	rzadko
	Reakcje anafilaktyczne	nieznane
	Wysypka	rzadko
	Zakażenia lub owrzodzenia skórne	nieznane
	Suchość skóry	nieznane
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bóle stawów	rzadko
	Ból pleców <sup>1</sup>	rzadko
	Obrzęk stawów	rzadko
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Zatrzymanie moczu	rzadko
	Zakażenie układu moczowego	rzadko
	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	rzadko

<sup>1</sup> działania niepożądane zgłoszone dla produktu Yanimo Respimat, lecz nie dla jego poszczególnych składników

#### c. Opis wybranych działań niepożądanych

Produkt Yanimo Respimat wywiera zarówno działanie przeciwcholinergiczne, jak i beta<sub>2</sub>-adrenergiczne ze względu na zawarte w nim składniki, tj. tiotropium i olodaterol.

#### Profil przeciwcholinergicznych działań niepożądanych

W długoterminowych, 52-tygodniowych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Yanimo Respimat do najczęściej obserwowanych przeciwcholinergicznych działań niepożądanych należała suchość błony śluzowej jamy ustnej występująca u około 1,3% pacjentów stosujących produkt Yanimo Respimat oraz u odpowiednio 1,7% i 1% pacjentów z grupy przyjmującej tiotropium w dawce 5 mikrogramów i olodaterol w dawce 5 mikrogramów. Suchość błony śluzowej jamy ustnej była przyczyną przerwania leczenia u 2 spośród 4968 (0,04%) pacjentów przyjmujących produkt Yanimo Respimat.

Do ciężkich działań niepożądanych wynikających z przeciwcholinergicznego działania produktu należą: jaskra, zaparcia, niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit, oraz zatrzymanie moczu.

#### Profil beta-adrenergicznych działań niepożądanych

Olodaterol będący składnikiem produktu leczniczego Yanimo Respimat należy do leków z grupy długo działających agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych. Z tego względu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z agonistami receptorów beta-adrenergicznych, które nie zostały wymienione powyżej, takich jak: arytmia, niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niedociśnienie, drżenie, nerwowość, skurcze mięśni, zmęczenie, złe samopoczucie, hipokaliemia, hiperglikemia i kwasica metaboliczna.

#### d. Inne szczególne grupy pacjentów

Częstość występowania objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem produktu może zwiększać się z wiekiem.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania produktu Yanimo Respimat. Produkt Yanimo Respimat badano w dawce do 5 mikrogramów/10 mikrogramów (tiotropium/olodaterol) u pacjentów z POChP oraz do 10 mikrogramów/40 mikrogramów (tiotropium/olodaterol) u zdrowych ochotników; nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych objawów. Przedawkowanie może prowadzić do nasilenia antymuskarynowego działania tiotropium i (lub) nasilenia działania olodaterolu, właściwego dla beta<sub>2</sub>-agonistów.

##### Objawy

##### *Przedawkowanie leku przeciwcholinergicznego tiotropium*

Podawanie dużych dawek tiotropium może prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem produktu.

Jednakże po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki do 340 mikrogramów bromku tiotropiowego w postaci inhalacji nie obserwowano układowych działań niepożądanych związanych z przeciwcholinergicznym działaniem produktu. Ponadto, po zastosowaniu u zdrowych ochotników tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, w dawce do 40 mikrogramów na dobę przez 14 dni, poza suchością błony śluzowej jamy ustnej i gardła i suchością błony śluzowej nosa oraz znacznie zmniejszonym wydzielaniem śliny, począwszy od 7 dnia, nie odnotowano istotnych działań niepożądanych.

##### *Przedawkowanie beta<sub>2</sub>-agonisty olodaterolu*

Przedawkowanie olodaterolu może prowadzić do nasilenia działań typowych dla agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, takich jak: niedokrwienie mięśnia sercowego, nadciśnienie lub niedociśnienie, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, zawroty głowy, nerwowość, bezsenność, niepokój, ból głowy, drżenie, suchość w ustach, skurcze mięśni, nudności, zmęczenie, złe samopoczucie, hipokaliemia, hiperglikemia i kwasica metaboliczna.

##### Leczenie przedawkowania

Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Yanimo Respimat. Zaleca się zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego. Ciężkie przypadki należy poddać hospitalizacji. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych beta-blokerów, ale tylko pod warunkiem zachowania przy tym najwyższej ostrożności, ponieważ stosowanie blokerów beta-adrenergicznych może powodować skurcz oskrzeli.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna:

Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki adrenergiczne w połączeniu z lekami przeciwcholinergicznymi  
kod ATC: R03AL06

## Mechanizm działania

### *Yanimo Respimat*

Yanimo Respimat jest złożonym roztworem do inhalacji o stałej dawce, podawanym za pomocą inhalatora miękkiej mgły Yanimo Respimat. Roztwór ten zawiera długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych – tiotropium oraz długo działającego agonistę receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych – olodaterol (LAMA/LABA).

Obie substancje czynne zapewniają addytywne rozszerzenie oskrzeli dzięki odmiennym mechanizmom działania. Ponieważ receptory muskarynowe przeważają w centralnych drogach oddechowych, a beta<sub>2</sub>-adrenoceptory wykazują wyższy poziom ekspresji w obwodowych drogach oddechowych, kombinacja tiotropium i olodaterolu powinna zapewniać optymalne rozszerzenie oskrzeli we wszystkich obszarach płuc.

### *Tiotropium*

Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych. Wykazuje on zbliżone powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). W drogach oddechowych bromek tiotropiowy wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M3 w mięśniach gładkich oskrzeli, przeciwdziałając cholinergicznemu (związującemu oskrzela) wpływowi acetylocholino i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Jako produkt przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwcholinergicznego, mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

### *Olodaterol*

Olodaterol wykazuje wysokie powinowactwo i wysoką selektywność w stosunku do ludzkiego receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego.

Badania *in vitro* wykazały, że olodaterol wykazuje 241-krotnie silniejsze działanie agonistyczne w stosunku do receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych w porównaniu z receptorami beta<sub>1</sub>-adrenergicznymi oraz 2299-krotnie silniejsze działanie agonistyczne w porównaniu z receptorami beta<sub>3</sub>-adrenergicznymi.

Wywiera on swoje działanie farmakologiczne poprzez wiązanie i aktywację receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych po podaniu wziewnym.

Aktywacja tych receptorów w drogach oddechowych powoduje stymulację wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, tj. enzymu, który pośredniczy w syntezie 3',5'-cyklicznego adenylozynomonofosforanu (cAMP). Podwyższone stężenie cAMP wywołuje rozszerzenie oskrzeli przez rozluźnienie komórek mięśni gładkich dróg oddechowych.

Olodaterol posiada profil przedkliniczny długo działającego, wybiórczego agonisty receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego (LABA) o szybkim początku działania i czasie działania wynoszącym co najmniej 24 godziny.

Beta-adrenoreceptory można podzielić na trzy podgrupy: beta<sub>1</sub>-adrenoreceptory występujące głównie na komórkach mięśnia gładkiego serca, beta<sub>2</sub>-adrenoreceptory występujące głównie na komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych oraz beta<sub>3</sub>-adrenoreceptory występujące głównie na komórkach tkanki tłuszczowej. Agoniści receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego powodują rozkurcz oskrzeli. Choć receptor beta<sub>2</sub>-adrenergiczny jest dominującym receptorem adrenergicznym w mięśniach gładkich dróg oddechowych, jest on także obecny na powierzchni wielu innych komórek, w tym komórek nabłonka i śródbłonka płuc oraz komórek serca. Dokładna funkcja beta<sub>2</sub>-receptorów w sercu nie jest znana, lecz ich obecność wskazuje, że nawet wysoce wybiórczy agoniści receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych mogą mieć wpływ na serce.

## Wpływ na elektrofizjologię serca

### *Tiotropium*

Wyniki badania z udziałem 53 zdrowych ochotników, poświęconego długości odstępu QT wykazały, że tiotropium w postaci proszku do inhalacji w dawce 18 mikrogramów i 54 mikrogramów na dobę (trzykrotność dawki terapeutycznej) podawanego przez 12 dni nie wpływa znacząco na wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG.

### *Olodaterol*

Wpływ olodaterolu na odstęp QT/QTc w badaniu EKG zbadano u 24 zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej w randomizowanym, kontrolowanym placebo lub substancją czynną (moksifloksacyna) badaniu z podwójnie ślepą próbą. Podanie olodaterolu w pojedynczych dawkach wynoszących 10, 20, 30 i 50 mikrogramów wykazało, że w porównaniu z placebo średnie zmiany w stosunku do początkowego odcinka QT w ciągu 20 minut do 2 godzin po podaniu ulegały zwiększeniu, w zależności od dawki, od 1,6 (10 mikrogramów olodaterolu) do 6,5 ms (50 mikrogramów olodaterolu), z górnym limitem dwustronnie 90% przedziałów ufności wynoszącym poniżej 10 ms dla wszystkich dawek dla indywidualnego skorygowanego odstępu QT (QTcI).

Wpływ olodaterolu w dawce 5 mikrogramów i 10 mikrogramów na tętno i rytm pracy serca oceniano za pomocą ciągłego 24-godzinowego EKG (Holter) w podgrupie 772 pacjentów w 48-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy. Nie zaobserwowano wpływu dawki i czasu na średnią zmianę w częstości akcji serca lub występowanie przedwczesnych skurczy. Zmiany w występowaniu przedwczesnych skurczy od początku do zakończenia leczenia nie wykazywały znaczących różnic między olodaterolem w dawkach 5 mikrogramów i 10 mikrogramów oraz placebo.

### *Yanimo Respimat*

Do dwóch 52-tygodniowych randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych z zastosowaniem produktu Yanimo Respimat włączono 5162 pacjentów z POChP. W zbiorczej analizie wyników badań liczba pacjentów z odstępem QT skorygowanym według wzoru Fredericia (QTcF) o zmiany w stosunku do wartości początkowej wynoszącym  $> 30$  ms względem rytmu serca po 40 minutach od podania dawki w dniu 85, 169 i 365 wynosiła 3,1%, 4,7% i 3,6% w grupie stosującej Yanimo Respimat oraz odpowiednio 4,1%, 4,4% i 3,6% w grupie stosującej olodaterol w dawce 5 mikrogramów i 3,4%, 2,3% i 4,6% w grupie tiotropium w dawce 5 mikrogramów.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Program III fazy badań klinicznych produktu Yanimo Respimat obejmował trzy randomizowane, podwójnie zaślepione badania:

- (i) dwa 52-tygodniowe badania o takim samym schemacie, prowadzone w równoległych grupach, porównujące produkt Yanimo Respimat z tiotropium w dawce 5 mikrogramów i olodaterolem w dawce 5 mikrogramów (1029 osób przyjmowało produkt Yanimo Respimat) [badania 1 i 2];
- (ii) jedno 6-tygodniowe badanie krzyżowe porównujące produkt Yanimo Respimat z tiotropium w dawce 5 mikrogramów i olodaterolem w dawce 5 mikrogramów oraz placebo (139 osób przyjmowało produkt Yanimo Respimat) [badanie 3].

Wszystkie komparatory zastosowane w powyższych badaniach, tj. tiotropium w dawce 5 mikrogramów, olodaterol w dawce 5 mikrogramów i placebo, były podawane za pomocą inhalatora Respimat.

### Charakterystyka pacjentów

Większość z 5162 pacjentów, którzy wzięli udział w globalnych, 52-tygodniowych badaniach klinicznych [badanie 1 i 2], to mężczyźni (73%), rasy białej (71%) lub Azjaci (25%), ze średnią wiekiem wynoszącą 64,0 lata. Średni wynik FEV<sub>1</sub> po podaniu produktu rozszerzającego oskrzela wynosił 1,37 l (stadium II wg GOLD [50%], stadium III wg GOLD [39%], stadium IV wg GOLD [11%]). Średnia odpowiedź beta<sub>2</sub>-agonistów w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 16,6% (0,171 l). Do leków działających na układ oddechowy dozwolonych do stosowania w terapii skojarzonej należały steroidy wziewne [47%] i ksantyny [10%].

Sześciotygodniowe badanie kliniczne [badanie 3] zostało przeprowadzone w Europie i Ameryce Północnej. Większość z 219 pacjentów była płci męskiej (59%), rasy białej (99%), ze średnią wieku wynoszącą 61,1 lat. Średni wynik FEV<sub>1</sub> po podaniu produktu rozszerzającego oskrzela wynosił 1,55 l (stadium II wg GOLD [64%], stadium III wg GOLD [34%], stadium IV wg GOLD [2%]). Średnia odpowiedź beta<sub>2</sub>-agonistów w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 15,9% (0,193 l). Do leków działających na układ oddechowy dozwolonych do stosowania w terapii skojarzonej należały steroidy wziewne [41%] i ksantyny [4%].

#### Wpływ na czynność płuc

W trwających 52 tygodnie badaniach produkt Yanimo Respimat stosowany raz na dobę rano powodował widoczną poprawę czynności płuc w ciągu 5 minut od podania pierwszej dawki w porównaniu z tiotropium w dawce 5 mikrogramów (średni wzrost wartości FEV<sub>1</sub> wynosił 0,137 l dla produktu Yanimo Respimat w porównaniu z 0,058 l dla tiotropium w dawce 5 mikrogramów [p < 0,0001] oraz 0,125 l dla olodaterolu w dawce 5 mikrogramów [p = 0,16]).

W obu badaniach zaobserwowano istotną poprawę wartości FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3godz.</sub> i minimalnej wartości FEV<sub>1</sub> po 24 tygodniach (pierwszorządowe punkty końcowe odnoszące się do czynności płuc) u osób stosujących Yanimo Respimat w porównaniu z tiotropium w dawce 5 mikrogramów i olodaterolem w dawce 5 mikrogramów (tabela 1).

**Tabela 1 Różnica w zakresie wartości FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3godz.</sub> i minimalnej wartości FEV<sub>1</sub> po 24 tygodniach u osób stosujących Yanimo Respimat w porównaniu z tiotropium w dawce 5 mikrogramów i olodaterolem w dawce 5 mikrogramów (badania 1 i 2)**

	FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3godz.</sub>				Minimalna wartość FEV <sub>1</sub>			
	Badanie 1		Badanie 2		Badanie 1		Badanie 2	
	n	Średnia	n	Średnia	n	Średnia	n	Średnia
<b>Yanimo Respimat w porównaniu z</b>	522	--	502	--	521	--	497	--
<b>Tiotropium (5 mikrogramów)</b>	526	0,117 l	500	0,103 l	520	0,071 l	498	0,050 l
<b>Olodaterol (5 mikrogramów)</b>	525	0,123 l	507	0,132 l	519	0,082 l	503	0,088 l

wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> przed leczeniem: badanie 1 = 1,16 l; badanie 2 = 1,15 l

p ≤ 0,0001 dla wszystkich porównań

n = liczba pacjentów

U pacjentów, u których w punkcie wyjściowym stwierdzano większy stopień odwracalności, efekt rozszerzający oskrzela po użyciu produktu Yanimo Respimat był większy w porównaniu z pacjentami, u których obserwowano niższy stopień odwracalności.

Rozszerzenie oskrzeli po podaniu produktu leczniczego Yanimo Respimat w porównaniu z tiotropium (5 mikrogramów) i olodaterolem (5 mikrogramów) utrzymywało się przez 52 tygodnie leczenia. Produkt leczniczy Yanimo Respimat wpływał także na poprawę wartości porannego i wieczornego PEFR (szczytowego przepływu wydechowego) mierzonej za pomocą codziennych zapisków pacjenta, w porównaniu z tiotropium (5 mikrogramów) i olodaterolem (5 mikrogramów).

W badaniu 6-tygodniowym produkt Yanimo Respimat zapewniał znacznie większą zmianę wartości FEV<sub>1</sub> w porównaniu z tiotropium (5 mikrogramów), olodaterolem (5 mikrogramów) i placebo (p < 0,0001) w całym 24-godzinym okresie przed przyjęciem kolejnej dawki (tabela 2).

**Tabela 2 Średnia różnica wartości FEV<sub>1</sub> (l) w okresie 3, 12 i 24 godzin oraz różnica w zakresie minimalnej wartości FEV<sub>1</sub>(l) dla produktu Yanimo Respimat w porównaniu z tiotropium (5 mikrogramów), olodaterolem (5 mikrogramów) i placebo po 6 tygodniach (badanie 3)**



	n	Średnia dla 3 godz.	n	Średnia dla 12 godz.	Średnia dla 24 godz. <sup>1</sup>	Wartość minimalna
<b>Yanimo Respimat w porównaniu z</b>	138		138			
<b>Tiotropium (5 mikrogramów)</b>	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
<b>Olodaterol (5 mikrogramów)</b>	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
<b>Placebo</b>	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> przed leczeniem = 1,30 l

<sup>1</sup> pierwszorzędowy punkt końcowy

p < 0,0001 dla wszystkich porównań

n = liczba pacjentów

### Duszność

Po 24 tygodniach (badania 1 i 2) średni całkowity wynik TDI wynosił 1,98 jednostki dla produktu Yanimo Respimat; zaobserwowano istotną poprawę w porównaniu z tiotropium w dawce 5 mikrogramów (średnia różnica 0,36; p = 0,008) i olodaterolem w dawce 5 mikrogramów (średnia różnica 0,42; p = 0,002).

Klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku TDI (MCID, zdefiniowany jako przynajmniej 1 jednostka) obserwowano u większej liczby pacjentów z grupy leczonej produktem Yanimo Respimat w porównaniu z grupą stosującą tiotropium w dawce 5 mikrogramów (54,9% w porównaniu z 50,6%, p = 0,0546) i olodaterol w dawce 5 mikrogramów (54,9% w porównaniu z 48,2%, p = 0,0026).

### Zastosowanie leku doraźnego

U pacjentów leczonych produktem Yanimo Respimat rzadziej występowała konieczność dziennego lub nocnego korzystania z leku doraźnego, salbutamolu, w porównaniu z pacjentami stosującymi tiotropium 5 mikrogramów i olodaterol w dawce 5 mikrogramów (średnia częstość stosowania leku doraźnego w ciągu dnia dla produktu Yanimo Respimat wynosiła 0,76 raza na dobę w porównaniu z 0,97 raza na dobę dla tiotropium w dawce 5 mikrogramów i 0,87 raza na dobę dla olodaterolu w dawce 5 mikrogramów, p < 0,0001; średnia częstość stosowania leku doraźnego w nocy dla produktu Yanimo Respimat wynosiła 1,24 raza na dobę w porównaniu z 1,69 raza na dobę dla tiotropium w dawce 5 mikrogramów i 1,52 raza na dobę dla olodaterolu w dawce 5 mikrogramów, p < 0,0001, badania 1 i 2).

### Globalna Ocena Pacjenta

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Yanimo Respimat zauważali większą poprawę w obrębie dróg oddechowych w porównaniu z tiotropium (5 mikrogramów) i olodaterolem (5 mikrogramów), mierzoną za pomocą skali Globalnej Oceny Pacjenta (ang. Patient's Global Rating; PGR) (badania 1 i 2).

### Zaostrzenia

Wykazano, że tiotropium w dawce 5 mikrogramów powoduje statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zaostrzenia POChP w porównaniu z placebo. Zaostrzenia POChP były uwzględnione jako dodatkowy punkt końcowy w 52-tygodniowych badaniach rejestracyjnych (badanie 1 i 2). W zbiorczym zestawie danych odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP, wynosił 27,7% w grupie stosującej Yanimo Respimat i 28,8% w grupie stosującej tiotropium w dawce 5 mikrogramów (p = 0,39). Badania te nie miały na celu dokonania oceny wpływu leków na zaostrzenia POChP.

W rocznym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym substancją czynną badaniu klinicznym z grupą równoległą (badanie 9) Yanimo Respimat porównywano z 5 mikrogramami tiotropium w zaostrzeniach POChP. Dozwolone było jednoczesne leczenie z użyciem dowolnych leków pulmonologicznych z wyjątkiem leków przeciwcholinergicznymi, długo działających beta-agonistów i ich kombinacji, tj. krótko działającymi beta-agonistami, kortykosteroidami wziewnymi i ksantynami. Pierwszorzędnym punktem końcowym była roczna częstość umiarkowanych do

ciężkich zaostrzeń POChP (3939 pacjentów otrzymało Yanimo Respimat, a 3941 pacjentów otrzymywało tiotropium w dawce 5 mikrogramów).

Większość pacjentów stanowili mężczyźni (71,4%) rasy białej (79,3%). Średnia wieku wynosiła 66,4 lat, średnia wartość FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela wynosiła 1,187 l (odchylenie standardowe ang. *Standard Deviation* SD 0,381), a 29,4% pacjentów miało klinicznie istotną chorobę sercowo-naczyniową w wywiadzie.

Umiarkowane do ciężkich zaostrzeń POChP definiowano jako "zespół zdarzeń lub objawów dotyczących dolnych dróg oddechowych (nasilenie lub pierwsze wystąpienie) związanych z POChP, trwający trzy dni lub dłużej, wymagający zastosowania antybiotyków i(lub) steroidów ogólnoustrojowych i(lub) hospitalizacji".

Leczenie produktem leczniczym Yanimo Respimat spowodowało 7% zmniejszenie rocznej częstości umiarkowanego do ciężkiego zaostrzenia POChP w porównaniu do 5 mikrogramów tiotropium (współczynnik częstości (RR) 0,93, 99% przedział ufności (CI), 0,85-1,02, p = 0,0498). Badanie nie osiągnęło p < 0,01, jako wcześniej określonego dla badania poziomu istotności.

#### Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL)

Produkt Yanimo Respimat spowodował poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, czego dowodzi zmniejszenie całkowitego wyniku badania za pomocą kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Po 24 tygodniach (badania 1 i 2) produkt leczniczy Yanimo Respimat spowodował znamiennej statystycznie poprawę średniego całkowitego wyniku na skali SGRQ w porównaniu z tiotropium (5 mikrogramów) i olodaterolem (5 mikrogramów) (tabela 3); poprawę zaobserwowano we wszystkich domenach SGRQ. Klinicznie istotną poprawę całkowitego wyniku SGRQ (MCID, zdefiniowany jako spadek o przynajmniej 4 jednostki względem wartości wyjściowej) obserwowano u większej liczby pacjentów z grupy leczonej produktem Yanimo Respimat w porównaniu z osobami stosującymi tiotropium w dawce 5 mikrogramów (57,5% w porównaniu z 48,7%, p = 0,0001) i olodaterol w dawce 5 mikrogramów (57,5% w porównaniu z 44,8%, p < 0,0001).

**Tabela 3 Ogólny wynik na skali SGRQ po 24 tygodniach leczenia (badania 1 i 2)**

		n	Średnia leczenia (zmiana w stosunku do wartości wyjściowych)	Różnica dla Yanimo Respimat Średnia (p-wartość)
<b>Wynik całkowity</b>	<b>Stan wyjściowy</b>		43,5	
	<b>Yanimo Respimat</b>	979	36,7 (-6,8)	
	<b>Tiotropium (5 mikrogramów)</b>	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p = 0,025)
	<b>Olodaterol (5 mikrogramów)</b>	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p = 0,002)

n = liczba pacjentów

W dwóch dodatkowych 12-tygodniowych badaniach klinicznych (badania 7 i 8) kontrolowanych placebo, łączny wynik SGRQ po 12 tygodniach został włączony jako pierwszorzędowy punkt końcowy będący miarą poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem.

W badaniach 12-tygodniowych, Yanimo Respimat wykazał poprawę w porównaniu z placebo w 12 tygodniu w zakresie średniej łącznej wartości SGRQ (pierwszorzędowy punkt końcowy) z -4,9 (95% przedział ufności: -6,9, -2,9; p < 0,0001) i -4,6 (95% przedział ufności: -6,5, -2,6; p < 0,0001).

W analizie wspomagającej badania 12-tygodniowe, odsetek pacjentów z klinicznie istotnym zmniejszeniem łącznego wyniku SGRQ (definiowanym jako obniżenie o co najmniej 4 jednostki od wartości początkowej) w 12. tygodniu był większy dla Yanimo Respimat (52% [206/393]) w porównaniu z tiotropium w dawce 5 mikrogramów (41% [159/384]; iloraz szans: 1,56 (95%

przedział ufności: 1,17, 2,07);  $p = 0,0022$ ) i placebo (32% [118/370]; iloraz szans 2,35 (95% przedział ufności: 1,75, 3,16);  $p < 0,0001$ ).

#### Pojemność wdechowa, dyskomfort oddechowy i wytrzymałość wysiłkowa

Wpływ produktu Yanimo Respimat na pojemność wdechową, dyskomfort oddechowy i wytrzymałość wysiłkową ograniczoną objawami badano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach z udziałem pacjentów z POChP:

- (i) dwóch 6-tygodniowych, krzyżowych badaniach o takim samym schemacie, porównujących produkt Yanimo Respimat z tiotropium w dawce 5 mikrogramów, olodaterolem w dawce 5 mikrogramów i placebo podczas jazdy na rowerze w stałym tempie (450 osób przyjmowało produkt Yanimo Respimat) [badania 4 i 5];
- (ii) jednego 12-tygodniowego, prowadzonego w równoległych grupach badania porównującego produkt Yanimo Respimat z placebo podczas jazdy na rowerze w stałym tempie (139 osób przyjmowało produkt Yanimo Respimat) i chodu w stałym tempie (podgrupa pacjentów) [badania 4 i 6].

Produkt Yanimo Respimat powodował istotną poprawę spoczynkowej pojemności wdechowej 2 godziny po podaniu dawki w porównaniu z tiotropium w dawce 5 mikrogramów (0,114 l,  $p < 0,0001$ ; badanie 4, 0,088 l,  $p = 0,0005$ ; badanie 5), olodaterolem w dawce 5 mikrogramów (0,119 l,  $p < 0,0001$ ; badanie 4, 0,080 l,  $p = 0,0015$ ; badanie 5) i placebo (0,244,  $p < 0,0001$ ; badanie 4, 0,265 l,  $p < 0,0001$ ; badanie 5) po 6 tygodniach.

W badaniach 4 i 5 produkt Yanimo Respimat istotnie poprawiał czas tolerancji wysiłku podczas jazdy na rowerze w stałym tempie w porównaniu z placebo po 6 tygodniach (badanie 4: średnia geometryczna czasu tolerancji wysiłku wynosiła 454 sekundy dla produktu Yanimo Respimat w porównaniu z 375 sekundami dla placebo (poprawa o 20,9%,  $p < 0,0001$ ); badanie 5: średnia geometryczna czasu tolerancji wysiłku wynosiła 466 sekund dla produktu Yanimo Respimat w porównaniu z 411 sekundami dla placebo (poprawa o 13,4%,  $p < 0,0001$ ).

W badaniu 6 produkt Yanimo Respimat istotnie poprawiał czas tolerancji wysiłku podczas jazdy na rowerze w stałym tempie w porównaniu z placebo po 12 tygodniach (średnia geometryczna czasu tolerancji wysiłku wynosiła 528 sekund dla produktu Yanimo Respimat w porównaniu z 464 sekundami dla placebo (poprawa o 13,8%,  $p = 0,021$ ).

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Yanimo Respimat we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc) zgodnie z decyzją o wykazie klas objętych zwolnieniem (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **a. Wprowadzenie ogólne**

Podczas jednoczesnego podawania tiotropium i olodaterolu drogą wziewną parametry farmakokinetyczne każdej z substancji były zbliżone do obserwowanych podczas podawania każdej z nich osobno.

Tiotropium i olodaterol wykazują liniową farmakokinetykę w przedziale terapeutycznym. W przypadku wielokrotnego podawania wziewnego raz na dobę tiotropium osiąga stan stacjonarny do 7 dnia. Stężenie olodaterolu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągnięte po 8 dniach inhalacji powtarzanej raz na dobę, a stopień ekspozycji uległ zwiększeniu do 1,8 razy w porównaniu z dawką pojedynczą.

## b. Ogólna charakterystyka substancji czynnej po podaniu produktu leczniczego

### Wchłanianie

*Tiotropium*: Dane dotyczące wydalania z moczem uzyskane od młodych, zdrowych ochotników wskazują, że około 33% dawki wziewnej przyjętej przez inhalator RESPIMAT ulega wchłonięciu do krążenia układowego. Całkowita biodostępność roztworów podawanych doustnie wynosi 2–3%. Maksymalne stężenie tiotropium w osoczu jest obserwowane 5–7 minut po podaniu wziewnym przez inhalator RESPIMAT.

*Olodaterol*: U zdrowych ochotników całkowita biodostępność olodaterolu po inhalacji została oszacowana na około 30%, podczas gdy po podaniu doustnym wynosiła poniżej 1%. Olodaterol osiąga maksymalne stężenie w osoczu zazwyczaj po 10–20 minutach od inhalacji produktu za pomocą inhalatora RESPIMAT.

### Dystrybucja

*Tiotropium* wiąże się w 72% z białkami osocza i wykazuje objętość dystrybucji 32 l/kg. Badania na szczurach wykazały, że stopień przenikania tiotropium przez barierę krew-mózg nie jest znaczący.

*Olodaterol* wiąże się w około 60% z białkami osocza i wykazuje objętość dystrybucji 1110 l.

Olodaterol jest substratem dla transporterów P-gp, OAT1, OAT3 oraz OCT1, nie jest natomiast substratem dla następujących transporterów: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 oraz OCT3.

### Metabolizm

*Tiotropium*: Stopień biotransformacji jest mały. U młodych, zdrowych ochotników 74% dawki podanej dożylnie wydalą się w postaci niezmienionej z moczem. Ester tiotropium ulega nieenzymatycznemu rozkładowi do alkoholu i składnika kwasowego (N-metyloskopina i kwas ditiennyloglikolowy), które nie wiążą się z receptorami muskarynowymi. Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów i hepatocytów wątroby ludzkiej wskazują, że pozostała część produktu (< 20% dawki podanej dożylnie) jest metabolizowana na drodze oksydacji zależnej od cytochromu P450 (CYP) 2D6 i 3A4, a następnie sprzęgana z glutationem, co prowadzi do powstania różnych metabolitów II fazy.

*Olodaterol* jest zasadniczo metabolizowany przez bezpośrednią glukuronizację i O-demetylację ugrupowań metoksy oraz sprzęganie. Spośród sześciu zidentyfikowanych metabolitów jedynie niesprężony produkt demetylacji ulega wiązaniu do beta<sub>2</sub>-receptorów; ten metabolit nie jest jednak wykrywalny w osoczu po przewlekłym stosowaniu w postaci inhalacji w zalecanej dawce terapeutycznej lub dawce do 4-krotnie wyższej. Izoenzymy cytochromu P450 CYP2C9 i CYP2C8, z niewielkim udziałem CYP3A4, biorą udział w O-demetylacji olodaterolu, izoformy urydyny glikozylotransferazy difosforanowej: UGT2B7, UGT1A1, 1A7 i 1A9 wykazały natomiast udział w tworzeniu glukuronidów olodaterolu.

### Eliminacja

*Tiotropium*: Całkowity klirens po dożylnym podaniu dawki u zdrowych ochotników wynosił 880 ml/min. Po podaniu dożylnym tiotropium jest wydalane głównie w postaci niezmienionej z moczem (74%). Po inhalacji przez pacjentów z POChP do stanu stacjonarnego z moczem wydalą się 18,6% dawki, reszta to natomiast głównie niewchłonięty produkt znajdujący się w jelitach i wydalany z kałem. Klirens nerkowy tiotropium jest wyższy niż współczynnik przesączania kłębuszkowego, co wskazuje na wydzielenie produktu do moczu. Efektywny okres półtrwania tiotropium po przyjęciu wziewnym u pacjentów z POChP wynosi od 27 do 45 godzin.

*Olodaterol*: Całkowity klirens olodaterolu u zdrowych ochotników wynosi 872 ml/min, a klirens nerkowy – 173 ml/min. Po dożylnym podaniu olodaterolu oznakowanego (<sup>14</sup>C) 38% dawki radioaktywnej zostało wydalone z moczem, a 53% – z kałem. Ilość olodaterolu w niezmienionej postaci wydalonego z moczem po podaniu dożylnym wyniosła 19%. Po podaniu doustnym jedynie 9% radioaktywności (0,7% w przypadku olodaterolu w niezmienionej postaci) zostało wydalone z moczem, podczas gdy większa część została wydalona z kałem (84%). Ponad 90% dawki zostało wydalone w ciągu 6 i 5 dni po (odpowiednio) dożylnym i doustnym podaniu produktu. Po podaniu wziewnym wydalanie olodaterolu w niezmienionej postaci z moczem w okresie przed przyjęciem kolejnej dawki przez zdrowych ochotników w stanie stacjonarnym stanowiło 5–7% dawki. Stężenie

olodaterolu w osoczu po podaniu wziewnym spada w sposób wielofazowy z końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 45 godzin.

### c. Charakterystyka pacjentów

*Tiotropium*: Zgodnie z oczekiwaniem, podobnie jak w przypadku innych leków wydalanych głównie przez nerki, zaawansowany wiek pacjenta wiązał się ze zmniejszeniem klirensu nerkowego tiotropium z 347 ml/min u pacjentów z POChP w wieku < 65 lat do 275 ml/min u pacjentów z POChP w wieku ≥ 65 lat. Nie spowodowało to wzrostu wartości  $AUC_{0-6,ss}$  ani  $C_{max,ss}$ .

*Olodaterol*: Metaanaliza farmakokinetyczna z wykorzystaniem danych pochodzących z 2 kontrolowanych badań klinicznych, w których udział wzięło 405 pacjentów z POChP oraz 296 pacjentów z astmą, wykazała, że nie ma konieczności modyfikacji dawki ze względu na wpływ wieku, płci i masy ciała na układową ekspozycję na olodaterol.

#### Rasa

*Olodaterol*: Porównanie danych farmakokinetycznych w obrębie i między różnymi badaniami z zastosowaniem olodaterolu wykazało tendencję do większej ekspozycji układowej u Japończyków i innych mieszkańców Azji niż u przedstawicieli rasy kaukaskiej.

Nie zidentyfikowano zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa w trwających do roku badaniach klinicznych z zastosowaniem olodaterolu Respimat u osób rasy kaukaskiej i Azjatów, którzy przyjmowali maksymalnie podwojoną zalecaną dawkę terapeutyczną.

#### Niewydolność nerek

*Tiotropium*: Po wziewnym podaniu tiotropium raz na dobę do stanu stacjonarnego u pacjentów z POChP i łagodną niewydolnością nerek ( $CL_{CR}$  50–80 ml/min) obserwowano nieco wyższą wartość  $AUC_{0-6,ss}$  (od 1,8 do 30%) i zbliżoną wartość  $C_{max,ss}$  w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek ( $CL_{cr} > 80$  ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{cr} < 50$  ml/min) dożylne podanie tiotropium spowodowało dwukrotne zwiększenie stężenia produktu w osoczu (82% zwiększenie  $AUC_{0-4\text{ godz.}}$  i 52% zwiększenie  $C_{max}$ ) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, co zostało potwierdzone po podaniu suchego proszku do inhalacji.

*Olodaterol*: Nie zaobserwowano klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji układowej u pacjentów z niewydolnością nerek.

#### Niewydolność wątroby

*Tiotropium*: Niewydolność wątroby nie powinna mieć znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne tiotropium. Tiotropium jest wydalane przede wszystkim przez nerki (74% dawki u młodych, zdrowych ochotników) i ulega prostej, nieenzymatycznej reakcji hydrolizy estru z wytworzeniem farmakologicznie nieaktywnych produktów.

*Olodaterol*: Nie wykazano różnic w wydalaniu olodaterolu ani wiązaniu białka między pacjentami z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby a grupą kontrolną obejmującą osoby zdrowe. Nie wykonano badań z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### *Tiotropium + olodaterol*

W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem kombinacji tiotropium + olodaterol działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

#### *Tiotropium*

Badania dotyczące genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy mógł być wykazany tylko po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki. Bromek tiotropiowy nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani u królików. Po miejscowym lub ogólnoustrojowym narażeniu pięciokrotnie przekraczającym narażenie po zastosowaniu dawek

terapeutycznych obserwowano zmiany w układzie oddechowym (podrażnienie) i moczowo-płciowym (zapalenie gruczołu krokowego) oraz toksyczny wpływ na reprodukcję.

### *Olodaterol*

Badania dotyczące genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Zwiększoną zapadalność na mięśniaka gładkiego krezki jajnika zaobserwowano u szczurów, a na mięśniaka macicy i mięsaka gładkokomórkowego – u myszy. Jest to uważane za działanie niepożądane występujące u gryzoni po długotrwałej ekspozycji na wysokie dawki beta<sub>2</sub>-mimetyków. Do dnia dzisiejszego nie powiązano beta<sub>2</sub>-mimetyków z występowaniem nowotworów u ludzi.

U szczurów, po podaniu wziewnym dawek 1054 mikrogramów/kg/dobę (tj. przewyższających > 2600 razy dawkę stosowaną u człowieka (AUC<sub>(0-24godz.)</sub>), tj. 5 mikrogramów), nie wystąpiły działania teratogenne. U ciężarnych białych królików nowozelandzkich podana wziewna dawka olodaterolu wynosząca 2489 mikrogramów/kg/dobę (około 7130-krotność ekspozycji u człowieka przy 5 mikrogramach na podstawie AUC<sub>(0-24godz.)</sub>) powodowała toksyczny wpływ na płód wynikający ze stymulacji beta-adrenergicznej; obejmowało to nierówne skostnienie, krótkie i (lub) wygięte kości, częściowo otwarte oczy, rozszczep podniebienia, zaburzenia sercowo-naczyniowe. Nie wystąpiły istotne działania przy dawce wziewnej wynoszącej 974 mikrogramy/kg/dobę (około 1353-krotność dawki 5 mikrogramów na podstawie AUC<sub>(0-24godz.)</sub>).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Benzalkoniowy chlorek  
Disodu edetynian  
Woda oczyszczona  
Kwas solny 1 M (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Okres ważności po pierwszym użyciu dla wkładu z lekiem Yanimio Respimat: 3 miesiące.

Okres ważności po pierwszym użyciu dla inhalatora wielokrotnego użytku (re-usable): 1 rok.

Zalecane stosowanie: 6 wkładów z lekiem na inhalator wielokrotnego użytku.

Uwaga: Działanie inhalatora wielokrotnego użytku (re-usable) RESPIMAT wykazano w badaniach dla 540 rozpyleń (odpowiada 9 wkładom z lekiem).

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Typ i materiał, z którego wykonano opakowanie w kontakcie z produktem leczniczym:  
Roztwór umieszczony we wkładzie wykonanym z polietylenu/polipropylenu z zamknięciem z polipropylenu wraz z silikonową uszczelką. Wkład jest umieszczony w aluminiowym cylindrze. Każdy wkład zawiera 4 ml roztworu do inhalacji.

Dostępne opakowania i dołączone urządzenia:

Opakowanie pojedyncze: 1 inhalator wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) oraz 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Opakowanie potrójne: 1 inhalator wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) oraz 3 wkłady z produktem leczniczym, każdy dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Pojedyncze opakowanie uzupełniające: 1 wkład z produktem leczniczym dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Potrójne opakowanie uzupełniające: 3 wkłady z produktem leczniczym, każdy dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 22942

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.01.2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2020 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.12.2022 r.