

των μείωσης της παραγωγής σπείου από την 7η ημέρα και μετά. Υπερβολοσολία του β2-αγωνιστή ολαοτερλίν: Είναι πιθανόν υπερβολοσολία της ολαοτερλίνης να οδηγήσει σε υπερβολικές επιδόσεις τυπικές των β2-αδρενεργικών αγωνιστών, π.χ. ταχυκαρδία του μυοκαρδίου, υπέρταση ή υπόταση, ταχυαρρυθμία, αρρυθμίες, αίσθημα πόνων, ζάλη, ναυτία, αίσθημα άγχος, κεφαλαλγία, τρόμος, ξηροστομία, μυϊκοί σπασμοί, ναυτία, κόπωση, αίσθημα καούρας, υποκαλιαιμία, υπερχλωραιμία, και μεταβολική όξωση. Θεραπεία υπερβολοσολίας: Η θεραπεία με το Spriolet Respiant θα πρέπει να διακοπεί. Ενδεικτική υποστηρικτική και συμπτωατική θεραπεία. Το σοβαρό περιστατικό θα πρέπει να νοσηλεύονται. Μπορεί να ληφθεί σπείου η κρήνη καρδιοεκλεκτική ή β- αποκλειστή, αλλά μόνο υπό εξαιρετικά προκλητά καθήκον η κρήνη της β2-αδρενεργικής αποκλειστής μπορεί να προκληθεί βρογχοσπασμός. 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακοδυναμική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών άσθμα, αδρενεργική σε συνδυασμό με αντιχολινεργικά. Κωδικός ATC: R03AL06. Μηχανισμός δράσης: Spriolet Respiant: Το Spriolet Respiant είναι ένα εισπνεόμενο διάλυμα στερεού συνδυασμού δόσεων που περιέχει έναν μακράς δράσης ανταγωνιστή των μυοκαρδιακών υποδοχών, το οποίο και έναν μακράς δράσης β2-αδρενεργικό αγωνιστή, την ολαοτερλίνη (LAMA / LABA), το οποίο μεταφέρεται μέσω της εισπνευστικής συσκευής λεπτού ενεργωμάτου του Spriolet Respiant. Το δύο δραστικά συστατικά προσφέρουν ενισχυμένο βρογχοδιασταλτικό λόγω του διαφορετικού τρόπου δράσης τους. Εφόσον οι μυοκαρδιακοί υποδοχείς μεγαλύτερα ποσότητα κυριαρχία στις κεντρικές αεραγωγούς οδούς ενώ οι β2-αδρενεργικοί υποδοχείς έχουν μεγαλύτερο επίκεντρο δράσης στους περιφερικούς αεραγωγούς, ο συνδυασμός του οποίου και της ολαοτερλίνης θα πρέπει να παρέχει τη βέλτιστη βρογχοδιασταλτική σε όλες τις περιόδους των πνευμόνων. Το Spriolet Respiant θα βρογχοδιασταλτικό έναν μακράς δράσης, ειδικός ανταγωνιστής των μυοκαρδιακών υποδοχών. Ένα παρόμοιο σύγχυση με το υπό σπουδών των μυοκαρδιακών υποδοχών, M1 έως M5. Στους αεραγωγούς, το βρωμικό τοπικό συνδέεται ανταγωνιστικά και ανατρέφει με τους υποδοχείς M3 των βρογχικών λείων μυών, ανταγωνιστικά τις χολινεργικές (βρογχοσπαστικές) επιδράσεις της ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα τη χαλάρωση των βρογχικών λείων μυών. Το αποτέλεσμα ήταν δραστικότερο και διήρκεσε περισσότερο των 24 ωρών. Οι Ν-επισταραγές αντιχολινεργικά, το βρωμικό τοπικό είναι τοπικά (βρογχο) εκλεκτικά, όταν χορηγείται μέσω εισπνευστικής, εκδηλώνοντας αποδοτικό θεραπευτικό εύρος πριν εμφανισθούν οι πιθανές συστηματικές αντιχολινεργικές επιδράσεις. Ολαοτερλίνη: Η ολαοτερλίνη έχει υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τους ανθρωπίνους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η ολαοτερλίνη έχει 241 φορές μεγαλύτερη δράση αγωνιστική στους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς σε σύγκριση με τους β1-αδρενεργικούς υποδοχείς και 2.299 φορές μεγαλύτερη δράση αγωνιστική σε σύγκριση με τους β3-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η δραστική ουσία ασκελι της φαρμακολογικής της δράσης μέσω σύνδεσης και ενεργοποίησης των β2-αδρενεργικών υποδοχών μετά από τοπική χορήγηση με εισπνοή. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχών στους αεραγωγούς έχει ως αποτέλεσμα τη διεύρυνση της ενδοκυτταρικής αδενυλικής κυκλάσης, ενός υποδοχέα που μεσολαβεί στη σύνθεση της 3,5-κυκλικής μονοφοσφορικής αδενυλικής (cAMP). Το αυξημένο επίπεδο του cAMP επάγει τη βρογχοδιασταλτική μέσω χαλάρωσης των λείων μυών των αεραγωγών. Η ολαοτερλίνη έχει το προκλινικό προφίλ ενός μακράς διάρκειας εκλεκτικού αγωνιστή του β2-αδρενεργικού υποδοχέα (LABA) με ταχεία έναρξη δράσης και διάρκεια δράσης τουλάχιστον 24 ωρών. Οι β2-αδρενεργικοί υποδοχείς κυριώτατα είναι υποδοχείς, τους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στην καρδιά και τους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στους λείους μυς των αεραγωγών και τους β3-αδρενεργικούς υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στο ήπαρ. Οι β2-αγωνιστές προκαλούν βρογχοδιαστολή. Παρόλο που οι β2-αδρενεργικοί υποδοχείς είναι οι κυρίαρχοι αδρενεργικοί υποδοχείς στους λείους μυς των αεραγωγών, είναι επίσης παρόντες στην επιφάνεια μιας ποικιλίας άλλων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των πνευμονικών επιθηλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην καρδιά. Η ακριβής λειτουργία των β2-υποδοχών στην καρδιά δεν είναι γνωστή, αλλά η παρουσία τους αυξάνει την πιθανότητα σκόνα και οι υψηλοί εκλεκτικοί β2-αδρενεργικοί αγωνιστές να έχουν καρδιακές επιδόσεις. Επιδράσεις στην καρδιακή ηλεκτροσολογία: Το Spriolet Respiant: Η μία δοκιμή αποκλειστική για τη μέτρηση του διαστήματος QT η οποία αφορούσε σε 51 υγιείς εθελοντές, το ποσό των 10mg από εισπνοή 18 μικρογραμμάρια και 54 μικρογραμμάρια (δηλ. τρεις φορές η θεραπευτική δόση) για διάστημα 6ω των 12 ημερών, δεν προέκυψε σημαντική παράσταση των διαστημάτων QT του ΗΚΓ. Ολαοτερλίνη: Η δράση της ολαοτερλίνης στο διάστημα QT/διάστημα QTc του ΗΚΓ μελετήθηκε σε 24 υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές σε μία διπλά-τυπική, τυχοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστική (μορφολίνη) μέτρηση. Η ολαοτερλίνη σε μονές δόσεις 0, 10, 20, 30 και 50 μικρογραμμάρια έδειξε ότι, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι μέγιστες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο διάστημα QT πέρα από 20 λεπτά έως 2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης αυξήθηκαν δραστικότερα σε 6,1 (0 μμολι ολαοτερλίνη) σε 6,5 μμολι (50 μικρογραμμάρια ολαοτερλίνη), με το ανώτερο όριο του δύο-πλευρικού διαστήματος εμπιστευτικού 90% να είναι λιγότερο από 10 ms σε όλα τα επίπεδα δόσεων για το ανεξάρτητο διορθωμένο διάστημα QT (QTc). Η δράση των 5 μικρογραμμάρια και των 10 μικρογραμμάρια ολαοτερλίνης στην καρδιακή συνάπτη και ρυθμό εκτιμήθηκε με τη χρήση της στερεοτικής 24ωρης καταγραφής ΗΚΓ (παρκαλοσκόπηση Holter) σε ένα υποσύνολο 772 ασθενών των 46π εθελοντών ηλικίας 18 ετών και άνω με εικονικό φάρμακο δοσολογίας Φάσης 3. Δεν παρατηρήθηκαν έσοδα ή κρνο-απεικτικές τάσεις ή μοντελα για το εύρος των μέσων μεταβολών στην καρδιακή συνάπτη ή σε άλλους συστατικούς. Οι μεταβολές από την τιμή αναφοράς έως το τέλος της θεραπείας σε έκτακτες συστάδες δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ολαοτερλίνης 5 μικρογραμμάρια, 10 μικρογραμμάρια και εικονικού φαρμάκου. Spriolet Respiant: Δύο τυχοποιημένες, διπλά-τυπικές, διάρκειες 52 εβδομάδων δοκιμές με τη χρήση του Spriolet Respiant εντάσσονται σε 162 ασθενείς με ΧΑΠ. Σε μία συγκριτική ανάλυση ο αριθμός των ατόμων με παρόμοια απόκριση από την τιμή αναφοράς στο διορθωμένο QTc (διορθωμένο κατά Friedlander) διάστημα 30 msec στο 40 λεπτά μετά τη δόση των ημερών 85, 169, και 365, είχε εύρος από 3,1%, 4,7%, και 3,6% για την ομάδα του Spriolet Respiant σε σύγκριση με 4,1%, 4,4%, και 3,6% για την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια και 3,4%, 2,3%, και 4,6% για την ομάδα του ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια, αντίστοιχα. Κλινικό αποτελεσματικότητα και ασφαλή: Το κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης Φάσης III για το Spriolet Respiant περιελάμβανε τρεις τυχοποιημένες, διπλά-τυπικές δοκιμές: δύο ποσοδοστικές, παράλληλων ομάδων, 52 εβδομάδων δοκιμές, συγκρίνοντας το Spriolet Respiant με ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια και ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια (1.029 έλαβαν Spriolet Respiant) [Δοκιμές 1 και 2], ή. Μία 6 εβδομάδων δοκιμή με διασταυρούμενη λήψη, συγκρίνοντας το Spriolet Respiant με ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια και ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια και εικονικό φάρμακο (139 έλαβαν Spriolet Respiant) [Δοκιμή 3]. Στις δοκιμές αυτές, το υπό σύγκριση προϊόντα, ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια, ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια και εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν μέσω της εισπνευστικής συσκευής Respiant. Χαρακτηριστικά ασθενών: Η ηλικιακή των 5,162 ασθενών που συμμετείχαν στις παγκόσμιες, 52 εβδομάδων δοκιμές [Δοκιμές 1 και 2] ήταν άνδρες (73%), λευκοί (71%) ή Ασιατές (25%), με μέση ηλικία τα 64 έτη. Ο μέσος μέτρο βρογχοδιασταλτικής FEV1 ήταν 1,37 L (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). Η μέση απόκριση των β2-αγωνιστών ήταν 16,6% της τιμής αναφοράς (0,17 L). Οι θεραπευτές για το αναμενόμενο επιπρόσθετο ως συγκριση μόνον θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των εισπνευστικών στεροειδών (47%) και των ζανθόνων (10%). Η 6 εβδομάδων δοκιμή [Δοκιμή 3] διεξήχθη στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Η ηλικιακή των 219 ασθενών που συμμετείχαν ήταν άνδρες (59%) και λευκοί (99%), με μέση ηλικία τα 61,1 έτη. Ο μέσος μέτρο βρογχοδιασταλτικής FEV1 ήταν 1,55 L (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). Η μέση απόκριση των β2-αγωνιστών ήταν 15,9% της τιμής αναφοράς (0,193 L). Οι θεραπευτές για το αναμενόμενο επιπρόσθετο ως συγκριση μόνον θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των εισπνευστικών στεροειδών (41%) και των ζανθόνων (4%). Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία: Στις 52 εβδομάδων δοκιμές, το Spriolet Respiant χορηγούμενο μία φορά ημερησίως το πρωί, παρείχε σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία εντός 5 λεπτών από την πρώτη δόση σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια (μέση αύξηση από 0,137 L στο FEV1 για το Spriolet Respiant έναντι 0,058 L για το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια [p=0,0001] και 0,125 L για την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια [p=0,16]). Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στην FEV1 AUC0-3h απόκριση και την καλύτερη FEV1 απόκριση μετά από 24 εβδομάδες (κύρια τελικό σημείο της πνευμονικής λειτουργίας) για το Spriolet Respiant σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια και την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Διαφορές στην FEV1 AUC0-3h και την καλύτερη FEV1 απόκριση για το Spriolet Respiant σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια, την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια μετά από 24 εβδομάδες (Δοκιμές 1 και 2):

	FEV1 AUC0-3h απόκριση		Δοκιμή 2	
	n	Μέση τιμή	n	Μέση τιμή
Spriolet Respiant έναντι:	522	–	502	–
Ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια	526	0,117 L	500	0,103 L
Ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια	525	0,123 L	507	0,132 L
Καλύτερη FEV1 απόκριση				
	Δοκιμή 1		Δοκιμή 2	
	n	Μέση τιμή	n	Μέση τιμή
Spriolet Respiant έναντι:	521	–	497	–
Ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια	520	0,071 L	498	0,050 L
Ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια	519	0,082 L	503	0,088 L

τιμή αναφοράς FEV1 πριν την αγωγή: Δοκιμή 1 = 1,16 L, Δοκιμή 2 = 1,51 L
 p < 0,0001 για όλες τις συγκρίσεις
 n = αριθμός ασθενών
 Άσθενες με υψηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας στην έναρξη πέτυχαν καλύτερο υψηλότερο βαθμό βρογχοδιασταλτικής απόκρισης με το Spriolet Respiant σε σχέση με ασθενείς με χαμηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας στην έναρξη. Οι αυξημένες βρογχοδιασταλτικές δράσεις του Spriolet Respiant σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια και την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια διατηρήθηκαν σε όλα τα διαστήματα της θεραπευτικής περιόδου των 52 εβδομάδων. Το Spriolet Respiant επίσης, τον πρώτο και δεύτερο PEF (ρυθμικός γραμμικός εκνευστική ροή) σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια και την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια όπως μετρήθηκε από τη ημερήσια αρκεία των ασθενών. Στις 6 εβδομάδων δοκιμή, το Spriolet Respiant έδειξε σημαντική μεγαλύτερη απόκριση του FEV1 σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια, την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια και το εικονικό φάρμακο (p=0,0001) κατά τη διάρκεια του συνεχούς 24ωρου διαστήματος μεταξύ της λήψης της κάθε δόσης (Πίνακας 2).
 Πίνακας 2: Μέγιστες τιμές διοφρών στο FEV1 (L) μετά από 3 ώρες, 12 ώρες και 24 ώρες και διαφορά στην καλύτερη τιμή FEV1 (L) για το Spriolet Respiant σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια, την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια και το εικονικό φάρμακο μετά από 6 εβδομάδες (Δοκιμή 3):

	n	Μέση τιμή 3 ωρών	n	Μέση τιμή 12 ωρών	Μέση τιμή 24 ωρών ¹	Καλύτερη τιμή
Spriolet Respiant έναντι:	138	–	138	–	–	–
Ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Εικονικό φάρμακο	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

1. κύριο τελικό σημείο
 p<0,0001 για όλες τις συγκρίσεις
 n = αριθμός ασθενών

Πίνακας 3: Συνακτική βελτίωση (Δοκιμές 1 και 2), ο μέσος όρος της συγκριτικής βαθμολογίας του δείκτη TD (Transition Dyspnea Index) ήταν 1,98 μονάδες για το Spriolet Respiant, με σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή διαφοράς 0,36, p=0,008) και την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή διαφοράς 0,42, p=0,002). Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με το Spriolet Respiant είχαν κλινικά σημαντική βελτίωση στην συγκριτική βαθμολογία του TD (MCD, καθαρμένο ως τιμή τουλάχιστον 1 μονάδα) σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια (54,9% έναντι 50,6%, p=0,054) και την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια (54,9% έναντι 48,2%, p=0,002). Στατιστική με την Υγεία Προϊόντα Ζωής: Το Spriolet Respiant έδειξε βελτίωση στα απεικτιζόμενα με την υγεία ποσοτή ζωής όπως φαίνεται στη μετρίση της συνολικής βαθμολογίας του δείκτη St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Μετά από 24 εβδομάδες υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση στη μετρίση συνολική βαθμολογία του δείκτη SGRQ για το Spriolet Respiant σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια και την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια (Πίνακας 3). Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε όλες τις παραμέτρους του δείκτη SGRQ. Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με το Spriolet Respiant είχαν κλινικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του δείκτη SGRQ (MCD, καθαρμένο ως μέση τιμή τουλάχιστον 4 μονάδες) από την τιμή αναφοράς σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 48,7%, p=0,0001) και την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 44,8%, p=0,0001). Χρόνια Αναπνοή Διεύρυνση: Ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Spriolet Respiant χρησιμοποιώντας λιγότερο σπασμολυτικό ως θεραπεία διάσωσης, κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά τη διάρκεια της νύκτας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια και ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή χρήσης αγωγής διάσωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας για το Spriolet Respiant 0,76 περιπτώσεις την ημέρα σε σύγκριση με 0,97 περιπτώσεις την ημέρα για το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια και 0,87 περιπτώσεις την ημέρα για την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια, p=0,0001, μέση τιμή χρήσης αγωγής διάσωσης κατά τη διάρκεια της νύκτας για το Spriolet Respiant 1,24 περιπτώσεις την ημέρα σε σύγκριση με 1,69 περιπτώσεις την ημέρα για το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια και 1,52 περιπτώσεις την ημέρα για την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια, p=0,0001, Δοκιμές 1 και 2). Παγκόσμια Βαθμολογία Άσθματος: Ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Spriolet Respiant εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στην αναμενόμενη κατάσταση σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια και την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια, όπως μετρήθηκε με την κλίμακα της Παγκόσμιας Βαθμολογίας Άσθματος (PGR) (Δοκιμές 1 και 2). Παράρτημα: Το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια είναι προηγουμένως δείξει στατιστικά σημαντική βελτίωση του κινδύνου παρόξυνσης της ΧΑΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι παρόξυνσεις της ΧΑΠ είναι συμμετρημένες ως ένα επιπρόσθετο τελικό σημείο στις πιλοτικές δοκιμές των 52 εβδομάδων (Δοκιμές 1 και 2). Στο συνδυασμένο σύνολο δεδομένων, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον μία μέτρια/σοβαρή παρόξυνση της ΧΑΠ ήταν 27,7% για το Spriolet Respiant, 28,8% για το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια (p=0,39). Αυτές οι μελέτες δεν είναι αξιολογικές ειδικά για να αξιολογηθεί η επίδραση των θεραπειών επί παρόξυνσης της ΧΑΠ. Σε μία τυχοποιημένη, διπλά τυπική, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, παράλληλων ομάδων κλινική δοκιμή διάρκειας ενός έτους (Δοκιμή 9), συγκρίθηκε το Spriolet Respiant με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια, στην παρόξυνση της ΧΑΠ. Οι παράλληλες κρήνες θεραπευτικής αγωγής, επιπρόσθετα όσον φαρμακευτικές αγωγές για το αναμενόμενο, εκτός από το αναμενόμενο, τους μακράς δράσης β2-αγωνιστές και τους συνδυασμούς αυτών, δηλαδή τους ταχείας δράσης β2-αγωνιστές, το εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και τις ζανθόνες. Κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν το ετήσιο ποσοστό μετρίων προς σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ (3,99 ασθενείς έλαβαν Spriolet Respiant και 3,94 ασθενείς έλαβαν ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια). Στην πλειονότητα τους οι ασθενείς ήταν άνδρες (71,4%) και Καυκάσιοι (79,3%). Μέση ηλικία ήταν 64,6 έτη, ο μέσος FEV1 μετά από βρογχοδιαστολή ήταν 1,187 (SD 0,381) ή το 29,4% των ασθενών είναι τοπικά κλινικά σημαντικές καρδιοαναπνευστικές νόσους. Διέτριες προσαρτές παρόξυνσης της ΧΑΠ οφείλονται η συνήθως συμβαίνουν/αυξημένους του καλύτερου αναμενόμενου αποτελέσματος (αύξηση ή έλατωση), ακετιζόμενα με την υποκείμενη ΧΑΠ, με διάρκεια τρεις ή και περισσότερες μέρες, που απαιτούσε την αντιναρκογόνο αντιβιοτική και/ή συστηματική χορήγηση στεροειδών και/ή νοσηλεία. Η θεραπευτική αγωγή με τη χρήση του Spriolet Respiant είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 7% του ετήσιου ποσοστού μετρίων προς σοβαρών παροξύνσεων της ΧΑΠ σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια (αναλυτικά ποσοστού) (RR) 0,93, 99% διάστημα εμπιστοσύνης (CI), 0,85-1,02, p=0,0498). Το προκαθορισμένο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της μελέτης, p<0,01 δεν επετεύχθη. Στατιστική με την Υγεία Προϊόντα Ζωής: Η χρήση του Spriolet Respiant κατέδειξε βελτίωση της ποιότητας ζωής με την υγεία ποσοτή ζωής, σύμφωνα με τη μετρίση της συνολικής τιμής του ερωτηματολογίου SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire). Μετά από 24 εβδομάδες λήψης του Spriolet Respiant (Δοκιμές 1 και 2), υπήρχε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στη μετρίση συνολική SGRQ, σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια και την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια (Πίνακας 3). Οι βελτιώσεις ήταν εμφανείς σε όλα τα πεδία του SGRQ. Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν Spriolet Respiant εμφάνισαν κλινικά σημαντική βελτίωση στην συνολική τιμή SGRQ (MCD, ορίζουμε ως μέση τιμή τουλάχιστον 4 μονάδες) από την αρχική τιμή σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 48,7%, p=0,0001) και την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 44,8%, p=0,0001).

Πίνακας 3: Συνακτική βελτίωση του δείκτη SGRQ μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας:

	n	Μέση τιμή βελτίωσης (μεταβολή από την αρχική τιμή)	Διαφορά με το Spriolet Respiant	
			Μέσος όρος (τιμή p)	95% CI
Συνολική βαθμολογία		43,5		
Spriolet Respiant	979	36,7 (-6,8)	–	
Ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)	
Ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0,002)	

n = αριθμός ασθενών
 Σε δύο επιπρόσθετες κλινικές δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (Δοκιμές 7 και 8), η συνολική τιμή SGRQ στις 12 εβδομάδες περιλαμβάνονται επίσης ως κύριο τελικό σημείο, ως μέτρο της ποιότητας ζωής ακετιζόμενες με την υγεία. Στις δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων, το Spriolet Respiant επέδειξε βελτίωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τη εβδομάδα 12 στη μέση συνολική τιμή SGRQ (κύριο τελικό σημείο) κατά -4,9 (95%CI: -6,9, -2,9, p=0,0001) και -4,6 (95% CI: -6,5, -2,6, p=0,0001). Σε μία συγκριτική υποστηρικτική ανάλυση των δοκιμών διάρκειας 12 εβδομάδων, η ανάλυση των ασθενών με κλινικά σημαντική μείωση στη συνολική τιμή SGRQ (ορίζουμε ως μέση τιμή τουλάχιστον 4 μονάδες) από την αρχική τιμή κατά την εβδομάδα 12 ήταν μεγαλύτερη για το Spriolet Respiant (52% [206/399]) σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια (41% [159/384]), λόγω πιθανότητας: 1,56 (95% CI: 1,17, 2,07), p = 0,002) και το εικονικό φάρμακο (32% [118/370]), λόγω πιθανότητας: 2,35 (95% CI: 1,75, 3,16), p < 0,0001). Εισπνευστική λειτουργία, Διαφορές στην αναπνοή και αίσθημα στην άσπασμα: Η επίδραση του Spriolet Respiant στην εισπνευστική χωρητικότητα, τη χωρητικότητα στην αναπνοή και την λόγω συμπτωμάτων περιορισμένη αναπνοή στην όσση περιφερική εντός τριών ταχυκαρδιακών, διπλά-τυπικές δοκιμές σε ασθενείς με ΧΑΠ: (i) δύο ποσοδοστικές, 6 εβδομάδων με διασταυρούμενη λήψη δοκιμές που ανέκριναν το Spriolet Respiant με το ποτόπριου 5 μικρο- γραμμάρια, την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια και το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια ποδολογίας με σταθερό ρυθμό (450 έλαβαν Spriolet Respiant) [Δοκιμές 4 και 5] (ii) μία 12 εβδομάδων παράλληλων ομάδων δοκιμή που ανέκριναν το Spriolet Respiant με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια ποδολογίας με σταθερό ρυθμό (139 έλαβαν Spriolet Respiant) και βολιμιστός σταθερός ταχύτητας (υπό-μαθό ασθενών) [Δοκιμή 6]. Το Spriolet Respiant βελτίωσε σημαντικά την εισπνευστική χωρητικότητα κατά την έναρξη, δύο ώρες μετά τη δόση, σε σύγκριση με το ποτόπριου 5 μικρογραμμάρια (0,114 L, p<0,0001, Δοκιμή 4, 0,088 L, p = 0,0005, Δοκιμή 5), την ολαοτερλίνη 5 μικρογραμμάρια (0,119 L, p<0,0001, Δοκιμή 4, 0,080 L, p=0,0015, Δοκιμή 5) και το εικονικό φάρμακο (0,244 L, p<0,0001, Δοκιμή 4, 0,265 L, p<0,0001, Δοκιμή 5) μετά από 6 εβδομάδες. Στις δοκιμές 4 και 5, το Spriolet Respiant βελτίωσε σημαντικά το χρόνο αναπνοής κατά τη διάρκεια ποδολογίας με σταθερό ρυθμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 6 εβδομάδες [Δοκιμή 4: γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου αναπνοής 454 s για το Spriolet Respiant σε σύγκριση με 375 δευτερόλεπτα για το εικονικό φάρμακο (βελτίωση 20,9%, p < 0,0001), Δοκιμή 5: γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου αναπνοής 466 δευτερόλεπτα για το Spriolet Respiant σε σύγκριση με 411 δευτερόλεπτα για το εικονικό φάρμακο (βελτίωση 13,4%, p=0,0001). Στις Δοκιμές 6, το Spriolet Respiant βελτίωσε σημαντικά το χρόνο αναπνοής κατά τη διάρκεια ποδολογίας με σταθερό ρυθμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 12 εβδομάδες (γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου αναπνοής 528 δευτερόλεπτα για το Spriolet Respiant σε σύγκριση με 464 δευτερόλεπτα για το εικονικό φάρμακο (βελτίωση 13,8%, p=0,021). Παθολογικά πλάσματος: Οι Ευρωπαϊκοί Οργανισμοί Φαρμάκων έχει διώσει απαλλογή από την υποκαρβόνη υποβολών των αποτελεσμάτων μελέτων με το Spriolet Respiant σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) σύμφωνα με την απόφαση για τις απαλλογές κατηγοριών φαρμάκων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). 5.2 Φαρμακοκινητική φάρμακα: Ε. Γενικά Εισαγωγικά: Όταν το ποτόπριου και η ολαοτερλίνη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό μέσω της εισπνευστικής οδού, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για το κάθε δραστικό συστατικό ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν όταν κάθε δραστικό συστατικό χορηγήθηκε ξεχωριστά. Το ποτόπριου και η ολαοτερλίνη παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινητική εντός του θεραπευτικού εύρους. Σε επαναλαμβανόμενες από: ημερησίου χορήγηση με εισπνοή, σταθεροποιημένη κατάσταση του ποτόπριου επιπρόσθετο στην 7η ημέρα. Η σταθεροποιημένη κατάσταση της ολαοτερλίνης επιτυγχάνεται μετά από 8 ημέρες με από: ημερησίου εισπνοή, και η συσσώρευση είναι έως 1,8 φορές σε σύγκριση με μία μόνο δόση. Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά της Δραστικής Ουσίας μετά από Χορήγηση του Φαρμακευτικού Προϊόντος, Απαρτήρηση: Το ποτόπριου: Στοιχεία απελευθέρωσης των ουρών από νέους υγιείς εθελοντές υποδηλώνουν ότι περίπου το 33% της εισπνευσμένης δόσης μέσω της συσκευής εισπνοής RESPIANT φθάνει στην συστηματική κυκλοφορία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από ένα από τους στόματους χορηγούμενο διάλυμα βρέθηκε να είναι 2-3%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος του ποτόπριου χορηγούμενου 5-7 λεπτά μετά την εισπνοή

μέσω RESPIANT. Ολαοτερλίνη: Σε υγιείς εθελοντές η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ολαοτερλίνης μετά την εισπνοή εκτιμήθηκε να είναι περίπου 30%, ενώ η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν λιγότερο από 1% όταν χορηγήθηκε ως ποτόπριου διάλυμα. Γενικά οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της ολαοτερλίνης επιτυγχάνονται μεταξύ 10 και 20 λεπτών ύστερα από την εισπνοή του φαρμάκου μέσω RESPIANT. Κατανομή: Το ποτόπριου συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 72% και εμφανίζει όλο κατανομή 30 σε 32 kg. Μελέτες σε ηλικίες έδειξαν ότι το ποτόπριου δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (οι ποσοτήτες συγκριτικά βραβύ). Η ολαοτερλίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 60% περίπου και εμφανίζει όλο κατανομή 30 σε 11.10 L. Η ολαοτερλίνη είναι υποδραστική για τους P-γδ, OAT1, OAT3 και OCT1 μεταφορές. Η ολαοτερλίνη δεν είναι υποδραστική για τους παρακίνητους υποδοχείς: BCRP, MRP, OAT2, OATP8, OATP-B, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Το ποτόπριου: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Από την έναρξη εμφάνισε από την απελευθέρωση του φαρμάκου δια των ουρών κατά 74% ως μεταβλήτο μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο στέρεος του ποτόπριου δεν διασπάζεται ενζυμικά κατά το συστατικό του αλκοόλη και οξύ (N-methylsuccinyl και diethylsuccinyl αμινο, ανισοστατικό), και το δύο μμ συστατικά σε μυοκαρδιακών υποδοχείς. In vitro πείρασμα με ανθρώπινα πλάκτα μικροκυττάρων και ανθρώπινα παθητικά κύτταρα υποδοχικών υπό κάποιο επιπλέον φάρμακο (20% της δόσης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση) μεταβλήεται με την εξάρτημα από το κυτταρικό P450 (CYP) 2D6 και 3A4 οξείδωση και διαδοκική σύζευξη με γλυκοσύνθεση προς μία ποικιλία μεταβολικών της Φάσης II. Η ολαοτερλίνη μεταβλήεται συστατικά μέσω άμεσης γλυκοσυνοποίησης και μέσω Ο-μεταβολής: θηλυκός είναι το μέγιστο τμήμα του μορίου ακολουθούμενο από στυξείνη. Από τους έξι μεταβολές που αναγνωρίστηκαν, μόνο το στυξείνη προϊόν της αμεθυλοποίησης συνδέεται με β2-υποδοχείς. Αυτός ο μεταβολίτης αστόσο δεν είναι ανεύθυνος στο πλάσμα μετά από χρόνια εισπνοή της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης ή δόσεων υψηλότερης έως 4 φορές. Το ισόενζυμο CYP2C9 και CYP2C8 του κυτταρικού P450, με σχετική ανδροπό το CYP3A4, εμπλεκόμενα στην Ο-μεθυλοποίηση της ολαοτερλίνης, ενώ οι ισόμερες της διαφοροποιήσεως οξυδρίνης γλυκοζύλιο τροποποιήσεως UGT87, UGT1A1, 1A7 και 1A9 φάνηκε να εμπλεκόμενα στη σύνθεση των γλυκοκυριών της ολαοτερλίνης. Αποβολή: Η ολική καθαρή σε υγιείς εθελοντές είναι 880 mL/μίν. Το χορηγούμενο ενδοφλέβια ποτόπριου αποβάλλεται κατά κύριο λόγο αμετάβλητο στο ούρα (74%). Μετά από εισπνοή από ασθενείς με ΧΑΠ στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η δια των ουρών αποβολή είναι 18,6% της δόσης, με το υπόλοιπο να αποτελεί κατά κύριο λόγο φάρμακο που δεν απορροφάται στο έντερο και το οποίο αποβάλλεται μέσω των κοπράνων. Η νεφρική καθαρότητα του ποτόπριου υπερβαίνει το ρυθμό σημαντικής διήθησης, υποδεικνύοντας ενεργητική απέκκριση στα ούρα. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής του ποτόπριου μετά την εισπνοή από ασθενείς με ΧΑΠ κυμαίνεται μεταξύ 27 και 45 ωρών. Ολαοτερλίνη: Η συνολική καθαρότητα της ολαοτερλίνης σε υγιείς εθελοντές είναι 872 mL/μίν και η νεφρική καθαρότητα είναι 173 mL/μίν. Επειτα από ενδοφλέβια χορήγηση επιπονημένη με [14C] ολαοτερλίνη, το 38% της ραδιοενεργικής δόσης ανακρίθηκε στα ούρα και το 53% στα κόπρανα. Η ποσότητα της αμετάβλητης ολαοτερλίνης που ανακρίθηκε στα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 19%. Επειτα από το στόματος χορήγηση, μόνο το 9% της ραδιοενεργικής (0,7% αμετάβλητη ολαοτερλίνη) ανακρίθηκε στα ούρα, ενώ το μεγαλύτερο μέρος ανακρίθηκε στα κόπρανα (84%). Περισσότερο από 90% της δόσης εκκρίθηκε μέσα σε 6 και 5 ημέρες έπειτα από την ενδοφλέβια και από την στομάχου χορήγηση, αντίστοιχα. Επειτα από εισπνοή, η εκκρίση της αμετάβλητης ολαοτερλίνης στα ούρα μέσω