

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Spiolto Respimat 2,5 mikrograma/2,5 mikrograma raztopina za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Prejeti odmerek vsebuje 2,5 mikrograma tiotropija (v obliki bromida monohidrata) in 2,5 mikrograma olodaterola (v obliki klorida) na vpih.

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

Pomožna snov z znanim učinkom: to zdravilo vsebuje 0,0011 mg benzalkonijevega klorida ob vsaki sprožitvi (vpihu).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za inhaliranje
prozorna, brezbarvna raztopina za inhaliranje

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Dva vpiha z inhalatorjem Respimat predstavljata en odmerek zdravila.

Odrasli

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

Bolnik priporočenega odmerka ne sme preseči.

Starejši bolniki

Starejši bolniki lahko uporabljajo priporočene odmerke zdravila Spiolto Respimat.

Okvara jeter in okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

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

Okvara ledvic

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

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

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

To zdravilo je namenjeno le za inhaliranje. Vložek je lahko vstavljen in uporabljen le z inhalatorjem Respimat za večkratno uporabo. Respimat je pripomoček za inhaliranje, ki ustvarja meglico za inhaliranje.

Namenjen je za uporabo pri enem bolniku in za vnos večkratnih odmerkov z enim vložkom.

Inhalator Respimat za večkratno uporabo dopušča menjavo vložkov in ga je možno uporabiti za do 6 vložkov.

Bolnik mora pred začetkom uporabe zdravila Spiolto Respimat prebrati navodila za uporabo inhalatorja Respimat za večkratno uporabo.

Da bi zagotovili pravilno jemanje zdravila, mora zdravnik ali kateri drugi zdravstveni delavec bolniku pokazati, kako naj inhalator uporablja.

Navodilo za ravnanje in uporabo inhalatorja Respimat za večkratno uporabo

Bolnik bo moral inhalator uporabljati samo ENKRAT NA DAN. Ob vsaki uporabi naj naredi DVA VPIHA.



- Če zdravilo Spiolto Respimat ni bilo uporabljeno več kot 7 dni, sprostite en vpih proti tlom.

- Če zdravilo Spiolto Respimat ni bilo uporabljeno več kot 21 dni, ponovite postopke v korakih od 4 do 6 v poglavju "Priprava za uporabo", dokler se ne pojavi viden oblaček. Nato še trikrat ponovite postopke v korakih od 4 do 6.

Kako skrbeti za inhalator Respimat za večkratno uporabo

Ustnik in kovinski del v ustniku očistite samo z vlažno krpico ali robčkom najmanj enkrat na teden. Manjša obarvanost ustnika ne vpliva na delovanje inhalatorja Respimat za večkratno uporabo. Če je potrebno, z vlažno krpico obrišite zunanost inhalatorja Respimat za večkratno uporabo.


Kdaj zamenjati inhalator

Ko bolnik uporabi en inhalator s 6 vložki, naj si priskrbi novo pakiranje zdravila Spiolto Respimat, ki vsebuje inhalator.



Priprava za uporabo

<p>1. Snemite prozorno dno</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokrovček naj bo zaprt. • Pritisnite na varnostni zatič in z drugo roko izvlecite prozorno dno. 	
<p>2. Vstavite vložek</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vložek vstavite v inhalator. • Postavite inhalator na trdno podlago in ga močno potisnite navzdol, dokler se ne zaskoči. 	

<p>3. Vložek zabeležite in prozorno dno namestite nazaj</p> <ul style="list-style-type: none"> • Označite krožec na nalepki inhalatorja, da boste beležili število vložkov. • Prozorno dno namestite nazaj, dokler se ne zaskoči. 	
<p>4. Zavrtite dno</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokrovček naj bo zaprt. • Zavrtite prozorno dno v smeri puščic na nalepki, dokler se ne zaskoči (za polovico obrata). 	
<p>5. Odprite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokrovček odprite do konca. 	
<p>6. Pritisnite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalator usmerite proti tlom. • Pritisnite na gumb za sprostitvev odmerka. • Zaprite pokrovček. • Ponavljajte postopke v korakih od 4 do 6, dokler ne bo izpuhtel viden oblaček. • Ko se pojavi viden oblaček, še trikrat ponovite postopke v korakih od 4 do 6. <p>Inhalator je sedaj pripravljen za uporabo, in sicer za 60 vpihov (30 odmerkov).</p>	

Vsakodnevna uporaba

ZAVRTITE

- Pokrovček naj bo zaprt.
- **ZAVRTITE** prozorno dno v smeri puščic na nalepki, dokler se ne zaskoči (za polovico obrata).



ODPRITE

- **ODPRITE** pokrovček do konca.



PRITISNITE

- Počasi in globoko izdihnite.
- Stisnite ustnice okrog ustnika in pazite, da ne bi prekrili reža za zrak. Inhalator usmerite proti žrelu.
- Med počasnim in globokim vdihom skozi usta **PRITISNITE** na gumb za sprostitvev odmerka in nadaljujte s počasnim vdihom, dokler je mogoče.
- Zadržite dih 10 sekund ali dokler ga lahko brez težav zadržite.
- Ponovite postopke **ZAVRTITE**, **ODPRITE**, **PRITISNITE**, da boste skupaj vdihnili 2 vpiha.
- Zaprite pokrovček do naslednje uporabe inhalatorja.



Kdaj je potrebno zamenjati vložek Spiolto Respimat

Prikazovalnik odmerkov pokaže, koliko vpihov je še v vložku.



Na voljo je še 60 vpihov.



Na voljo je še manj kot 10 vpihov. Priskrbite nov vložek.



Vložek je izprazen. Obrnite prozorno dno, da ga sprostite. Inhalator je zdaj zaklenjen. Odstranite vložek iz inhalatorja. Vstavite nov vložek tako, da se zaskoči (glejte 2. korak). Nov vložek bo gledal ven bolj kot prvi vložek (nadaljujte s 3. korakom). Ne pozabite namestiti prozornega dna nazaj, da sprostite inhalator.

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Astma

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

Ni primeren za akutne epizode

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

Paradokсни bronhospazem

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

Antiholinergični učinki tiotropija

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

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

Očesni simptomi

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

Zobni karies

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

Bolniki z okvaro ledvic

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

Učinki na srce in ožilje

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

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

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

Hipokaliemija

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

Hiperglikemija

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

Anestezijska

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

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

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

Zdravila Spiolto Respimat bolniki ne smejo vzeti pogosteje kot enkrat na dan.

Preobčutljivost

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

Pomožne snovi

Benzalkonijev klorid lahko povzroči sopenje ali težave z dihanjem. Pri bolnikih z astmo je tveganje za tovrstne neželene učinke povečano.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Antiholinergična zdravila

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

Adrenergične učinkovine

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

Derivati ksantina, steroidi ali diuretiki

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

Agonisti adrenergičnih receptorjev beta

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

Zaviralci MAO in triciklični antidepresivi, zdravila, ki podaljšajo QTc

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

Farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tiotropij

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

Olodaterol

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

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Spiolto Respimat.

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

Dojenje

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

V študijah na živalih so pri uporabi tiotropija in olodaterola obe učinkovini in/ali njune presnovke odkrili v mleku doječih podganjih samic, vendar ni znano, ali se tiotropij in/ali olodaterol izločata v materino mleko pri ljudeh.

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

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

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila

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

b) Preglednica neželenih učinkov

Pogostnosti navedenih neželenih učinkov temeljijo na grobih ocenah njihove pojavnosti (to je dogodkih, pripisanih zdravilu Spiolto Respimat). Pridobili so jih pri bolnikih, ki so prejeli odmerke po 5 mikrogramov tiotropija in 5 mikrogramov olodaterola (5.646 bolnikov), in sicer na podlagi združenih podatkov iz 8 kliničnih preskušanj z vzporednimi skupinami bolnikov, nadzorovanih z aktivnim zdravilom ali placebom, ki so zajele bolnike s KOPB in v katerih je obdobje zdravljenja trajalo od štirih do 52 tednov.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v vseh kliničnih preskušanjih z zdravilom Spiolto Respimat, so navedeni spodaj po organskih sistemih.

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

Pogostnost je opredeljena na podlagi naslednjega dogovora:

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

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

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

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

c) Opis izbranih neželenih učinkov

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

Profil antiholinergičnih neželenih učinkov

V dolgotrajnih 52-tedenskih kliničnih preskušanjih zdravila Spiolto Respimat so bila suha usta najpogostnejši neželeni antiholinergični učinek pri približno 1,3 % bolnikov, ki so se zdravili s tem zdravilom, ter pri 1,7 % bolnikov, ki so se zdravili s tiotropijem v odmerkih po 5 mikrogramov, oziroma pri 1 % zdravljenih z olodaterolom v odmerkih po 5 mikrogramov. Zaradi suhih ust so zdravljenje prekinili pri 2 od 4.968 bolnikov (0,04 %), ki so se zdravili z zdravilom Spiolto Respimat.

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

Profil betaadrenergičnih neželenih učinkov

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

d) Druge posebne skupine

Pri starejših bolnikih se lahko poveča antiholinergični učinek.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Simptomi

Preveliko odmerjanje antiholinergika tiotropija

Veliki odmerki tiotropija lahko povzročijo antiholinergične znake in simptome.

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

Preveliko odmerjanje agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ olodaterola

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

Ukrepi pri prevelikem odmerjanju

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiki v kombinaciji z antiholinergiki

Oznaka ATC: R03AL06

Mehanizem delovanja

Spiolto Respimat

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

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

Tiotropij

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

Olodaterol

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

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

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

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

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

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

Učinki na elektrofiziološke lastnosti srca

Tiotropij

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

Olodaterol

Učinek olodaterola na interval QT/QTc na EKG so proučevali pri 24 zdravih prostovoljcih in prostovoljkah, ki so sodelovali v dvojno slepi, randomizirani, s placebom in z učinkovino (moksifloksacin) nadzorovani študiji. V primerjavi s placebom je po enkratnih odmerkih olodaterola po 10, 20, 30 in 50 mikrogramov v obdobju 20 minut do 2 ur po jemanju srednja sprememba izhodiščnega intervala QT znašala v odvisnosti od velikosti odmerka, od 1,6 (10 mikrogramov olodaterola) do 6,5 ms (50 mikrogramov olodaterola), pri čemer

je bila pri vseh velikostih odmerka zgornja mejna vrednost dvostranskih 90-odstotnih intervalov zaupanja manj kot 10 ms pri individualno popravljanih intervalih QT (QTcI).

Učinek 5 mikrogramov in 10 mikrogramov olodaterola na srčno frekvenco in ritem so ocenjevali z neprekinjenim 24-urnim snemanjem EKG (s Holterjevim monitorjem) pri podskupini 772 bolnikov v 48-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih 3. faze. Raziskave niso pokazale z velikostjo odmerka ali časom povezanih trendov ali vzorcev v velikostih srednjih sprememb srčne frekvence ali prezgodnjih utripov. Premiki od izhodiščnih vrednosti prezgodnjih utripov do njihovih vrednosti ob koncu zdravljenja niso nakazovali pomembnejše razlike med odmerkoma olodaterola po 5 mikrogramov in 10 mikrogramov in placebom.

Spiolto Respimat

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

- (i) dve ponovljeni 52-tedenski preskušanja z vzporednimi skupinami preskušancev, v katerih so zdravilo Spiolto Respimat primerjali s tiotropijem po 5 mikrogramov in olodaterolom po 5 mikrogramov (1.029 jih je uporabljalo zdravilo Spiolto Respimat) [preskušanja 1 in 2];
- (ii) eno 6-tedensko navzkrižno preskušanje, v katerem so zdravilo Spiolto Respimat primerjali s tiotropijem po 5 mikrogramov in olodaterolom po 5 mikrogramov ter placebom (139 preskušancev je uporabljalo zdravilo Spiolto Respimat) [preskušanje 3].

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

Značilnosti bolnikov

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

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

Učinki na pljučno funkcijo

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

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

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

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

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

p ≤ 0,0001 za vse primerjave

n= število bolnikov

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

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

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

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

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

Izhodiščna vrednost FEV₁ pred zdravljenjem = 1,30 l

¹ primarni opazovani dogodek

p < 0,0001 za vse primerjave

n= število bolnikov

Dispneja

Po 24 tednih (preskušnji 1 in 2) je srednji indeks TDI (Transition Dyspnea Index) znašal 1,98 enote pri zdravlilu Spiolto Respimat, kar je pomenilo pomembno izboljšanje v primerjavi s tiotropijem po 5 mikrogramov (srednja razlika 0,36, $p = 0,008$) in olodaterolom po 5 mikrogramov (srednja razlika 0,42, $p = 0,002$).

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

Uporaba olajševalcev

Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Spiolto Respimat, so podnevi in ponoči potrebovali manj olajševalca salbutamola kot bolniki, ki so se zdravili s tiotropijem po 5 mikrogramov ali olodaterolom po 5 mikrogramov (srednja pogostnost uporabe olajševalca podnevi je bila pri jemanju zdravila Spiolto Respimat 0,76-krat na dan, pri tiotropiju po 5 mikrogramov 0,97-krat in pri olodaterolu po 5 mikrogramov 0,87-krat, $p < 0,0001$; srednja pogostnost uporabe olajševalca ponoči je bila pri jemanju zdravila Spiolto Respimat 1,24-krat na dan, pri tiotropiju po 5 mikrogramov 1,69-krat in pri olodaterolu po 5 mikrogramov 1,52-krat, $p < 0,0001$, preskušnji 1 in 2).

Globalna ocena bolnikov

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Spiolto Respimat, je bilo izboljšanje dihanja večje kot pri tistih, ki so se zdravili s tiotropijem po 5 mikrogramov ali olodaterolom po 5 mikrogramov, kar je pokazala ocena na lestvici globalne ocene bolnikov (Patient's Global Rating (PGR) scale) (preskušnji 1 in 2).

Poslabšanja bolezn

V preteklosti je že bilo dokazano, da tiotropij po 5 mikrogramov v primerjavi s placebom statistično pomembno zmanjša tveganje za poslabšanja KOPB. Poslabšanje KOPB je bilo dodatni opazovani dogodek v dveh 52-tedenskih ključnih preskušanjih (preskušnji 1 in 2). V zbirki združenih podatkov je bil delež bolnikov, ki se jim je KOPB med zdravljenjem z zdravilom Spiolto Respimat vsaj enkrat zmerno ali hudo poslabšala, 27,7 %, v primerjavi z 28,8 % med zdravljenjem s tiotropijem po 5 mikrogramov ($p = 0,39$). Študije niso bile posebej zasnovane za ocenjevanje učinka zdravljenja glede na poslabšanje KOPB.

V enoletnem, naključnem, dvojno slepem, aktivno kontroliranem kliničnem preskušanju z vzporedno skupino (preskušanje 9) so zdravilo Spiolto Respimat primerjali s tiotropijem 5 mikrogramov pri poslabšanju KOPB. Kot sočasno zdravljenje so bila dovoljena vsa respiratorna zdravila, npr. hitro delujoči beta-agonisti, inhalacijski kortikosteroidi in ksantini, razen antiholinergikov, dolgo delujočih beta-agonistov in njihovih kombinacij. Primarni cilj je bila letna stopnja zmernih do hudih poslabšanj KOPB (3.939 bolnikov je prejelo zdravilo Spiolto Respimat in 3.941 bolnikov je prejelo tiotropij 5 mikrogramov).

Večina bolnikov je bila moških (71,4 %) in kavkazijske rase (79,3 %). Povprečna starost je bila 66,4 leta, povprečni FEV1 po uporabi bronhodilatatorja je bil 1,187 l (SD 0,381), 29,4 % bolnikov pa je imelo klinično pomembne kardiovaskularne bolezni v anamnezi.

Zmerno do hudo poslabšanje KOPB je bilo opredeljeno kot »kombinacija dogodkov/simptomov spodnjih dihal (poslabšanje obstoječih ali novonastali), povezanih s KOPB, v trajanju tri dni ali več, ki zahtevajo predpisovanje antibiotikov in/ali sistemskih steroidov in/ali hospitalizacijo«.

Rezultat zdravljenja z zdravilom Spiolto Respimat je bilo 7-odstotno zmanjšanje letne stopnje zmernih do hudih poslabšanj KOPB v primerjavi s tiotropijem 5 mikrogramov (razmerje pojavnosti (RR – rate ratio) 0,93, 99 % interval zaupanja (CI), 0,85-1,02, $p = 0,0498$). Študija ni dosegla vnaprej določene stopnje signifikantnosti študije $p < 0,01$.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Zdravilo Spiolto Respimat je izboljšalo z zdravjem povezano kakovost življenja, kar se je pokazalo z zmanjšanjem skupne ocene na vprašalniku o dihanju bolnišnice St. George (SGRQ – St. George Respiratory

Questionnaire). Po 24 tednih (preskušani 1 in 2) se je pri zdravljenju z zdravilom Spiolto Respimat srednja skupna ocena na vprašalniku SGRQ statistično pomembno izboljšala v primerjavi z zdravljenjem s tiotropijem po 5 mikrogramov in olodaterolom po 5 mikrogramov (preglednica 3). Izboljšale so se vse domene vprašalnika SGRQ. Klinično pomembno izboljšanje skupne ocene na vprašalniku SGRQ (najmanjša klinično pomembna razlika (MCID), opredeljena kot zmanjšanje za najmanj 4 enote v primerjavi z izhodiščno vrednostjo) je bilo pri zdravlju Spiolto Respimat pogostejše kot pri tiotropiju po 5 mikrogramov (57,5 % v primerjavi z 48,7 %, $p = 0,0001$) in olodaterolu po 5 mikrogramov (57,5 % v primerjavi s 44,8 %, $p < 0,0001$).

Preglednica 3. Skupna ocena na vprašalniku SGRQ po 24 tednih zdravljenja (preskušani 1 in 2)

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

n= število bolnikov

V dveh dodatnih, 12-tedenskih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih (preskušani 7 in 8) so kot merilo za oceno z zdravjem povezane kakovosti življenja vključili tudi skupno oceno na vprašalniku SGRQ po 12 tednih.

V 12-tedenskih preskušanjih je zdravilo Spiolto Respimat v primerjavi s placebom izboljšalo srednji skupni oceni na vprašalniku SGRQ (primarni opazovani dogodek) po 12 tednih, in sicer za -4,9 (95 % IZ: -6,9, -2,9; $p < 0,0001$) in -4,6 (95 % IZ: -6,5, -2,6; $p < 0,0001$). Sekundarna analiza združenih podatkov iz 12-tedenskih preskušanj je pokazala, da je bil delež bolnikov, pri katerih se je skupna ocena na vprašalniku SGRQ po 12 tednih klinično pomembno zmanjšala (kar je bilo opredeljeno kot zmanjšanje za najmanj 4 enote v primerjavi z izhodiščno vrednostjo), pri jemanju zdravila Spiolto Respimat večji (52 % [206/393]) kot pri jemanju tiotropija po 5 mikrogramov (41 % [159/384]; razmerje obetov: 1,56 (95 % IZ: 1,17; 2,07), $p = 0,0022$) in placeba (32 % [118/370]; razmerje obetov: 2,35 (95 % IZ: 1,75; 3,16), $p < 0,0001$).

Inspiratorna kapaciteta, nelagodje pri dihanju in čas obremenitvene vzdržljivosti

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

a. Splošni uvod

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

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

b. Splošne značilnosti učinkovine po dajanju zdravila

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija

Tiotropij: Obseg presnavljanja je majhen. Na to kaže podatek, da se 74 % intravenskega odmerka izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Ester tiotropija se neencimsko cepi v alkoholno in kislinsko sestavino (N-metilskopin in ditienilglikolno kislino), od katerih se nobena ne veže na muskarinske receptorje. Preizkusi *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi in človeškimi hepatociti kažejo, da se nato določena količina zdravila

(< 20 % odmerka po intravenskem dajanju) presnavlja z oksidacijo, odvisno od citokroma P450 (CYP) 2D6 in 3A4, ter nato z glutationsko konjugacijo v več različnih presnovkov II. faze.

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

Izločanje

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

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

c. Značilnosti pri bolnikih

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

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

Etnična pripadnost

Olodaterol: Primerjava farmakokinetičnih podatkov v posameznih študijah in med študijami z olodaterolom je pokazala trend v smeri večje sistemske izpostavljenosti pri Japoncih in drugih Azijcih kot pri belcih. V kliničnih študijah z olodaterolom, v katerih so belci in Azijci do eno leto uporabljali inhalator Respimat z odmerki olodaterola, ki so bili do dvakrat večji od priporočenih terapevtskih odmerkov, niso odkrili znakov, ki bi kazali na manjšo varnost zdravila.

Ledvična insuficienca

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

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

Jetrna insuficienca

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tiotropij in olodaterol

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

Tiotropij

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

Olodaterol

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

Opazili so povečano pojavnost mezovarijskih leiomiomov pri podganah ter leiomiomov maternice in leiomiosarkomov pri miših. Ti veljajo za učinek skupine zdravil na glodavce po dolgotrajni izpostavljenosti velikim odmerkom agonistov receptorjev beta₂. Do zdaj med agonisti receptorjev beta₂ in rakom pri ljudeh ni znane povezave.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Rok uporabnosti vložka po prvem odprtju: 3 mesece

Rok uporabnosti inhalatorja po prvi uporabi: 1 leto.

Priporočena uporaba: 6 vložkov na inhalator.

Opomba: Delovanje inhalatorja RESPIMAT za večkratno uporabo je bilo dokazano v preskusih za 540 sprožitve (vpihov) (kar ustreza 9 vložkom).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Velikosti pakiranja in priloženi pripomočki:

Enojno pakiranje: 1 inhalator Respimat za večkratno uporabo in 1 vložek za 60 vpihov (30 odmerkov zdravila).

Trojno pakiranje: 1 inhalator Respimat za večkratno uporabo in 3 vložki, ki omogočajo vsak 60 vpihov (30 odmerkov zdravila).

Enojno pakiranje za ponovno polnjenje: 1 vložek, ki omogoča 60 vpihov (30 odmerkov zdravila).

Trojno pakiranje za ponovno polnjenje: 3 vložki, ki omogočajo 60 vpihov (30 odmerkov zdravila).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/15/02083/001, 003, 005 - 006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 11. 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 06. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 12. 2022