

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Spiolto Respimat 2,5 mikrogramm/2,5 mikrogramm, inhalációs oldat

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

A bejuttatott dózis befűjasonként 2,5 mikrogramm tiotropium (bromid-monohidrát formájában) és 2,5 mikrogramm olodaterol (hidroklorid formájában).

A bejuttatott, a beteg számára biztosított dózis a szájsutorán átjutó dózishnak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Inhalációs oldat.

Tiszta, színtelen oldat inhalációhoz.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Spiolto Respimat a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő felnőtt betegeknek fenntartó bronchodilatátor terápiaként a tünetek enyhítésére javallott.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

Ez a gyógyszer kizárólag inhalációs alkalmazásra javasolt. A patron csak a Respimat inhalátorba helyezhető és csak annak segítségével használható.

A Respimat inhalátorból 2 befűjás egy orvosi adagnak felel meg.

#### Felnőttek

A javasolt dózis 5 mikrogramm tiotropium és 5 mikrogramm olodaterol, ami a Respimat inhalátorból 2 befűjásnak felel meg, melyet naponta egyszer, mindig azonos időben kell alkalmazni.

Az ajánlott dózist nem szabad túllépni.

#### Idős betegek

Az idős betegek a Spiolto Respimatot a javasolt dózisban alkalmazhatják.

#### Májkárosodás és vesekárosodás

A Spiolto Respimat döntően vesén keresztül kiválasztódó tiotropiumot, valamint döntően a máj által metabolizált olodaterolt tartalmaz.

#### Májkárosodás

Enyhe vagy közepesúlyos májkárosodás esetén a Spiolto Respimat a javasolt dózisban használható.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek olodaterol kezelésére vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek a Spiolto Respimatot a javasolt dózisban alkalmazhatják.

Középsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan (kreatinin clearance  $\leq 50$  ml/perc) lásd a 4.4 és 5.2 pontot.

A Spiolto Respimat olodaterolt tartalmaz. Korlátozott tapasztalat van az olodaterol súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan.

#### Gyermekek

A Spiolto Respimat gyógyszernek 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása.

#### Az alkalmazás módja

A gyógyszer megfelelő beadásának céljából az orvosnak vagy az egészségügyi szakszemélyzetnek meg kell mutatnia a betegnek az inhalátor használatát.

### **Használati útmutató betegek részére**

#### **Bevezetés**

Spiolto Respimat (tiotropium-bromid és olodaterol).

Kérjük, olvassa el ezt az útmutatót, mielőtt elkezdi alkalmazni a Spiolto Respimat-ot.

Ezt az inhalálót NAPONTA EGYSZER kell használni. Minden alkalommal KÉT BEFÚJÁST kell végezni.



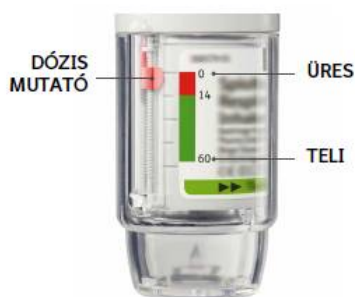
- Ha több mint 7 napig nem használta a Spiolto Respimat inhalálót, egy befűjást nyomjon ki a föld felé!
- Ha a Spiolto Respimat inhalálót több mint 21 napig nem használta, ismételje meg a 4-6. lépéseket az "Előkészület az első használatra" c. pontban leírtak szerint, amíg látható gyógyszerpára jön a készülékből. Ezt követően még háromszor ismételje meg a 4-6. lépéseket.
- Ne érintse meg az átlátszó tok belsejében lévő lyukasztó alkatrészt!

#### **Hogyan ápolja a Spiolto Respimat inhalálót?**

Legalább hetente egyszer tisztítsa meg a csutorát és a csutóra belsejében lévő fém részeket egy nedves ruhával vagy papírtörülővel.

A szájcsutóra kismértékű elszíneződése nem befolyásolja a Spiolto Respimat inhaláló teljesítményét. Amikor szükségesnek látja, törölje át egy nedves törülközővel a Spiolto Respimat inhaláló külső részét.

#### **Mikor kell beszereznie új Spiolto Respimat inhalálót?**



- A Spiolto Respimat inhalálóból 60 befűzésre elegendő mennyiséget (30 orvosi adagot) lehet kinyerni, amennyiben az előírtaknak megfelelően alkalmazzák (két befűzés/naponta egyszer).
- A dózismutatón látható, hogy körülbelül mennyi gyógyszer maradt még.
- Ha a dózismutató eléri a skála piros részét, akkor új Spiolto Respimat inhalálót kell felírtnia, mert körülbelül 7 napra való gyógyszer (14 befűzés) maradt a készülékben.
- Ha a dózismutató elérte a piros skála végét, a Spiolto Respimat inhaláló automatikusan lezáródik – és több dózist nem lehet kifűjni. Ebben az esetben az átlátszó tok nem forgatható tovább.
- A Spiolto Respimat inhalálót az első használat időpontja után három hónappal el kell dobni, akkor is, ha nem használták fel teljesen, vagy ha egyáltalán nem használták.

#### Előkészület az első alkalmazásra

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>1. Az átlátszó tok levétele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A kupakot tartsa zárva!</li> <li>• Nyomja meg a biztonsági reteszt és közben a másik kezével, határozott mozdulattal húzza le az átlátszó tokot!</li> </ul>                                                                                                       |  |
| <p><b>2. A patron behelyezése:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Illessze a patronat annak keskenyebb végével az inhalálóba!</li> <li>• Tegye az inhalálót egy szilárd felületre és erőteljesen nyomja le, hogy a patron a helyére kattanjon!</li> <li>• Ne vegye ki a patronat, ha egyszer azt már az inhalálóba helyezte.</li> </ul> |  |
| <p><b>3. Az átlátszó tok visszahelyezése:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tegye vissza az átlátszó tokot! Kattanás fogja jelezni, ha a helyére került.</li> <li>• Ezután már ne vegye le újra az átlátszó tokot.</li> </ul>                                                                                                          |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>4. Fordítás:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A kupakot tartsa zárva!</li> <li>• Fordítsa el az átlátszó tokot a címkén lévő nyilakkal jelzett irányba, míg kattánást nem hall (fél fordítás)!</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
| <p><b>5. Nyitás</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nyissa fel a kupakot, amíg az teljesen ki nem pattan!</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |
| <p><b>6. Nyomás:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Irányítsa az inhalálót a föld felé.</li> <li>• Nyomja meg az adagoló gombot.</li> <li>• Zárja le a kupakot.</li> <li>• Ismétlje meg a 4.- 6. lépéseket, amíg a gyógyszerpára láthatóvá nem válik.</li> <li>• <b>Miután a gyógyszerpára láthatóvá vált,</b> ismétlje meg még háromszor a 4.- 6. lépést.</li> </ul> <p>Az inhaláló készülék most használatra kész. Az eddigi lépések nem befolyásolják a kezelésre szánt adagok számát. Az előkészítést követően 60 befűjásra elegendő, azaz 30 orvosi adagot fog tudni kinyerni az inhalálóból.</p> |  |

### Mindennapi használat

|                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ELFORDÍTÁS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A kupakot tartsa zárva.</li> <li>• <b>FORDÍTSA EL</b> az átlátszó tokot a címkén lévő nyilakkal jelzett irányba, míg kattánást nem hall (fél fordítás).</li> </ul> |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>NYITÁS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NYISSA FEL</b> a kupakot, <b>amíg</b> az teljesen ki nem pattan.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |
| <p><b>NYOMÁS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lassan és teljesen lélegezzen ki.</li> <li>• Az ajkaival zárja körül a csutora végét anélkül, hogy a szellőzőnyílást befedné. Irányítsa az inhalálót a torok hátsó része felé.</li> <li>• Mialatt lassú, mély lélegzetet vesz a száján át, <b>NYOMJA LE</b> az adagoló-gombot és addig folytassa a belégzést, lassan és olyan hosszan, amennyire kényelmesnek érzi.</li> <li>• Tartsa vissza a lélegzetét legalább 10 másodpercig, vagy ameddig kényelmesen tudja.</li> <li>• Ismételje meg az <b>ELFORDÍTÁS</b>, <b>NYITÁS</b>, <b>NYOMÁS</b> lépéseket, hogy a teljes, 2 befújásnyi adagot bejuttassa.</li> <li>• A kupakot zárja vissza és tartsa zárva a készülék következő használatáig.</li> </ul> |  |

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A Spiolto Respimat ellenjavallt atropinnal vagy származékaival, pl. ipratropiummal vagy oxitropiummal szembeni túlérzékenység esetén is.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Asthma

A Spiolto Respimat nem használható asthmában. A Spiolto Respimat hatékonyságát és biztonságosságát asthmában nem vizsgálták.

#### Akut alkalmazásra nem használható

A Spiolto Respimat nem alkalmazható akut bronchospasmus elhárítására, vagyis akut epizódok sürgősségi ellátására.

#### Paradox bronchospasmus

Az egyéb inhalációs gyógyszerekhez hasonlóan a Spiolto Respimat alkalmazása is eredményezhet paradox bronchospasmust, ami életveszélyes is lehet. Paradox bronchospasmus jelentkezése esetén a Spiolto Respimat alkalmazását azonnal le kell állítani és alternatív kezelést kell kezdeni.

## A tiotropiummal kapcsolatos antikolinerg hatások

### Zárt zugú glaukóma, prosztatata hiperplázia vagy hólyagnyak obstrukció

A tiotropium antikolinerg hatása miatt a Spiolto Respimat csak óvatosan alkalmazható zárt zugú glaukómában, prosztatata-hiperpláziában vagy hólyagnyak-obstrukció esetén.

### Szemtünetek

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a permet ne jusson a szemükbe. Ez ugyanis súlyosbíthatja a zárt zugú glaukómát, illetve rohamot válthat ki, szemfájdalmat vagy diszkomfortot, átmeneti homályos látást, vagy a conjunctiva pangás és cornea ödéma miatti „vörös szem”-mel járó fényudvar-látást vagy a szinlátás zavarát okozhatja. Ha ezek a szemtünetek bármilyen kombinációban jelentkeznek, a Spiolto Respimat kezelést azonnal fel kell függeszteni, és haladéktalanul szakorvoshoz kell fordulni.

### Fogszuvasodás

Az antikolinerg kezelés mellett megfigyelt szájszárazság hosszú távon fogszuvasodáshoz vezethet.

### Károsodott veseműködés

Mivel a tiotropium plazmakoncentrációja a vesefunkció romlásával nő, középsúlyos vagy súlyos veseelégtelenségben (kreatinin clearance  $\leq 50$  ml/perc) a Spiolto Respimat csak akkor alkalmazható, ha a várható haszon meghaladja a potenciális veszélyeket. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó hosszú távú tapasztalat nem áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

### Kardiovaszkuláris hatások

A többi béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistához hasonlóan az olodaterol is klinikailag szignifikáns kardiovaszkuláris hatásokat okozhat egyes betegeknél, amit a pulzusszám, a vérnyomás emelkedése és/vagy egyéb tünetek jeleznek. Ilyen hatások jelentkezése esetén a kezelés leállítására lehet szükség. Ezen kívül a béta-adrenerg agonisták okozhatnak olyan EKG eltéréseket, mint a T-hullám ellaposodása, ST depresszió, bár ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

A többi béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistához hasonlóan az olodaterol is klinikailag szignifikáns kardiovaszkuláris hatásokat okozhat egyes betegeknél, amit a pulzusszám, a vérnyomás emelkedése és/vagy egyéb tünetek jeleznek. Ilyen hatások jelentkezése esetén a kezelés leállítására lehet szükség. Ezen kívül a béta-adrenerg agonisták okozhatnak olyan EKG eltéréseket, mint a T-hullám ellaposodása, ST depresszió, bár ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

A hosszú hatású béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistákat óvatosan kell alkalmazni kardiovaszkuláris betegségben szenvedőknél, különösen ischémiás szívbetegségben, súlyos kardiális dekompenzáció esetén, szívritmuszavarokban, hipertrófiás obstruktív kardiomiopátiában, hipertóniában, aneurizma esetén, konvulzív betegségben vagy tireotoxikózisban, ismert vagy feltételezett QT megnyúlás (QT > 0,44 sec) esetén és azoknál a betegeknél, akik szokatlanul erősen reagálnak a szimpatomimetikus aminokra.

### Hipokalémia

A béta<sub>2</sub>-adrenerg agonisták jelentős hipokalémiát okozhatnak egyeseknél, ami kardiovaszkuláris mellékhatásokat okozhat. A szérumban káliumszint csökkenése általában átmeneti, pótlást nem igényel. Súlyos COPD-ben szenvedő betegeknél a hipokalémiát potenciálhatja a hipoxia és az egyidejű kezelés (lásd 4.5 pont), ami fokozhatja a szívritmuszavarok kialakulása iránti hajlamot.

### Hiperglikémia

A béta<sub>2</sub>-adrenerg agonisták nagy dózisban történő belégzése emelheti a plazma glükózszintjét.

### Anesztézia

Halogénezott inhalációs anesztetikummal végzendő tervezett műtét esetén óvatosság szükséges, mivel fokozott a béta agonista bronchodilatátorok kardiális mellékhatásainak valószínűsége.

A Spiolto Respimat nem alkalmazható más, hosszú hatású béta<sub>2</sub>-adrenerg agonista gyógyszerrel együtt.

A korábban rendszeresen (pl. naponta négyszer) rövid hatású béta<sub>2</sub>-adrenerg agonista inhalációs szert használó betegek figyelmét fel kell hívni, hogy azt csak az akut légúti tünetek enyhítésére használják.

A Spiolto Respimat naponta csak egyszer alkalmazható.

#### Túlerzékenység

Mint minden gyógyszer esetében, a Spiolto Respimat alkalmazása után is felléphet azonnali típusú túlerzékenységi reakció.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Bár nem végeztek hivatalos *in vivo* gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat a Spiolto Respimat és más gyógyszerek között, az inhalációs Spiolto Respimatot nyilvánvaló gyógyszerkölsönhatás klinikai jelei nélkül alkalmazták egyidejűleg más, a COPD kezelésére szokványosan használt gyógyszerekkel (rövid hatású szimpatomimetikus hörgőtágítókkel és inhalációs szteroidokkal) együtt.

#### Antikolinerg szerek

A tiotropium-bromid, a Spiolto Respimat egyik összetevőjének együttadását más antikolinerg hatóanyagot tartalmazó gyógyszerrel nem vizsgálták, és ezért ez a kombináció nem javasolt.

#### Adrenerg szerek

Egyéb adrenerg szerek egyidejű adása (önmagukban vagy kombinációs terápia részeként) elősegíthetik a Spiolto Respimat mellékhatásainak jelentkezését.

#### Xantin származékok, szteroidok vagy diuretikumok

A xantin származékokkal, szteroidokkal vagy nem-kálium-megtakarító diuretikumokkal történő egyidejű kezelés felerősítheti az adrenerg agonisták kálium-szintet csökkentő hatását (lásd 4.4 pont).

#### Béta-blokkolók

A béta-adrenerg blokkolók gyengíthetik vagy antagonizálhatják az olodaterol hatását. Mérlegelni kell a szelektív béta-blokkolók alkalmazását, bár ezeket is óvatosan kell adni.

#### MAO-inhibitorok és triciklusos antidepresszánsok, QT-szakasz megnyúlást okozó szerek

A monoamino-oxidáz inhibitorok vagy triciklusos antidepresszánsok, vagy más, a QT-szakaszt ismerten megnyújtó szerek fokozhatják a Spiolto Respimat kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatásait.

#### Farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer interakciók

Nem figyeltek meg az olodaterol szisztémás expozíciójára kifejtett releváns hatást a gyógyszer-gyógyszer kölsönhatás vizsgálatokban a CYP2C9 gátlók modelljeként használt flukonazollal történő egyidejű alkalmazása során.

Az egyidejűleg alkalmazott potens P-gP és CYP3A4 inhibitor ketokonazol az olodaterol szisztémás expozícióját körülbelül 70%-kal növelte meg. A Spiolto Respimat dózisának módosítása nem szükséges.

Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy az olodaterol nem gátolja a CYP-enzimeket vagy gyógyszer-transzportereket a klinikai gyakorlatban elért plazmakoncentrációknál.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

##### Tiotrópium

A tiotropium terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek nem mutattak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás vonatkozásában klinikailag releváns expozíció esetén (lásd 5.3 pont).

### Olodaterol

Az olodaterol vonatkozásában terhességre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Az olodaterolra vonatkozó preklinikai adatok a béta-adrenerg agonistákra jellemző hatásokat mutattak a terápiás dózisok többszöröse esetén (lásd 5.3 pont).

A Spiolto Respimat alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

A többi béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistához hasonlóan az olodaterol, a Spiolto egyik összetevője gátolhatja a szülést a méh simaizomzatára kifejtett relaxáns hatás miatt.

### Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a tiotropium és/vagy olodaterol alkalmazhatóságáról szoptató anyáknál.

Állatkísérletekben a tiotropium és az olodaterol, és/vagy metabolitjaik is kimutathatók voltak laktáló patkányok anyatejében, de nem ismert, hogy a tiotropium és/vagy olodaterol kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Dönteni kell, hogy a szoptatást vagy a Spiolto Respimat terápiát függeszték fel vagy folytassák, figyelembe véve a szoptatás előnyét a csecsemő, és a Spiolto Respimat kezelés előnyét az anya szempontjából.

### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre a termékenységre vonatkozó klinikai adatok a tiotropium, az olodaterol vagy a két hatóanyag kombinációja vonatkozásában. Az egyes összetevőkkel végzett preklinikai vizsgálatok a termékenységre kifejtett mellékhatásokat nem igazoltak (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatásokat nem vizsgálták.

A betegeket figyelmeztetni kell azonban, hogy szédülés és homályos látás előfordulását jelentették a Spiolto Respimat használata során. Ezért óvatosság szükséges gépjárművezetéskor vagy gépek kezelése során. Ha a beteg szédülést észlel, kerülnie kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket, mint a gépjárművezetés vagy a gépek kezelése.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### **a. A biztonsági profil összefoglalása**

A felsorolt mellékhatások többsége a Spiolto Respimat összetevőinek, a tiotropium-bromid antikolinerg, illetve az olodaterol béta<sub>2</sub>-adrenerg hatásainak köszönhető.

### **b. A mellékhatások táblázatos összefoglalása**

Az alább felsorolt mellékhatás gyakoriságok 5 aktív és placebo-kontrollos, parallel csoportos, COPD-s betegeken 4-52 héten át végzett klinikai vizsgálat összesített adataiból, az 5 mikrogramm tiotropiumot/5 mikrogramm olodaterolt kapó csoportban (1302 beteg) észlelt gyógyszer mellékhatás (azaz a Spiolto Respimattal tulajdonított mellékhatás) gyakoriságokon alapulnak.

A Spiolto Respimattal végzett összes klinikai vizsgálatban jelentett mellékhatásokat szervrendszerek szerint ismertettük.

Ezek tartalmazzák azokat a mellékhatásokat is, amelyeket korábban valamelyik összetevő esetében jelentettek.

A gyakoriságot a következő konvenciók alapján határoztuk meg:  
*Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100$ -  $< 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000$ -  $< 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000$ -  $< 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg)*

| Szervrendszer                                                                | Mellékhatás                        | Gyakoriság  |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| <b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>                             | Nasopharyngitis                    | ritka       |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>                     | Dehidráció                         | nem ismert  |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                                   | Szédülés                           | nem gyakori |
|                                                                              | Álmatlanság                        | nem gyakori |
|                                                                              | Fejfájás                           | nem gyakori |
| <b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>                                  | Homályos látás                     | ritka       |
|                                                                              | Glaucoma                           | nem ismert  |
|                                                                              | Emelkedett szemelnyomás            | nem ismert  |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>                       | Pitvarfibrilláció                  | nem gyakori |
|                                                                              | Szívdobogásérzés                   | nem gyakori |
|                                                                              | Tachycardia                        | nem gyakori |
|                                                                              | Supraventricularis tachycardia     | ritka       |
| <b>Érbetegségek és tünetek</b>                                               | Hypertonia                         | nem gyakori |
| <b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>       | Köhögés                            | nem gyakori |
|                                                                              | Dysphonia                          | ritka       |
|                                                                              | Orrvérzés                          | ritka       |
|                                                                              | Laryngitis                         | ritka       |
|                                                                              | Pharyngitis                        | ritka       |
|                                                                              | Bronchospasmus                     | nem ismert  |
|                                                                              | Sinusitis                          | nem ismert  |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                                | Szájszárazság                      | gyakori     |
|                                                                              | Székrekedés                        | nem gyakori |
|                                                                              | Gingivitis                         | ritka       |
|                                                                              | Hányinger                          | ritka       |
|                                                                              | Szájüregi candidiasis              | ritka       |
|                                                                              | Bélelzáródás                       | nem ismert  |
|                                                                              | Paralyticus ileus                  | nem ismert  |
|                                                                              | Fogszuvasodás                      | nem ismert  |
|                                                                              | Dysphagia                          | nem ismert  |
|                                                                              | Gastroesophagealis reflux betegség | nem ismert  |
|                                                                              | Glossitis                          | nem ismert  |
|                                                                              | Stomatitis                         | nem ismert  |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>                    | Angioödéma                         | ritka       |
|                                                                              | Csalánkiütés                       | ritka       |
|                                                                              | Túlérzékenység                     | ritka       |
|                                                                              | Viszketés                          | ritka       |
|                                                                              | Anafilaxiás reakció                | nem ismert  |
|                                                                              | Bőrkíütés                          | nem ismert  |
|                                                                              | Száraz bőr                         | nem ismert  |
|                                                                              | Bőrfertőzés és bőrfekély           | nem ismert  |
| <b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b> | Hátfájás <sup>1</sup>              | ritka       |
|                                                                              | Ízületi fájdalom                   | ritka       |
|                                                                              | Ízületi duzzanat                   | nem ismert  |
| <b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>                                | Vizeletretenció                    | ritka       |
|                                                                              | Dysuria                            | ritka       |

| Szervrendszer | Mellékhatás      | Gyakoriság |
|---------------|------------------|------------|
|               | Húgyúti fertőzés | nem ismert |

a mellékhatást csak Spiolto Respimat esetében jelentették, de az egyes összetevőkkel nem

#### c. Kiválasztott mellékhatások leírása

A Spiolto Respimatnak antikolinerg és béta<sub>2</sub>-adrenerg tulajdonságai vannak a két összetevő, a tiotropium és az olodaterol miatt.

##### Antikolinerg mellékhatás profil

A Spiolto Respimattal végzett hosszú távú, 52 hetes klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban megfigyelt antikolinerg mellékhatás a szájszárazság volt, ami a Spiolto Respimattal kezelt betegek 1,7%-nál, az 5 mikrogramm tiotropiummal kezelt betegek 2,7%-nál és az 5 mikrogramm olodaterollal kezelt betegek 1%-nál jelentkezett. A szájszárazság az 1029 betegből 1-nél (0,1%) vezetett a Spiolto Respimat kezelés abbahagyásához.

Az antikolinerg hatásnak tulajdonítható súlyos mellékhatások közé tartozik a glaucoma, székrekedés, bélelzáródás (akár paralyticus ileus) és a vizeletretenció.

##### Béta- adrenerg mellékhatás profil

A Spiolto Respimattal végzett hosszú távú, 52 hetes klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban megfigyelt béta-adrenerg mellékhatás a szívdobogásérzés, tachycardia és hypertonia voltak.

A Spiolto Respimat egyik összetevője, az olodaterol a hosszú hatású béta<sub>2</sub>-adrenerg agonisták csoportjába tartozik. Ezért a béta<sub>2</sub>-adrenerg agonista osztály egyéb nemkívánatos, itt fel nem sorolt mellékhatásait is figyelembe kell venni, pl. ritmuszavar, myocardialis ischémia, angina pectoris, hypotonia, tremor, idegesség, izomgörcs, fáradtság, rossz közérzet, hipokaliémia, hiperglikémia és metabolikus acidózis.

#### d. Egyéb speciális betegcsoportok

Az antikolinerg hatások az életkor növekedésével fokozódhatnak.

##### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túlادagolás

A Spiolto Respimat túlادagolásra vonatkozóan csak korlátozott információ áll rendelkezésre. A Spiolto Respimatot COPD-s betegeken 5 mikrogramm/10 mikrogramm (tiotropium /olodaterol) dózissal, egészséges egyéneknél pedig 10 mikrogramm/40 mikrogramm (tiotropium/olodaterol) dózissal vizsgálták; klinikailag jelentős hatásokat nem figyeltek meg. A túlادagolás a tiotropium fokozott anti-muszkarinerg hatásához és/vagy az olodaterol fokozott béta<sub>2</sub>-adrenerg agonista hatásaihoz vezethet.

##### Tünetek

###### Antikolinerg tiotropium túlادagolás

A nagy dózisú tiotropium antikolinerg panaszokat és tüneteket okozhat.

Azonban egészséges egyéneknél 340 mikrogramm egyszeri inhalációs tiotropium dózissal szisztémás antikolinerg mellékhatásokat nem figyeltek meg. A szájszárazságon/torokszárazságon és orrnyálkahártya-szárazságon kívül egészséges önkéntesekben dóziszfüggő gyakorisággal 40 mikrogramm tiotropium inhalációs oldat 14 napos adagolása során a nyáltermelés 7. naptól jelentkező kifejezett csökkenését leszámítva nem észleltek jelentős mellékhatásokat.

###### Béta<sub>2</sub>-agonista olodaterol-túlادagolás

Az olodaterol túladagolása valószínűleg a típusos béta<sub>2</sub>-adrenerg agonista hatások felerősödéséhez vezet, ilyenek a myocardialis ischémia, hypertonia vagy hypotonia, tachycardia, ritmuszavarok, palpítatio, szédülés, idegesség, álmatlanság, szorongás, fejfájás, tremor, szájszárazság, izomgörcsök, hányinger, fáradtság, rossz közérzet, hypokalaemia, hyperglycemia, és metabolikus acidózis.

#### A túladagolás kezelése

A Spiolto Respimat kezelést fel kell függeszteni. Szupportív és tüneti kezelést kell kezdeni. Súlyos esetben kórházi felvétel szükséges. Mérleghető a kardioszelektív béta-blokkolók alkalmazása, de csak rendkívüli körülményekkel, mivel a béta-adrenerg blokkolók használata bronchospasmust válthat ki.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségek gyógyszerei, adrenoreceptor agonisták kombinációja antikolinerg szerekkel, ATC kód: R03AL06

#### Hatásmechanizmus

##### *Spiolto Respimat*

A Spiolto Respimat fix dózisú inhalációs oldat egy kombináció, ami hosszú hatású muszkarinerg-receptor antagonistá tiotrópiumot, és hosszú hatású béta<sub>2</sub>-adrenerg receptor agonista olodaterolt tartalmaz (LAMA/LABA), amelyet a Spiolto Respimat porlasztó inhalációs eszközön keresztül lehet bejuttatni.

A két hatóanyag additív hörgőtágító hatást fejt ki különböző hatásmechanizmusuk miatt. Mivel a muszkarinerg-receptorok inkább a centrális légutakban, a béta<sub>2</sub>-adrenoceptorok pedig inkább a perifériás légutakban találhatók, a tiotrópium és olodaterol kombinációja optimális hörgőtágító hatást biztosít a tüdő minden területén.

##### *Tiotrópium*

A tiotrópium-bromid hosszú hatástartamú, specifikus muszkarin-receptor antagonistá. A tiotrópium-bromid hasonló affinitással kötődik az M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> altípusokhoz. A légutakban a tiotrópium-bromid kompetitíven és reverzibilisen kötődik a bronchialis simaizomzat M<sub>3</sub>-receptoraihoz, így antagonizálja az acetilkolin kolinerg (bronchoconstrictor) hatását és ezáltal elernyeszti a bronchusok simaizomzatát. A hatás erőssége arányos volt az alkalmazott dózis nagyságával és időtartama meghaladta a 24 órát. N-kvaterner vegyület lévén, az inhalációban alkalmazott tiotrópium-bromid antikolinerg hatása csak lokálisan (szelektíven, a hörgőrendszerben) érvényesül; terápiás tartománya elegendően széles és csak nagyobb adagban fejthet ki szisztémás antikolinerg hatást.

##### *Olodaterol*

Az olodaterolnak nagy affinitása és nagy szelektivitása van a humán béta<sub>2</sub>-adrenoceptorok iránt. Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az olodaterolnak 241-szer erősebb agonista aktivitása van a béta<sub>2</sub>-adrenoceptorokon, mint a béta<sub>1</sub>-adrenoceptorokon, és 2299-szer erősebb az agonista aktivitása, mint a béta<sub>3</sub>-adrenoceptorokon.

A vegyület farmakológiai hatását a béta<sub>2</sub>-adrenoceptorokhoz kötődve, és azokat aktiválva fejt ki inhalációs lokális adagolást követően.

A légutakban ezeknek a receptoroknak az aktiválása az intracelluláris adenil-cikláz stimulálását eredményezi, ez az enzim mediálja a ciklikus-3',5' adenzin monofoszfát (cAMP) szintézisét. Az emelkedett cAMP szint bronchodilatációt okoz a légúti simaizmok relaxációján keresztül.

Az olodaterol preklinikai profilja a gyors hatáskezdetű és legalább 24 órás hatású, hosszú hatású szelektív béta<sub>2</sub>-adrenoceptor agonistaként (LABA) felel meg.

A béta-adrenoreceptorokat három alcsoportba osztják, a béta<sub>1</sub>-adrenoceptorok döntően a szív simaizmában találhatók, a béta<sub>2</sub>-adrenoceptorok döntően a légúti simaizmokban, a béta<sub>3</sub>-

adrenoceptorok pedig döntően a zsírszövetben fordulnak elő. A béta<sub>2</sub>-agonisták bronchodilatációt okoznak. Bár a béta<sub>2</sub>-adrenoceptor a domináns adrenerg receptor a légutak simaizmában, jelen van számos más sejt felszínén is, többek között a tüdő epithel és endothel sejtjein, valamint a szívben. A béta<sub>2</sub>-receptorok pontos szerepe a szívben nem ismert, de jelenlétük fokozza annak a valószínűségét, hogy még a nagymértékben szelektív béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistáknak is lehetnek szívhatásai.

#### A szív elektrofiziológiájára kifejtett hatások

##### *Tiotrópium*

Egy QT intervallumot figyelő 53 egészséges önkéntesen végzett vizsgálatban, 12 napon át napi 18 és 54 mikrogramm tiotrópium inhalációs por (a terápiás dózis háromszorosa) alkalmazása mellett nem találtak szignifikáns QT intervallum megnyúlást az EKG vizsgálat során.

##### *Olodaterol*

Az olodaterol QT/QTc intervallumra gyakorolt hatásait 24 egészséges férfi és nő önkéntes bevonásával vizsgálták egy kettős vak, randomizált, placebo és aktív (moxifloxacin) kontrollos vizsgálatban. Az olodaterol egyszeri 10, 20, 30 és 50 mikrogrammos dózisa esetén a placebóval összehasonlítva a QT szakasz a kiindulási értékhez képest a gyógyszer adagolását követően 20 perc–2 órával dóziszfüggő módon, 1,6 (10 mg olodaterol) – 6,5 ms-mal (50 mikrogramm olodaterol) nőtt, a két-oldalas 90% konfidencia intervallum felső határa kevesebb mint 10 msec volt minden dózisszinten az egyénileg korrigált QT (QTcI) esetében.

5 és 10 mikrogramm olodaterol szívfrekvenciára és szívritmusra kifejtett hatását 24 órás folyamatos EKG segítségével vizsgálták (Holter monitor) egy 48-hetes, placebo kontrollos, fázis III vizsgálat 772 fős alcsoportjában. Nem figyeltek meg dózis- vagy időfüggő trendet vagy mintát a szívfrekvencia vagy extraszisztoláris ütések átlagos változásában. A kezelés végére a korai ütések kiinduláshoz képest észlelt eltolódása nem mutatott jelentős különbséget az 5 mikrogramm vagy 10 mikrogramm olodaterol és a placebo között.

##### *Spiolto Respimat*

Két 52 hetes randomizált, kettős vak, Spiolto Respimattal végzett vizsgálatba 5162 COPD-ben szenvedő beteget vontak be. Az összesített elemzésben azoknak a betegeknek az aránya, akiknek a kiinduláshoz képest a korrigált (Fredericia (QTcF) szerinti korrekció szívfrekvencia szerint) QT intervallum változása 30 másodpercnél nagyobb volt a dózis alkalmazása után 40 perccel az adagolás 85., 169. és 365. napján 3,1%, 4,7%, illetve 3,6% volt a Spiolto Respimat csoportban, 4,1%, 4,4%, és 3,6% az 5 mikrogramm olodaterol, és 3,4%, 2,3%, illetve 4,6% az 5 mikrogramm tiotrópium esetén.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Spiolto Respimat fázis III klinikai fejlesztési programja három randomizált, kettős vak vizsgálatot foglalt magában:

- (i) két iker, 52-hetes, parallel-csoportos vizsgálat, amelyekben a Spiolto Respimatot 5 mikrogramm tiotrópiummal és 5 mikrogramm olodaterollal hasonlították össze (1029 beteg kapott Spiolto Respimatot) [1. és 2. vizsgálat]
- (ii) egy 6 hetes keresztezett vizsgálat, amelyben a Spiolto Respimatot 5 mikrogramm tiotrópiummal, 5 mikrogramm olodaterollal és placebóval hasonlították össze (139 beteg kapott Spiolto Respimatot) [3. vizsgálat].

Ezekben a vizsgálatokban a komparátor 5 mikrogramm tiotrópiumot és 5 mikrogramm olodaterolt vagy placebót Respimat inhalálón keresztül alkalmazták.

##### A betegek jellemzői

A globális 52 hetes vizsgálatba bevont 5162 beteg [1. és 2. vizsgálat] többsége férfi (73%), fehérbőrű (71%) vagy ázsiai (25%) volt, 64,0 éves átlagéletkorral. Az átlagos post-bronchodilatator FEV<sub>1</sub> 1,37 l volt (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). Az átlagos béta<sub>2</sub>-agonista válasz a kiindulási érték 16,6%-a volt (0,171 l). Az egyidejűleg engedélyezett pulmonális gyógyszerek közé tartoztak az inhalációs szteroidok [47%] és a xantinok [10%].

A 6-hetes vizsgálatot [3. vizsgálat] Európában és Észak-Amerikában végezték. A bevont 219 beteg többsége férfi (59%) és fehérbőrű (99%) volt, 61,1 éves átlagéletkorral. Az átlagos post-bronchodilatator FEV<sub>1</sub> 1,55 l volt (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). Az átlagos béta<sub>2</sub>-agonista válasz a kiindulási érték 15,9%-a volt (0,193 l). Az egyidejűleg engedélyezett pulmonális gyógyszerek közé tartoztak az inhalációs szteroidok [41%] és xantinok [4%].

#### A légzésfunkcióra kifejtett hatások

Az 52 hetes vizsgálatokban a naponta egyszer, reggel alkalmazott Spiolto Respimat jelentősen javította a légzésfunkciót az első dózist követő 5 percen belül az 5 mikrogramm tiotrópiumhoz viszonyítva (átlagosan 0,137 l FEV<sub>1</sub> növekedés a Spiolto Respimat esetében vs. 0,058 l az 5 mikrogramm tiotrópium esetében [p<0,0001] és 0,125 l az 5 mikrogramm olodaterol esetében [p=0,16]).

A FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-3h</sub>, valamint a mélyponti FEV<sub>1</sub> (a légzésfunkció elsődleges végpontjai) 5 mikrogramm tiotrópiumhoz és 5 mikrogramm olodaterolhoz viszonyított szignifikáns javulását 24 órán túl figyelték meg a Spiolto Respimat esetében mindkét vizsgálatban (1. táblázat).

**1. táblázat A FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> valamint a mélyponti FEV<sub>1</sub> válasz a Spiolto Respimat esetében az 5 mikrogramm tiotrópiummal és 5 mikrogramm olodaterollal összehasonlítva 24 hét után (1. és 2. vizsgálat)**

|                                | FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3h</sub> válasz |         |              |         | Mélyponti FEV <sub>1</sub> válasz |         |              |         |
|--------------------------------|---------------------------------------------|---------|--------------|---------|-----------------------------------|---------|--------------|---------|
|                                | 1. vizsgálat                                |         | 2. vizsgálat |         | 1. vizsgálat                      |         | 2. vizsgálat |         |
|                                | n                                           | Átlag   | n            | Átlag   | n                                 | Átlag   | n            | Átlag   |
| <b>Spiolto Respimat vs.</b>    | 522                                         | --      | 502          | --      | 521                               | --      | 497          | --      |
| <b>Tiotrópium 5 mikrogramm</b> | 526                                         | 0,117 l | 500          | 0,103 l | 520                               | 0,071 l | 498          | 0,050 l |
| <b>Olodaterol 5 mikrogramm</b> | 525                                         | 0,123 l | 507          | 0,132 l | 519                               | 0,082 l | 503          | 0,088 l |

kezelés előtti FEV<sub>1</sub> érték: 1. vizsgálat = 1,16 l; 2. vizsgálat = 1,15 l

p<0,0001 minden összehasonlításban

n=betegszám

Azok a betegek, akik nagyobb fokú reverzibilitást mutattak kiindulási állapotban, nagyobb mértékű bronchodilatátor választ adtak a Spiolto Respimat kezelésre, mint azok, akik a kiindulási állapotban kisebb fokú reverzibilitást mutattak.

A Spiolto Respimat az 5 mikrogramm tiotrópiumhoz és az 5 mikrogramm olodaterolhoz viszonyított fokozott hörgőtágító hatása fennmaradt a teljes 52 hetes kezelési periódusban. A Spiolto Respimat javította a reggeli és esti PFR (kilégzésvégi csúcsáramlási sebesség) értékét is az 5 mikrogramm tiotrópiumhoz és 5 mikrogramm olodaterolhoz viszonyítva, a betegek napi rögzítése alapján.

A 6 hetes vizsgálatban a Spiolto Respimat jelentősen nagyobb mértékben javította a FEV<sub>1</sub>-et az 5 mikrogramm tiotrópiumhoz, 5 mikrogramm olodaterolhoz és a placebohoz képest (p<0,0001) a teljes 24 órás adagolási időszak alatt (2. táblázat).

**2. táblázat Átlagos különbségek a FEV<sub>1</sub> (liter) értékekben 3, 12 és 24 óránál, valamint a mélyponti FEV<sub>1</sub> értékben a Spiolto Respimat esetében 5 mikrogramm tiotrópiummal, 5 mikrogramm olodaterollal és placebóval összehasonlítva 6 hét után (3. vizsgálat)**

|                                | n   | 3 óra átlag | n   | 12 óra átlag | 24 óra átlag <sup>1</sup> | Mélyponti |
|--------------------------------|-----|-------------|-----|--------------|---------------------------|-----------|
| <b>Spiolto Respimat vs</b>     | 138 |             | 138 |              |                           |           |
| <b>Tiotrópium 5 mikrogramm</b> | 137 | 0,109       | 135 | 0,119        | 0,110                     | 0,079     |

|                                |     |       |     |       |       |       |
|--------------------------------|-----|-------|-----|-------|-------|-------|
| <b>Olodaterol 5 mikrogramm</b> | 138 | 0,109 | 136 | 0,126 | 0,115 | 0,092 |
| <b>Placebo</b>                 | 135 | 0,325 | 132 | 0,319 | 0,280 | 0,207 |

kezelés előtti kiindulási  $FEV_1 = 1,30$  l

<sup>1</sup> elsődleges végpont

$p < 0,0001$  minden összehasonlításban

n=betegszám

#### Az egészséggel kapcsolatos életminőség

A Spiolto Respimat javította az egészséggel kapcsolatos életminőséget, amit a St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) összpontszám csökkenése mutatott. 24 hét után statisztikailag szignifikáns mértékben javult az átlagos SGRQ összpontszám a Spiolto Respimat esetében, 5 mikrogramm tiotropiummal és 5 mikrogramm olodaterollal összehasonlítva (3. táblázat); a javulás minden SGRQ területen észlelhető volt. Több Spiolto Respimattal kezelt betegnél javult klinikailag jelentős mértékben az SGRQ összpontszám (MCID, ami a kiinduláshoz képest legalább 4 egységes csökkenést jelent) az 5 mikrogramm tiotropiummal (57,5% vs. 48,7%,  $p=0,0001$ ) és 5 mikrogramm olodaterollal összehasonlítva (57,5% vs. 44,8%,  $p<0,0001$ ).

#### **3. táblázat: SGRQ össz- és részpontszám 24 hetes kezelés után**

|                     |                                | n   | Kezelés, átlag (változás a kiinduláshoz képest) | Különbség a Spiolto Respimathoz képest<br>Átlag (p-érték) |
|---------------------|--------------------------------|-----|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Összpontszám</b> | <b>Kiindulás</b>               |     | 43,5                                            |                                                           |
|                     | <b>Spiolto Respimat</b>        | 979 | 36,7 (-6,8)                                     |                                                           |
|                     | <b>Tiotrópium 5 mikrogramm</b> | 954 | 37,9 (-5,6)                                     | -1,23 ( $p=0,025$ )                                       |
|                     | <b>Olodaterol 5 mikrogramm</b> | 954 | 38,4 (-5,1)                                     | -1,69 ( $p=0,002$ )                                       |

n=betegszám

#### Dyspnoe

24 hét után az átlagos TDI fokális pontszám 1,98 egység volt a Spiolto Respimat esetében, ami szignifikáns javulást jelent az 5 mikrogramm tiotropiumhoz (átlagos különbség 0,36,  $p=0,008$ ) és az 5 mikrogramm olodaterolhoz képest (átlagos különbség 0,42 ( $p=0,002$ )).

Több Spiolto Respimattal kezelt betegnél javult klinikailag jelentős mértékben a dyspnoe a TDI fokális pontszám alapján (MCID, ami legalább 1 egységes értéket jelent) az 5 mikrogramm tiotropiummal (54,9% vs. 50,6%,  $p=0,0546$ ) és 5 mikrogramm olodaterollal összehasonlítva (54,9% vs. 48,2%,  $p=0,0026$ ).

#### Sürgősségi gyógyszer-használat

A Spiolto Respimattal kezelt betegek kevesebb sürgősségi szalbutamolt használtak nappal és éjszaka, összehasonlítva az 5 mikrogramm tiotropiummal és 5 mikrogramm olodaterollal kezelt betegekkel (átlagos nappali sürgősségi gyógyszerhasználat a Spiolto Respimat esetében 0,76 alkalom/nap, szemben az 5 mikrogramm tiotropiummal (0,97 alkalom/nap) és 5 mikrogramm olodaterollal (0,87 alkalom/nap),  $p<0,0001$ ; átlagos éjjeli sürgősségi gyógyszerhasználat a Spiolto Respimat esetében 1,24 alkalom/nap, szemben az 5 mikrogramm tiotropiummal (1,69 alkalom/nap) és 5 mikrogramm olodaterollal (1,52 alkalom/nap),  $p<0,0001$ ).

#### A betegek globális értékelése

A Spiolto Respimattal kezelt betegek a légúti állapotuk jelentősebb javulását élték meg az 5 mikrogramm tiotropiumhoz és 5 mikrogramm olodaterolhoz viszonyítva, amit a Beteg Globális Értékelő (Patient's Global Rating (PGR)) skálával mértek.

#### Exacerbációk

Korábban kimutatták, hogy az 5 mikrogramm tiotropium statisztikailag szignifikáns mértékben csökkenti a COPD-s exacerbációk kockázatát a placebohoz képest. Az 52 hetes kulcsfontosságú

(pivotális) vizsgálatokban a COPD exacerbációkat kiegészítő végpontnak vették fel (1. és 2. vizsgálat). A kombinált adatokban a legalább egy mérsékelt/súlyos exacerbációt tapasztaló betegek aránya a Spiolto Respimat csoportban 27,7%, az 5 mikrogramm tiotropium csoportban pedig 28,8% volt ( $p=0,39$ ). Ezeket a vizsgálatokat nem specifikusan a kezelés COPD exacerbációkra kifejtett hatásainak az értékelésére tervezték.

### Inspirációs kapacitás, légzési diszkomfort és fizikai terhelhetőség

A Spiolto Respimat inspirációs kapacitásra, légzési diszkomfortra és tünet-korlátozó fizikai terhelhetőségre kifejtett hatását három randomizált, kettős vak, COPD-s betegeken végzett vizsgálatban elemezték:

- (i) két megismételt, 6 hetes, keresztezett vizsgálat, amelyekben a Spiolto Respimatot hasonlították össze 5 mikrogramm tiotropiummal, 5 mikrogramm olodaterollal és placebóval konstans munkaterhelésű kerékpározás során (450-en kaptak Spiolto Respimatot) [4. és 5. vizsgálat]
- (ii) egy 12 hetes parallel csoportos vizsgálat, amelyben a Spiolto Respimatot hasonlították össze placebóval konstans munkaterhelésű kerékpározás során (139 beteg kapott Spiolto Respimatot) és konstans sebességű gyaloglás során (a betegek egy alcsoportjában) [6. vizsgálat]

A Spiolto Respimat szignifikáns mértékben javította a belégzési kapacitást nyugalomban két órával az adagolást követően 5 mikrogramm tiotropiummal (0,114 l,  $p<0,0001$ ; 4 vizsgálat, 0,088 l,  $p=0,0005$ ; 5. vizsgálat), 5 mikrogramm olodaterollal (0,119 l,  $p<0,0001$ ; 4. vizsgálat, 0,080 l,  $p=0,0015$ ; 5. vizsgálat) és placebóval (0,244 l,  $p<0,0001$ ; 4. vizsgálat, 0,265 l,  $p<0,0001$ ; 5. vizsgálat) összehasonlítva 6 hét után.

A 4. és 5. vizsgálatokban a Spiolto Respimat szignifikáns mértékben javította a terhelhetőségi időt konstans munkaterhelésű kerékpározás során placebóhoz viszonyítva 6 hét után (4. vizsgálat: geometriai átlagos terhelési idő 454 másodperc a Spiolto Respimat esetében, 375 másodperc a placebo esetében (20,9%-os javulás,  $p<0,0001$ ); 5. vizsgálat: geometriai átlagos terhelési idő 466 másodperc a Spiolto Respimat esetében, 411 másodperc a placebo esetében (13,4%-os javulás,  $p<0,0001$ ).

A 6. vizsgálatban a Spiolto Respimat szignifikáns mértékben javította a terhelhetőségi időt konstans munkaterhelésű kerékpározás során a placebóhoz viszonyítva 12 hét után (geometriai terhelhetőségi idő 528 másodperc a Spiolto Respimat esetében, 464 másodperc a placebo esetében (13,8%-os javulás,  $p=0,021$ ).

### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetében minden korosztálynál eltekint az olodaterol krónikus obstruktív tüdőbetegségekre (COPD-re) vonatkozó vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### a. Általános bevezetés

Ha a tiotropiumot és olodaterolt kombinációban adják inhalációs úton, az egyes összetevők farmakokinetikai paraméterei hasonlóak ahhoz, mint amikor az összetevőket önmagukban alkalmazzák.

A tiotropium és olodaterol lineáris farmakokinetikát mutat a terápiás tartományban. Ismételt napi egyszeri inhalációs alkalmazás esetén a tiotropium egyensúlyi állapota a 7. napra alakul ki. Az olodaterol egyensúlyi állapota napi egyszeri inhaláció esetén a 8. napra alakul ki, és a kumuláció 1,8-szorosa az egyszeri dózishoz hasonlítva.

### b. A hatóanyagok általános jellemzői a gyógyszerkészítmény alkalmazását követően

### Felszívódás

*Tiotrópium:* Fiatal egészséges önkéntesekben inhalációt követően a vizelet-kiválasztási adatok arra utalnak, hogy a RESPIMAT inhalálón keresztül inhalált dózis körülbelül 33%-a éri el a szisztémás keringést. A belsőleges oldatként, *per os* alkalmazott tiotrópium abszolút biohasznosulása 2-3%-os. A maximális tiotrópium plazmakoncentrációkat a RESPIMAT inhalálón keresztüli inhalációt követően 5-7 perccel figyelték meg.

*Olodaterol:* Egészséges önkéntesekben az olodaterol abszolút biohasznosulása inhalációt követően körülbelül 30%, míg *per os* oldatban adva az abszolút biohasznosulás 1% alatti. Az olodaterol maximális plazmakoncentrációja a RESPIMAT inhalálón keresztül történő inhalációt követően 10-20 percen belül kialakul.

#### Eloszlás

*Tiotrópium:* plazmafehérje-kötődése 72%, eloszlási térfogata 32 l/ttkg. Patkányokon végzett kísérletek szerint a tiotrópium számottevő mennyiségben nem jut át a vér-agy gáton.

*Olodaterol:* plazmafehérje-kötődése körülbelül 60%, eloszlási térfogata 1110 l. Az olodaterol a P-gp, OAT1, OAT3 és OCT1 transzporterek szubsztrátja. Az olodaterol nem szubsztrátja a következő transzportereknek: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 és OCT3.

#### Biotranszformáció

*Tiotrópium:* A metabolizmus mértéke csekély. Ennek bizonyítéka, hogy az intravénásan adott dózis 74%-a változatlan formában, a vizelettel ürül. Az észter tiotrópium nem-enzimatis reakció során alkohol és sav komponensre (N-metilszkopinna és ditienil-glikolsavvá) bomlik; ezek egyike sem kötődik a muszkarin-receptorokhoz. Emberi máj mikroszómákon és hepatocytaon végzett *in vitro* kísérletek eredményei amellet szólnak, hogy a felszívódott gyógyszer mennyiség egy részéből (az intravénásan adott dózis < 20%-ából) a citokróm P450 enzimrendszer által (CYP 2D6 és 3A4) oxidációval, ill. az ezt követő glutation-konjugációval egy sor II. fázisú metabolit keletkezik.

*Olodaterol:* lényegében direkt glukuronidáción és a metoxi-csoporton történő O-demetiláción, majd konjugáción keresztül metabolizálódik. A hat azonosított metabolit közül csak egy konjugátlan demetilált vegyület kötődik a béta<sub>2</sub>-receptorokhoz; ez a metabolit azonban nem mutatható ki a plazmában a javasolt terápiás dózis vagy annál 4-szer nagyobb dózisok krónikus inhalálását követően. Az olodaterol O-demetilációjában a citokróm P450 izoenzimiek, a CYP2C9 és CYP2C8, valamint elhanyagolható mértékben a CYP3A4, míg az olodaterol glukuronidok kialakulásában az uridin-difoszfát-glikozil-transzferáz izoformák, az UGT2B7, UGT1A1, 1A7 és 1A9 játszanak szerepet.

#### Elimináció

*Tiotrópium:* Fiatal, egészséges önkéntesekben intravénás adást követően a teljes clearance 880 ml/perc. Az intravénásan adott tiotrópium változatlan formában, javarészt (74%-ban) a vizelettel ürül ki a szervezetből. Az oldat inhalációját követően, egyensúlyi állapotban, COPD-s betegeknél az adag 18,6%-a nyerhető ki a vizeletből, a fennmaradó hányad a tápcsatornába kerül, ahonnan nem szívódik fel, hanem a széklettel ürül.

A tiotrópium renális clearance-e meghaladja a glomeruláris filtrációs rátát, ami a vizeletbe történő szekrécióra utal. A tiotrópium effektív felezési ideje inhalációt követően COPD-s betegeknél 27 és 45 óra között van.

*Olodaterol:* Az olodaterol össz clearance-e egészséges önkéntesekben 872 ml/perc, a renális clearance pedig 173 ml/perc. [<sup>14</sup>C]-izotóppal jelölt olodaterol intravénás adását követően a radioaktivitás 38%-a jelent meg a vizeletben, 53%-a pedig a székletben. Intravénás adagolást követően a vizeletben kimutatható változatlan olodaterol 19% volt. *Per os* adás után csak a radioaktivitás 9%-a jelent meg a vizeletben (0,7% változatlan olodaterol), míg nagyobb rész a székletben jelent meg (84%). A dózis több mint 90%-a intravénás adás után 6, orális adás után pedig 5 nappal kiürült. Inhalációt követően a változatlan olodaterol vizeletbe történő kiválasztódása az adagolási intervallumon belül egészséges önkénteseknél egyensúlyi állapotban a dózis 5-7%-a volt. Az olodaterol plazmakoncentrációja inhalációt követően multifázisus módon csökken, a terminális felezési idő körülbelül 45 óra.

### c. Jellemzők a betegekben

*Tiotrópium:* A főként a vesén keresztül eliminálódó gyógyszerekhez hasonlóan a tiotrópium renális clearance-e is csökken az életkor előrehaladtával (65 évesnél fiatalabb COPD betegekben 347 ml/perc; 65 évesnél idősebbekben 275 ml/perc). Ez nem eredményezett következményes emelkedést az  $AUC_{0-6,ss}$  vagy  $C_{max,ss}$  értékekben.

*Olodaterol:* 2 kontrollos klinikai vizsgálat adatainak felhasználásával végeztek farmakokinetikai meta-analízist; a vizsgálatokban 405 COPD-s és 296 asthmás beteget kezeltek olodaterollal. Az elemzés azt mutatta, hogy nincs szükség a dózis módosítására az életkor, a nem vagy testsúly olodaterol szisztémás expozíciójára gyakorolt hatása miatt.

#### Rassz

*Olodaterol:* A vizsgálatokon belüli és vizsgálatok közötti farmakokinetikai adatok összehasonlítása azt mutatta, hogy magasabb szisztémás expozíció észlelhető a japánok és egyéb ázsiaiak között, mint a kaukázusiaknál.

A kaukázusiakon és ázsiaiakon az olodaterol javasolt terápiás dózisainál kétszer nagyobb dózisokkal végzett klinikai vizsgálatokban biztonsági problémákat nem találtak.

#### Veseelégtelenség

*Tiotrópium:* A tiotrópium napi egyszeri, a dinamikus egyensúlyi állapotig történő inhalációs adagolása az enyhe vesekárosodásban szenvedő COPD-s betegeknél ( $Cl_{kr}$ : 50-80 ml/perc) kismértékben emelte az  $AUC_{0-6,ss}$  értékét (1,8-30%-kal) és hasonló mértékben a  $C_{max,ss}$  értékeket is a normál veseműködésű betegekkel összehasonlítva ( $Cl_{kr}$ : >80 ml/perc). A közepesúlyos-súlyos veseelégtelenségben (kreatinin clearance < 50 ml/perc) szenvedő COPD-s betegekben a tiotrópium intravénás adása a kétszeresére növelte a teljes expozíciót (82%-kal nőtt az  $AUC_{0-4 \text{ óra}}$  és 52%-kal volt magasabb a  $C_{max}$ ), összehasonlítva a normál vesefunkciójú COPD-s betegekkel, amit a száraz por inhalációját követő megfigyelések igazoltak.

*Olodaterol:* Károsodott veseműködés esetén nem nőtt klinikailag jelentős mértékben a szisztémás expozíció.

#### Májelégtelenség

*Tiotrópium:* A májműködés romlása valószínűleg nem befolyásolja klinikai szempontból számottevő mértékben a tiotrópium farmakokinetikáját. A tiotrópium elsősorban a vesén keresztül ürül ki a szervezetből (fiatal, egészséges önkéntesekben 74%-os a renális elimináció), ill. az észter-típusú molekula egyszerű, nem-enzimatis hasításával alakul át farmakológiai aktivitást nem hordozó bomlástermékekké.

*Olodaterol:* Enyhe vagy közepesúlyos májelégtelenségben szenvedő betegek, és egészséges kontrollok között nem volt különbség az olodaterol eliminációjában vagy fehérjekötődésében. Súlyos májelégtelenségben szenvedőkön nem végeztek vizsgálatot.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### *Tiotrópium+olodaterol*

A tiotrópium/olodaterol kombinációval végzett nem-klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

#### *Tiotrópium*

A genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokból származó adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Csak az anyaállat szervezetére toxikus dózisszintek alkalmazása esetén észleltek a vemhesség lefolyását, az embrionális/magzati fejlődést, a szülés menetét, ill. az utódok postnatalis fejlődését hátrányosan befolyásoló hatásokat. A tiotrópium-bromid patkányokban vagy nyulakban nem fejtett ki teratogén hatást.

A légúti (irritáció) és az urogenitalis (prostatitis) változásokat és a reprodukciós toxicitást a terápiásnál 5-ször nagyobb helyi vagy szisztémás alkalmazás esetén észlelték.

#### *Olodaterol*

A genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokból származó adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Nagyobb gyakorisággal figyeltek meg mesovarialis és uterus leiomyomát patkányoknál és leiomyosarcomát egereknél. Ezeket a hatásokat a gyógyszerosztály hatásainak tartják, ami rágszálóknál nagy dózisú béta<sub>2</sub>-agonisták hosszú távú expozíciója esetén figyelhető meg. Mindaddig a béta<sub>2</sub>-agonistákat nem kapcsolták daganatos elváltozásokhoz emberben.

Patkányban nem jelentkeztek teratogén hatások 1054 mikrogramm/kg/nap dózisok inhalálása után sem (körülbelül 2600-szorosa a maximális javasolt, 5 mikrogrammos humán napi inhalációs dózisnak AUC<sub>0-24</sub>). Vemhes NZW nyulaknál 2489 mikrogramm/kg/nap dózisú inhalációs olodaterol (az expozíció több mint 3500-szöröse az 5 mikrogrammos dózis esetén létrejövő expozíciónak az AUC<sub>0-24</sub> alapján) a béta-adrenoceptor stimuláció eredményeként létrejövő magzati toxicitást eredményezett; ide tartozott a foltos csontosodás, rövid/görbe csontok, részben nyitott szem, szájpadahasadék, szívérrendszeri rendellenességek. Nem jelentkeztek szignifikáns hatások 974 mikrogramm/kg/nap inhalációs dózisok esetén (körülbelül 1353-szorosa az 5 mikrogramm esetén létrejövő expozíciónak az AUC<sub>0-24h</sub> alapján).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Benzalkónium-klorid

Dinátrium-edetát

Tisztított víz

1M sósav (a pH beállításához)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

Használatbavétel után: 3 hónap

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Nem fagyasztható.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

A gyógyszerkészítménnyel érintkező tartály típusa és anyaga:

Polietilén/polipropilén patronba töltött oldat polipropilén kupakkal, beleépített szilikon tömítőgyűrűvel. A patron alumínium hengerbe van zárva.

Egy patron 4 ml inhalációs oldatot tartalmaz.

Kiszerelés és a mellékelt eszköz:

Egyszeres csomag: 1 db Respimat inhaláló és 1 db patron, mely 60 befűzésre elegendő mennyiséget (30 orvosi adagot) tartalmaz.

Dupla csomag: 2 db egyszeres csomag, mindegyikben 1 db Respimat inhaláló és 1 db patron van, mely 60 befűzésre elegendő mennyiséget (30 orvosi adagot) tartalmaz.

Hármas csomag: 3 db egyszeres csomag, mindegyikben 1 db Respimat inhaláló és 1 db patron van, mely 60 befűzésre elegendő mennyiséget (30 orvosi adagot) tartalmaz.

Nyolcas csomag: 8 db egyszeres csomag, mindegyikben 1 db Respimat inhaláló és 1 db patron van, mely 60 befűzésre elegendő mennyiséget (30 orvosi adagot) tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kizsérelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Megjegyzés:** ✖ (egy kereszt)

**Osztályozás: II csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

OGYI-T-22867/01      1x      polietilén/polipropilén patron+inhalációs eszköz

#### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. július 6.

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2016. március 12.