

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto Respimat w zalecanej dawce.

Pacjenci z niewydolnością wątroby i niewydolnością nerek

Produkt Spiolto 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 umiarkowanego mogą stosować produkt leczniczy Spiolto 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 Spiolto Respimat w zalecanej dawce.

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

Produkt Spiolto 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 Spiolto Respimat u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Sposób podawania

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

SPIOLTO RESPIMAT

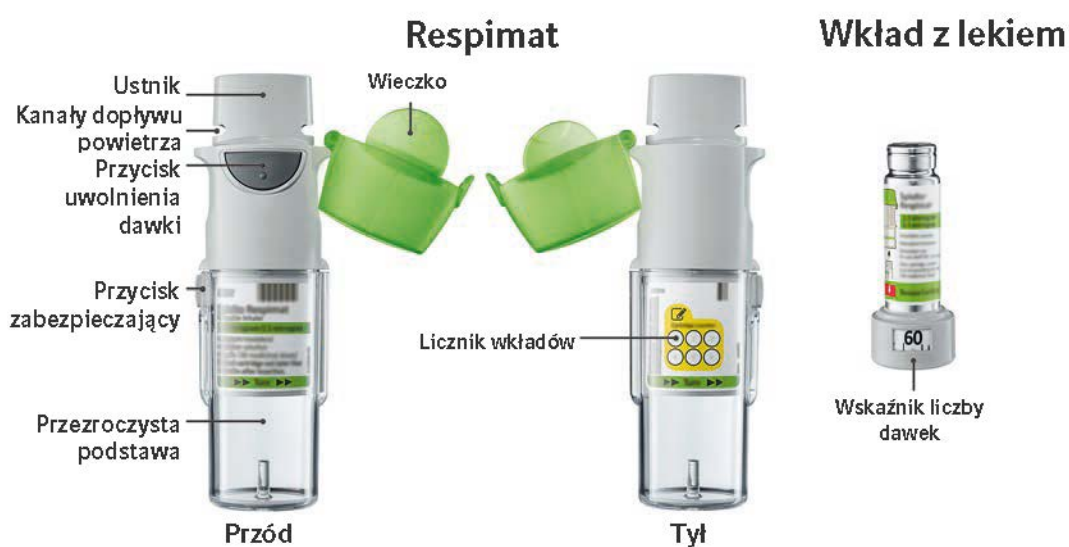
Instrukcja Użycia

Wstęp

Należy zapoznać się z poniższą Instrukcją Użycia przed rozpoczęciem stosowania Spiolto Respimat wielokrotnego użytku (re-usable).

Respimat jest inhalatorem wytwarzającym aerozol do inhalacji.

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



- Jeżeli inhalator nie był używany przez dłużej niż 7 dni, należy wykonać jedno rozpylenie po skierowaniu inhalatora ku dołowi.

- Jeżeli inhalator 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 mgiełka. 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.

W razie potrzeby przetrzeć powierzchnię zewnętrzną inhalatora wielokrotnego użytku Respimat wilgotną ściereczką.

Kiedy należy wymienić inhalator

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



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

- 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 mgielki.
- **Po pojawieniu się mgielki**, 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 wdych 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 Spiolto 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 (kontynuuj od punktu 2).

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

Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do stosowania doraźnego

Produkt leczniczy Spiolto 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 Spiolto Respimat może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, który może stanowić zagrożenie dla życia. Jeśli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Spiolto Respimat oraz zastosować terapię zastępczą.

Przeciwocholinergiczne działanie tiotropium

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

Ze względu na działanie przeciwocholinergiczne tiotropium, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Spiolto 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 tęczyowej 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 Spiolto Respimat i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem specjalistą.

Próchnica

Suchość błony śluzowej jamy ustnej obserwowana w trakcie stosowania leków przeciwocholinergicznych 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 ≤ 50 ml/min) Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto Respimat u tych pacjentów.

Tak jak w przypadku innych agonistów receptorów beta₂-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 beta₂-adrenergicznych u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia, zwłaszcza z chorobą niedokrwinną serca, ciężką niewyrównaną niewydolnością serca, arytmia serca, kardiomiopatią przerostową, nadciśnieniem i tętniakami, 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 beta₂-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 beta₂-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 Spiolto Respimat w połączeniu z innymi lekami zawierającymi długo działające leki z grupy agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych. Pacjenci, którzy regularnie (np. 4 razy na dobę) stosują wziewne krótko działające leki z grupy agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, powinni zostać poinformowani, aby stosowali te leki tylko w celu objawowego leczenia ostrych objawów oddechowych.

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

Nadwrażliwość

Tak jak wszystkie leki, produkt leczniczy Spiolto 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 Spiolto Respimat i innymi lekami, wziewne podawanie produktu Spiolto 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 przeciwocholinergiczne

Jednoczesne podawanie bromku tiotropiowego, jednego ze składników produktu Spiolto Respimat, i innych leków zawierających substancje o działaniu przeciwocholinergicznym 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 Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto Respimat nie jest konieczne.

Badania *in vitro* wykazały, że olodaterol nie hamuje aktywności enzymów CYP ani substancji transportujących leki w stężeniach w osoczu osiąganych 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 Spiolto Respimat w czasie ciąży.

Tak jak w przypadku innych agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, olodaterol będący składnikiem produktu leczniczego Spiolto 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 Spiolto Respimat należy podjąć po przeanalizowaniu korzyści

wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem leczniczym Spiolto 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 Spiolto 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 tiotropium lub beta₂-adrenergicznym właściwościom olodaterolu (składników produktu Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto 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).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	nieznane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie	nieznane
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	niezbyt często
	Bezsenność	rzadko
	Ból głowy	niezbyt często

Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	rzadko
	Jaskra	nieznane
	Podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego	nieznane
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	rzadko
	Tachykardia	niezbyt często
	Kołatanie serca	rzadko
	Częstoskurcz nadkomorowy	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	niezbyt często
	Dysfonia	niezbyt często
	Zapalenie krtani	rzadko
	Zapalenie gardła	rzadko
	Krwawienie z nosa	rzadko
	Skurcz oskrzeli	rzadko
	Zapalenie zatok	nieznane
Zaburzenia żołądka i jelit	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-przelykowy	nieznane
	Zapalenie języka	nieznane
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	rzadko
	Próchnica	nieznane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy	rzadko
	Pokrzywka	rzadko
	Świąd	rzadko
	Reakcje anafilaktyczne	nieznane
	Wysypka	rzadko
	Zakażenia lub owrzodzenia skórne	nieznane

	Suchość skóry	nieznane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	rzadko
	Ból pleców ¹	rzadko
	Obrzęk stawów	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu	rzadko
	Zakażenie układu moczowego	rzadko
	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	rzadko

¹ działania niepożądane zgłoszone dla produktu Spiolto Respimat, lecz nie dla jego poszczególnych składników

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Produkt Spiolto Respimat wywiera zarówno działanie przeciwcholinergiczne, jak i beta₂-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 Spiolto Respimat do najczęściej obserwowanych przeciwcholinergicznych działań niepożądanych należała suchość błony śluzowej jamy ustnej występująca u około 1,3% pacjentów stosujących produkt Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto Respimat należy do leków z grupy długo działających agonistów receptorów beta₂-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 Spiolto Respimat. Produkt Spiolto 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 beta₂-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 beta₂-agonisty olodaterolu

Przedawkowanie olodaterolu może prowadzić do nasilenia działań typowych dla agonistów receptorów beta₂-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 Spiolto 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

Spiolto Respimat

Spiolto Respimat jest złożonym roztworem do inhalacji o stałej dawce, podawanym za pomocą inhalatora miękkiej mgły Spiolto Respimat. Roztwór ten zawiera długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych – tiotropium oraz długo działającego agonistę receptorów beta₂-adrenergicznych – olodaterol (LAMA/LABA).

Obie substancje czynne zapewniają addytywne rozszerzenie oskrzeli dzięki odmiennym mechanizmom działania. Ponieważ receptory muskarynowe przeważają w centralnych drogach oddechowych, a beta₂-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 (zwężającemu 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 beta₂-adrenergicznego.

Badania *in vitro* wykazały, że olodaterol wykazuje 241-krotnie silniejsze działanie agonistyczne w stosunku do receptorów beta₂-adrenergicznych w porównaniu z receptorami beta₁-adrenergicznymi oraz 2299-krotnie silniejsze działanie agonistyczne w porównaniu z receptorami beta₃-adrenergicznymi.

Wywiera on swoje działanie farmakologiczne poprzez wiązanie i aktywację receptorów beta₂-adrenergicznych po podaniu wziewnym.

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

Olodaterol posiada profil przedkliniczny długo działającego, wybiórczego agonisty receptora beta₂-adrenergicznego (LABA) o szybkim początku działania i czasie działania wynoszącym co najmniej 24 godziny.

Beta-adrenoreceptory można podzielić na trzy podgrupy: beta₁-adrenoreceptory występujące głównie na komórkach mięśnia gładkiego serca, beta₂-adrenoreceptory występujące głównie na komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych oraz beta₃-adrenoreceptory występujące głównie na komórkach tkanki tłuszczowej. Agoniści receptora beta₂-adrenergicznego powodują rozkurcz oskrzeli. Chociaż receptor beta₂-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 beta₂-receptorów w sercu nie jest znana, lecz ich obecność wskazuje, że nawet wysoce wybiórczy agoniści receptorów beta₂-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.

Spiolto Respimat

Do dwóch 52-tygodniowych randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych z zastosowaniem produktu Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto Respimat obejmował trzy randomizowane, podwójnie zaślepione badania:

- (i) dwa 52-tygodniowe badania o takim samym schemacie, prowadzone w równoległych grupach, porównujące produkt Spiolto Respimat z tiotropium w dawce 5 mikrogramów i olodaterolem w dawce 5 mikrogramów (1029 osób przyjmowało produkt Spiolto Respimat) [badania 1 i 2];
- (ii) jedno 6-tygodniowe badanie krzyżowe porównujące produkt Spiolto Respimat z tiotropium w dawce 5 mikrogramów i olodaterolem w dawce 5 mikrogramów oraz placebo (139 osób przyjmowało produkt Spiolto 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 wieku wynoszącą 64,0 lata. Średni wynik FEV₁ 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 beta₂-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 FEV₁ 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 beta₂-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 Spiolto 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 FEV₁ wynosił 0,137 l dla produktu Spiolto 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 FEV₁ AUC_{0-3godz.} i minimalnej wartości FEV₁ po 24 tygodniach (pierwszorządowe punkty końcowe odnoszące się do czynności płuc) u osób stosujących Spiolto Respimat w porównaniu z tiotropium w dawce 5 mikrogramów i olodaterolem w dawce 5 mikrogramów (tabela 1).

Tabela 1 Różnica w zakresie wartości FEV₁ AUC_{0-3godz.} i minimalnej wartości FEV₁ po 24 tygodniach u osób stosujących Spiolto Respimat w porównaniu z tiotropium w dawce 5 mikrogramów i olodaterolem w dawce 5 mikrogramów (badania 1 i 2)

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

wyjściowa wartość FEV₁ 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 Spiolto Respimat był większy w porównaniu z pacjentami, u których obserwowano niższy stopień odwracalności.

Rozszerzenie oskrzeli po podaniu produktu leczniczego Spiolto Respimat w porównaniu z tiotropium (5 mikrogramów) i olodaterolem (5 mikrogramów) utrzymywało się przez 52 tygodnie leczenia. Produkt leczniczy Spiolto 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 Spiolto Respimat zapewniał znacznie większą zmianę wartości FEV₁ w porównaniu z tiotropium (5 mikrogramów), olodaterolem (5 mikrogramów) i placebo (p < 0,0001) w całym 24-godzinnym okresie przed przyjęciem kolejnej dawki (tabela 2).

Tabela 2 Średnia różnica wartości FEV₁ (l) w okresie 3, 12 i 24 godzin oraz różnica w zakresie minimalnej wartości FEV₁(l) dla produktu Spiolto 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. ¹	Wartość minimalna
Spiolto Respimat w porównaniu z	138		138			
Tiotropium (5 mikrogramów)	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Olodaterol (5 mikrogramów)	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Placebo	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

wyjściowa wartość FEV₁ przed leczeniem = 1,30 l

¹ pierwszorządowy punkt końcowy

p < 0,0001 dla wszystkich porównań

n = liczba pacjentów

Dusznosc

Po 24 tygodniach (badania 1 i 2) sredni calkowity wynik TDI wynosil 1,98 jednostki dla produktu Spiolto Respimat; zaobserwowano istotna poprawe w porownaniu z tiotropium w dawce 5 mikrogramow (srednia roznica 0,36; $p = 0,008$) i olodaterolem w dawce 5 mikrogramow (srednia roznica 0,42; $p = 0,002$).

Klinicznie istotna poprawe calkowitego wyniku TDI (MCID, zdefiniowany jako przynajmniej 1 jednostka) obserwowano u wiekszej liczby pacjentow z grupy leczonej produktem Spiolto Respimat w porownaniu z grupa stosujaca tiotropium w dawce 5 mikrogramow (54,9% w porownaniu z 50,6%, $p = 0,0546$) i olodaterol w dawce 5 mikrogramow (54,9% w porownaniu z 48,2%, $p = 0,0026$).

Zastosowanie leku doraznego

U pacjentow leczonych produktem Spiolto Respimat rzadziej wystepowala koniecznosc dziennego lub nocnego korzystania z leku doraznego, salbutamolu, w porownaniu z pacjentami stosujacymi tiotropium 5 mikrogramow i olodaterol w dawce 5 mikrogramow (srednia czestosc stosowania leku doraznego w ciagu dnia dla produktu Spiolto Respimat wynosila 0,76 raza na dobe w porownaniu z 0,97 raza na dobe dla tiotropium w dawce 5 mikrogramow i 0,87 raza na dobe dla olodaterolu w dawce 5 mikrogramow, $p < 0,0001$; srednia czestosc stosowania leku doraznego w nocy dla produktu Spiolto Respimat wynosila 1,24 raza na dobe w porownaniu z 1,69 raza na dobe dla tiotropium w dawce 5 mikrogramow i 1,52 raza na dobe dla olodaterolu w dawce 5 mikrogramow, $p < 0,0001$, badania 1 i 2).

Globalna Ocena Pacjenta

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Spiolto Respimat zauwazali wieksza poprawe w obrębie dróg oddechowych w porownaniu z tiotropium (5 mikrogramow) i olodaterolem (5 mikrogramow), mierzona za pomoca skali Globalnej Oceny Pacjenta (ang. Patient's Global Rating; PGR) (badania 1 i 2).

Zaostrzenia

Wykazano, ze tiotropium w dawce 5 mikrogramow powoduje statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zaostrzenia POChP w porownaniu z placebo. Zaostrzenia POChP byly uwzglednione jako dodatkowy punkt koncowy w 52-tygodniowych badaniach rejestracyjnych (badanie 1 i 2).

W zbiorczym zestawie danych odsetek pacjentow, u ktorzych wystapilo przynajmniej jedno umiarkowane lub cięzkie zaostrzenie POChP, wynosil 27,7% w grupie stosujacej Spiolto Respimat i 28,8% w grupie stosujacej tiotropium w dawce 5 mikrogramow ($p = 0,39$). Badania te nie mialy na celu dokonania oceny wplywu lekow na zaostrzenia POChP.

W rocznym, randomizowanym, podwojnie zaslepionym, kontrolowanym substancja czynna badaniu klinicznym z grupa rownolegla (badanie 9) Spiolto Respimat porownywano z 5 mikrogramami tiotropium w zaostrzeniach POChP. Dozwolone bylo jednoczesne leczenie z uzyciem dowolnych lekow pulmonologicznych z wyjatkiem lekow przeciwcholinergicznych, dlugo dzialajacych beta-agonistow i ich kombinacji, tj. krótko dzialajacymi beta-agonistami, kortykosteroidami wziewnymi i ksantynami. Pierwszorzedowym punktem koncowym byla roczna czestosc umiarkowanych do cięzkich zaostrzen POChP (3939 pacjentow otrzymalo Spiolto Respimat, a 3941 pacjentow otrzymywalo tiotropium w dawce 5 mikrogramow).

Większość pacjentow stanowili mężczyźni (71,4%) rasy bialej (79,3%). Srednia wieku wynosila 66,4 lat, srednia wartosc FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzajacego oskrzela wynosila 1,187 l (odchylenie standardowe ang. *Standard Deviation* SD 0,381), a 29,4% pacjentow mialo klinicznie istotna chorebe sercowo-naczyniowa w wywiadzie.

Umiarkowane do cięzkich zaostrzen POChP definiowano jako "zespól zdarzen lub objawow dotyczacych dolnych drog oddechowych (nasilenie lub pierwsze wystapienie) związanych z POChP, trwajacy trzy dni lub dluzej, wymagajacy zastosowania antybiotykow i (lub) steroidow ogólnoustrojowych i (lub) hospitalizacji".

Leczenie produktem leczniczym Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto Respimat
				Średnia (p-wartość)
Wynik całkowity	Stan wyjściowy		43,5	
	Spiolto Respimat	979	36,7 (-6,8)	
	Tiotropium (5 mikrogramów)	954	37,9 (-5,6)	-1,23 ($p = 0,025$)
	Olodaterol (5 mikrogramów)	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, Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto Respimat na pojemność wdechową, dyskomfort oddechowy i wytrzymałość wysiłkową ograniczoną objawami badano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepienych badaniach z udziałem pacjentów z POChP:

- (i) dwóch 6-tygodniowych, krzyżowych badaniach o takim samym schemacie, porównujących produkt Spiolto 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 Spiolto Respimat) [badania 4 i 5];
- (ii) jednego 12-tygodniowego, prowadzonego w równoległych grupach badania porównującego produkt Spiolto Respimat z placebo podczas jazdy na rowerze w stałym tempie (139 osób

przyjmowało produkt Spiolto Respimat) i chodu w stałym tempie (podgrupa pacjentów [badania 4 i 6].

Produkt Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto Respimat w porównaniu z 411 sekundami dla placebo (poprawa o 13,4%, $p < 0,0001$).

W badaniu 6 produkt Spiolto 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 Spiolto 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 Spiolto 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 osiągane 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 beta₂-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 wydzielanie 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 (¹⁴C) 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 oczekiwaniami, 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) dożylnie 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 wydalone 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 beta₂-mimetyków. Do dnia dzisiejszego nie powiązано beta₂-mimetyków z występowaniem nowotworów u ludzi.

U szczurów, po podaniu wziewnym dawek 1054 mikrogramów/kg/dobę (tj. przewyższających > 2600 razy dawkę stosowaną u człowieka ($AUC_{(0-24\text{ godz.})}$), 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 $AUC_{(0-24\text{godz.})}$) 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 $AUC_{(0-24\text{godz.})}$).

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 Spiolto 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22941

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

18.12.2020 r.