

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Spiolto Respimat 2,5 mikrograma/2,5 mikrograma, otopina inhalata

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna inhalacijska doza sadržava 2,5 mikrograma tiotropija (u obliku bromidhidrata) i 2,5 mikrograma olodaterola (u obliku klorida) po potisku.

Inhalacijska doza je doza koju bolesnik prima nakon prolaska lijeka kroz nastavak za usta.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Lijek sadrži 0,0011 mg benzalkonijevog klorida kod svakog pokretanja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina inhalata.

Bistra, bezbojna otopina inhalata.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Spiolto Respimat je indiciran kao bronhodilatator u terapiji održavanja za ublažavanje simptoma u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lijek je namijenjen isključivo za inhalacijsku primjenu. Uložak se može umetnuti i upotrebljavati isključivo u Respimat inhalatoru.

Dva potiska iz Respimat inhalatora sadrže jednu terapijsku dozu.

Odrasli

Preporučena doza je 5 mikrograma tiotropija i 5 mikrograma olodaterola primijenjenih u obliku dvaju potisaka iz Respimat inhalatora jedanput dnevno, u isto doba svakog dana.

Preporučena doza se ne smije prekoračiti.

Starija populacija

Stariji bolesnici mogu primjenjivati Spiolto Respimat u preporučenoj dozi.

Oštećenje jetre i oštećenje bubrega

Spiolto Respimat sadrži tiotropij koji se uglavnom izlučuje putem bubrega te olodaterol koji se uglavnom metabolizira u jetri.

Oštećenje jetre

Bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije mogu primjenjivati Spiolto Respimat u preporučenoj dozi.

Nisu dostupni podaci o primjeni olodaterola u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje bubrega

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije mogu primjenjivati Spiolto Respimat u preporučenoj dozi. Za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min), vidjeti 4.4 i 5.2.

Spiolto Respimat sadrži olodaterol. Iskustvo s primjenom olodaterola u bolesnika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primjena Spiolto Respimata u pedijatrijskoj populaciji (ispod 18 godina starosti).

Način primjene

Ovaj lijek namijenjen je samo za inhalaciju. Uložak se može umetnuti i koristiti samo u Respimat inhalatoru za višekratnu primjenu. Respimat je inhalator koji stvara sprej za inhalaciju. To je uređaj za jednog bolesnika namijenjen višekratnoj primjeni.

Respimat višekratni inhalator omogućuje zamjenu uložka, a može se koristiti sa do 6 uložaka.

Bolesnici bi trebali pročitati ove upute prije nego počnu koristiti Spiolto Respimat za višekratnu primjenu. Kako bi se osigurala ispravna primjena lijeka, potrebno je da liječnik ili drugi zdravstveni djelatnik pokaže bolesniku kako primjenjivati inhalator.

Upute za rukovanje i uporabu Respimat inhalatora za višekratnu primjenu

Bolesnik će trebati koristiti ovaj inhalator samo JEDANPUT DNEVNO. Prilikom svakog korištenja, primijenite DVA POTISKA.



- Ako se Spiolto Respimat ne koristi dulje od 7 dana, ispustite jedan potisak prema tlu.
- Ako se Spiolto Respimat ne koristi dulje od 21 dan, ponovite korake 4 do 6 navedene pod 'Priprema za primjenu', dok se ne vidi oblak. Zatim ponovite korake 4 do 6 još tri puta.

Kako održavati Respimat inhalator za višekratnu primjenu

Čistite nastavak za usta, uključujući metalni dio unutar nastavka za usta s navlaženom krpicom ili maramicom, najmanje jedanput tjedno.

Manje blijeđenje na nastavku za usta ne utječe na učinak Respimat inhalatora za višekratnu primjenu. Prema potrebi, očistite navlaženom krpicom vanjski dio Respimat inhalatora za višekratnu primjenu.

Kada zamijeniti inhalator

Nakon što ste potrošili inhalator sa 6 uložaka, nabavite novo pakiranje Spiolto Respimata koje sadrži inhalator.



Priprema za primjenu

<ul style="list-style-type: none">• Uklonite prozirnu bazu• Kapica mora biti zatvorena.• Pritisnite sigurnosnu hvataljku, dok povlačite prozirnu bazu s drugom rukom.	
<ul style="list-style-type: none">• Umetnite uložak• Umetnite uložak u inhalator.• Položite inhalator na čvrstu površinu te čvrsto stišćite dok ne sjedne na mjesto.	

<ul style="list-style-type: none"> • Pratite broj uložaka i vratite prozirnu bazu • Označite prazni kružić na naljepnici inhalatora kako bi ranije pratili broj uložaka • Vratite prozirnu bazu na njezino mjesto tako da čujete škljocaj 	
<ul style="list-style-type: none"> • Okrećite • Kapica mora biti zatvorena. • Okrećite prozirnu bazu u smjeru strelica na naljepnici, dok ne začujete škljocaj (pola okretaja). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Otvorite • Otvorite kapicu tako da bude potpuno otvorena. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pritisnite • Usmjerite inhalator prema podu. • Pritisnite gumb za ispuštanje doze. • Zatvorite kapicu. • Ponavljajte korake 4 – 6, dok ne vidite oblak. • Nakon što vidite oblak, ponovite korake 4 - 6 još tri puta. <p>Inhalator sada je spreman za uporabu i moći će ispustiti 60 potisaka (30 doza).</p>	

Svakodnevna primjena

<p>OKREĆITE</p> <ul style="list-style-type: none">• Kapica mora biti zatvorena.• OKREĆITE prozirnu bazu u smjeru strelica na naljepnici, dok ne čujete škljocaj (pola okretaja).	
<p>OTVORITE</p> <ul style="list-style-type: none">• OTVORITE kapicu tako da bude potpuno otvorena.	
<p>PRITISNITE</p> <ul style="list-style-type: none">• Izdahnite polagano i u potpunosti.• Obuhvatite ustima kraj nastavka za usta bez pokrivanja ventila za zrak. Usmjerite inhalator prema stražnjem dijelu grla.• Dok polagano, duboko udišete kroz usta, PRITISNITE gumb za ispuštanje doze te nastavite udisati polagano, dok ne osjetite nelagodu.• Držite dah 10 sekundi ili koliko dugo možete.• Ponovite faze OKREĆITE, OTVORITE, PRITISNITE za ukupno dva potiska.• Zatvorite kapicu do sljedeće uporabe inhalatora.	

Kada zamjeniti Spiolto Respimat uložak

Indikator doze pokazuje koliko je potisaka ostalo u ulošku.



60 potisaka preostalo.



Manje od 10 potisaka preostalo. Nabavite novi uložak.



Uložak je potrošen. Okrenite prozirnu bazu kako bi ju olabavili. Inhalator je sada u zaključanoj poziciji. Izvadite uložak iz inhalatora. Umetnite novi uložak dok ne škljocne (odnosi se na korak 2). Novi uložak će viriti van više od prvog uložka (nastavite s korakom 3). Ne zaboravite vratiti prozirnu bazu kako biste otključali inhalator.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 6.1.

Anamneza preosjetljivosti na atropin ili njegove derivate, npr. ipratropij ili oksitropij.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Astma

Spiolto Respimat se ne smije primjenjivati u astmi. Djelotvornost i sigurnost Spiolto Respimata u astmi nisu ispitivane.

Nije namijenjen akutnoj primjeni

Spiolto Respimat nije indiciran za liječenje akutnih epizoda bronhospazma, tj. kao terapija za hitno olakšavanje simptoma („rescue therapy“).

Paradoksalni bronhospazam

Poput drugih inhalacijskih lijekova, Spiolto Respimat može rezultirati paradoksalnim bronhospazmom koji može biti opasan po život. Ako se pojavi paradoksalni bronhospazam, potrebno je smjesta prekinuti primjenu Spiolto Respimata te početi s alternativnim liječenjem.

Antikolinergički učinci povezani s tiotropijem

Glaukom uskog kuta, hiperplazija prostate ili opstrukcija vrata mokraćnog mjehura

U skladu s antikolinergičkom aktivnošću tiotropija, Spiolto Respimat se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s glaukomom uskog kuta, hiperplazijom prostate ili opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura.

Simptomi oka

Potrebno je upozoriti bolesnike da sprej ne smije doći u dodir s očima. Potrebno ih je savjetovati da ovo može rezultirati precipitacijom ili pogoršanjem stanja glaukoma uskog kuta, boli ili nelagodnom u očima, privremenim zamućenjem vida, viđanjem kolobara oko izvora svjetlosti ili obojenih slika s crvenilom očiju zbog kongestije spojnice i edema rožnice. Ukoliko dođe do razvoja bilo koje kombinacije ovih simptoma na očima, bolesnik mora prekinuti primjenu Spiolto Respimata te se odmah obratiti liječniku specijalistu.

Zubni karijes

Suhoća usta, koja je primijećena u liječenju antikolinergicima, može pri dugotrajnoj primjeni biti povezana s razvojem zubnog karijesa.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Budući da se koncentracija tiotropija u plazmi povećava sa smanjenjem bubrežne funkcije, u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 50 ml/min), Spiolto Respimat se smije primijeniti samo ako očekivana korist nadilazi potencijalni rizik. Nema podataka o dugotrajnoj primjeni lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti 5.2).

Kardiovaskularni učinci

Iskustvo sa Spiolto Respimatom je ograničeno u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda u posljednjoj godini, kod bilo kakve nestabilne ili po život opasne srčane aritmije, u bolesnika koji su bili hospitalizirani zbog zatajenja srca u posljednjoj godini, te u bolesnika s dijagnozom paroksizmalne tahikardije (> 100 otkucaja u minuti), s obzirom da su spomenuti bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Spiolto Respimat se mora primjenjivati s oprezom u ovim skupinama bolesnika.

Poput drugih beta₂-adrenergičkih agonista, olodaterol može dovesti do klinički značajnog kardiovaskularnog učinka u pojedinih bolesnika što se može mjeriti povećanjima u brzini pulsa, krvnom tlaku i /ili drugim simptomima. U slučaju pojave takvih učinaka možda će biti potrebno prekinuti liječenje. Nadalje, prijavljeno je da beta-adrenergički agonisti dovode do promjena u elektrokardiogramu (EKG) kao što je izravnjanje T vala i depresija ST segmenta, iako klinički značaj spomenutih opažanja nije poznat.

Dugodjelujući beta₂-adrenergički agonisti trebaju biti primjenjivani s oprezom u bolesnika s kardiovaskularnim poremećajima, osobito ishemijskom bolešću srca, teškom dekompenzacijom srca, srčanim aritmijama, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, hipertenzijom i aneurizmom, zatim u bolesnika s konvulzivnim poremećajima ili tirotoksikozom, u bolesnika s poznatim ili suspektnim produljenjem QT intervala (npr. QT > 0,44 s), te u bolesnika koji su neobično reaktivni na simpatomimetičke amine.

Hipokalemija

U pojedinih bolesnika beta₂-adrenergički agonisti mogu dovesti do značajne hipokalemije, što može izazvati kardiovaskularne nuspojave. Snižene vrijednosti kalija u serumu obično su prolazne te nisu potrebne nadopune u liječenju. U bolesnika s teškim KOPB-om, hipokalemija može biti potencirana hipoksijom te konkomitantnim lijekovima (vidjeti dio 4.5), što može povećati sklonost k srčanim aritmijama.

Hiperglikemija

Inhalacija visokih doza beta₂-adrenergičkih agonista može dovesti do povišenih vrijednosti glukoze u plazmi.

Anestezija

Potreban je oprez u slučaju planirane operacije uz halogenirane ugljikovodične anestetike zbog povećane sklonosti nastanku nuspojava bronhodilatacijskih beta-agonista koje zahvaćaju srce.

Spiolto Respimat se ne smije primjenjivati niti s jednim drugom lijekom koji sadrži beta₂-adrenergičke agoniste dugog djelovanja.

Bolesnici koji redovo uzimaju inhalacijske beta₂-adrenergičke agoniste kratkog djelovanja (npr. četiri puta dnevno) moraju biti upućeni da ih primjenjuju samo za simptomatsko ublažavanje akutnih respiratornih simptoma.

Spiolto Respimat se ne smije primjenjivati češće od jedanput dnevno.

Preosjetljivost

Kao i sa svim lijekovima, može doći do pojave trenutnih reakcija preosjetljivosti nakon primjene Spiolto Respimata.

Pomoćne tvari

Benzalkonijev klorid može uzrokovati piskanje i poteškoće s disanjem. Pacijenti s astmom imaju povećani rizik od navedenih štetnih događaja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Premda interakcije Spiolto Respimata s drugim lijekovima *in vivo* nisu službeno ispitivane, inhalacijski Spiolto Respimat primjenjivan je istodobno s drugim lijekovima koji se koriste u liječenju KOPB-a, što uključuje simpatikomimetičke bronhodilatatore kratkog djelovanja i inhalacijske steroide bez kliničkog dokaza o interakcijama među lijekovima.

Antikolinergički lijekovi

Istodobna primjena tiotropijevog bromida, jedne komponente Spiolto Respimata, s drugim lijekovima koji sadrže antikolinergike nije ispitivana, te se stoga ne preporučuje.

Adrenergički lijekovi

Istodobna primjena drugih adrenergičkih lijekova (u obliku monoterapije ili kao dio kombinirane terapije) može potencirati nuspojave Spiolto Respimata.

Derivati ksantina, steroidi ili diuretici

Istodobno liječenje s derivatima ksantina, steroidima ili diureticima koji ne štede kalij može pojačati hipokalijemijske učinke adrenergičkih agonista (vidjeti dio 4.4).

Beta-blokatori

Beta-adrenergički blokatori mogu oslabiti ili antagonizirati učinak olodaterola. Može se razmotriti primjena kardioselektivnih beta-blokatora, iako se oni moraju primjenjivati s oprezom.

MAO inhibitori i triciklički antidepresivi, lijekovi koji produljuju QTc

Inhibitori monaminoksidaze ili triciklički antidepresivi ili drugi lijekovi za koje se zna da produljuju QTc interval mogu pojačati djelovanje Spiolto Respimata na kardiovaskularni sustav.

Farmakokinetičke interakcije među lijekovima

Nije primijećen značajan učinak na sistemsku izloženost olodaterolu u ispitivanjima interakcija među lijekovima uz istodobnu primjenu s flukonazolom, koji je bio korišten kao model inhibitora CYP2C9.

Istodobna primjena ketokonazola kao potentnog P-gp i CYP3A4 inhibitora povećala je sistemsku izloženost olodaterolu za oko 70%. Nije potrebna prilagodba doze Spiolto Respimata.

In vitro ispitivanja su pokazala da olodaterol ne inhibira CYP enzime ili prijenosnike lijeka pri koncentracijama u plazmi koje se postižu u kliničkoj praksi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Tiotropij

Postoji vrlo ograničeni broj podataka iz primjene tiotropija u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti pri klinički značajnim dozama (vidjeti 5.3).

Olodaterol

Nisu dostupni klinički podaci o trudnoćama izloženim olodaterolu. Pretklinički podaci za olodaterol otkrili su učinke koji su tipični za beta-adrenergičke agoniste pri visokim višestrukim terapijskim dozama (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se, izbjegavati primjenu Spiolto Respimata u trudnoći.

Poput drugih beta₂-adrenergičkih agonista, olodaterol, komponenta Spiolto Respimata, može inhibirati trudove zbog opuštajućeg učinka na glatki mišić maternice.

Dojenje

Klinički podaci o dojljama izloženim tiotropiju i/ili olodaterolu nisu dostupni.

Ispitivanja na životinjama, i za tiotropij i za olodaterol, otkrila su same tvari i/ili njihove metabolite u mlijeku štakora, ali nije poznato prolaze li u ljudi tiotropij i/ili olodaterol u mlijeko.

Prilikom donošenja odluka o tome treba li nastaviti ili prekinuti dojenje, ili nastaviti ili prekinuti liječenje Spiolto Respimatom mora se uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja Spiolto Respimatom za majku.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o plodnosti za tiotropij i olodaterol ili kombinaciju obje komponente. Neklinička ispitivanja provedena sa pojedinim komponentama tiotropija ili olodaterola nisu pokazala niti jednu naznaku štetnog učinka na plodnost (vidjeti 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, bolesnike je potrebno savjetovati da su prijavljeni omaglica i zamućeni vid uz primjenu Spiolto Respimata. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilom ili rada sa strojevima. Ako bolesnici osjete takve simptome, moraju izbjegavati potencijalno opasne aktivnosti kao što su upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Pregled profila sigurnosti

Mnoge od navedenih nuspojava mogu se pripisati antikolinergičkim svojstvima tiotropijevog bromida ili β_2 -adrenergičkim svojstvima olodaterola, koji su sastojci Spiolto Respimata.

b. Tablični pregled nuspojava

Učestalost niže navedenih nuspojava temelji se na gruboj procjeni stopa incidencije nuspojava (tj. događaja koji se pripisuju Spiolto Respimatu) zabilježenih u grupi bolesnika na dozi od 5 mikrograma tiotropija/5 mikrograma olodaterola (5646 bolesnika), dobivenih iz 8 aktivnih ili placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja na paralelnim skupinama bolesnika s KOPB-om s razdobljima liječenja između 4 i 52 tjedna.

Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima sa Spiolto Respimatom prikazane su u nastavku prema organskim sustavima, što također uključuje sve nuspojave koje su prethodno prijavljene uz jednu od pojedinih komponenti.

Učestalost je definirana uz uporabu sljedećih kategorija:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Dehidracija	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	manje često
	Nesanica	rijetko

	Glavobolja	manje često
Poremećaji oka	Zamućeni vid	rijetko
	Glaukom	nepoznato
	Povišeni intraokularni tlak	nepoznato
Srčani poremećaji	Fibrilacija atriya	rijetko
	Tahikardija	manje često
	Palpitacije	rijetko
	Supraventrikularna tahikardija	rijetko
Poremećaji krvožilnog sustava	Hipertenzija	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Kašalj	manje često
	Disfonija	manje često
	Laringitis	rijetko
	Faringitis	rijetko
	Epistaksa	rijetko
	Bronhospazam	rijetko
	Sinusitis	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Suhoća usta	manje često
	Konstipacija	rijetko
	Orofaringealna kandidijaza	rijetko
	Gingivitis	rijetko
	Mučnina	rijetko
	Opstrukcija crijeva Paralitički ileus	nepoznato
	Disfagija	nepoznato
	Gastroezofagealna refluksna bolest	nepoznato
	Glositis	nepoznato
	Stomatitis	rijetko
	Zubni karijes	nepoznato
	Poremećaji kože i potkožnog tkiva, poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost
Angioedem		rijetko
Urtikarija		rijetko
Pruritus		rijetko
Anafilaktička reakcija		nepoznato
Osip		rijetko

	Infekcija kože i ulkus kože	nepoznato
	Suhoća kože	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	rijetko
	Bolovi u leđima ¹	rijetko
	Otečenost zglobova	rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Retencija urina	rijetko
	Infekcija mokraćnog sustava	rijetko
	Disurija	rijetko

1 nuspojave prijavljene uz Spiolto Respimat, ali ne uz pojedine komponente

c. Opis odabranih nuspojava

Spiolto Respimat kombinira antikolinergička i β_2 -adrenergička svojstva zbog svojih komponenta, tiotropija i olodaterola.

Profil antikolinergičkih nuspojava

U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima sa Spiolto Respimatom u trajanju od 52 tjedna, najčešće primijećena antikolinergička nuspojava bila je suhoća usta koja se pojavila u oko 1,3 % bolesnika liječenih Spiolto Respimatom, te 1,7 % u skupini na 5 mikrograma tiotropija i 1 % u skupini na 5 mikrograma olodaterola. Suhoća usta dovela je do prekida u 2 od 4968 bolesnika (0,4 %) liječenih Spiolto Respimatom.

Ozbiljne nuspojave u vezi s antikolinergičkim učincima su glaukom, konstipacija, opstrukcija crijeva uključujući paralitički ileus, kao i retencija urina.

Profil β -adrenergičkih nuspojava

Olodaterol, jedna od komponenti Spiolto Respimata, je član terapijske skupine β_2 -adrenergičkih agonista dugog djelovanja. Stoga je potrebno uzeti u obzir pojavnost drugih štetnih učinaka povezanih sa skupinom β -adrenergičkih agonista koji prethodno nisu navedeni, kao što su aritmija, ishemijska miokarda, angina pektoris, hipotenzija, tremor, nervoza, grčevi mišića, umor, slabost, hipokalemija, hiperglikemija i metabolička acidoza.

d. Druge posebne skupine bolesnika

Postoji mogućnost povećanja antikolinergičkih učinaka sa starenjem.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Dostupni podaci o predoziranju Spiolto Respimatom su ograničeni. Spiolto Respimat je ispitivan u dozi do 5 mikrograma / 10 mikrograma (tiotropij/olodaterol) u bolesnika s KOPB-om i do 10 mikrograma / 40 mikrograma (tiotropij/olodaterol) u zdravih dobrovoljaca; nisu primijećeni klinički značajni učinci. Predoziranje može dovesti do pretjeranih antimuskarinskih učinaka tiotropija i/ili pretjeranih učinaka β_2 -agonista olodaterola.

Simptomi

Predoziranje antikolinergičkim tiotropijem

Visoke doze tiotropija mogu izazvati pojavu antikolinergičkih znakova i simptoma.

Međutim, nakon jednokratne inhalacijske doze do 340 mikrograma tiotropijevog bromida u zdravih dobrovoljaca nisu zabilježene sistemske antikolinergičke nuspojave. Nadalje, nakon 14-dnevnog doziranja do 40 mikrograma tiotropija u obliku otopine inhalata, u zdravih dobrovoljaca nisu primijećeni relevantni štetni događaji, osim suhoće usta/grla i suhoće nosne sluznice, s iznimkom izraženog smanjenja protoka sline od 7. dana nadalje.

Predoziranje β_2 -agonistom olodaterolom

Smatra se da predoziranje olodaterolom dovodi do pretjeranih učinaka koji su tipični za beta₂-adrenergičke agoniste, npr. ishemije miokarda, hipertenzije ili hipotenzije, tahikardije, aritmija, palpitacija, omaglice, nervoze, nesаницe, tjeskobe, glavobolje, tremora, suhoće usta, grčeva mišića, mučnine, umora, malaksalosti, hipokalijemije, hiperglikemije i metaboličke acidoze.

Liječenje predoziranja

Liječenje Spiolto Respimatom se mora prekinuti. Indicirano je suportivno i simptomatsko liječenje. Teške slučajeve je potrebno hospitalizirati. Može se razmotriti primjena kardioselektivnih beta-blokatora, ali samo uz krajnji oprez, jer primjena beta-adrenergičkih blokatora može izazvati bronhospazam.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, adrenergici u kombinaciji s antikolinergicima
ATK oznaka: R03AL06

Mehanizam djelovanja

Spiolto Respimat

Spiolto Respimat je otopina inhalata s fiksnom kombinacijom koja sadrži antagonist muskarinskih receptora dugog djelovanja, tiotropij, i beta₂-adrenergički antagonist dugog djelovanja, olodaterol (LAMA/LABA), koja se oslobađa putem nježne izmaglice Spiolto Respimat inhalatora.

Dvije djelatne tvari pružaju dodatnu bronhodilaciju zahvaljujući svom različitom načinu djelovanja. S obzirom da su muskarinski receptori zastupljeniji u središnjim dišnim putevima, dok su β_2 adrenergički receptori zastupljeniji u perifernim dišnim putevima, kombinacija tiotropija i olodaterola pruža optimalnu bronhodilataciju u svim područjima pluća.

Tiotropij

Tiotropijev bromid je specifičan antagonist muskarinskih receptora dugog djelovanja. Ima sličan afinitet prema različitim podtipovima muskarinskih receptora, M₁ do M₅. U dišnom sustavu se tiotropijev bromid kompetitivno i reverzibilno veže na M₃ receptore u glatkim mišićima bronha antagonizirajući kolinergičke (bronhokonstriksijske) učinke acetilkolina, što dovodi do opuštanja glatkih mišića bronha. Učinak mu je ovisan o dozi i traje dulje od 24 sata. Kao N-kvarterni antikolinergik, tiotropijev bromid je topički (bronho-) selektivan kada se inhalacijski primjenjuje te ima zadovoljavajuću terapijski raspon prije no što se mogu pojaviti sistemski antikolinergički učinci.

Olodaterol

Olodaterol ima visok afinitet i visok stupanj selektivnosti za beta₂-adrenergičke receptore u ljudi. *In vitro* ispitivanja su pokazala da olodaterol ima 241 puta bolje agonističko djelovanje na beta₂-adrenergičke receptore u usporedbi s beta₁-adrenergičkim receptorima i 2 299 puta bolje agonističko djelovanje u usporedbi s beta₃-adrenergičkim receptorima.

Tvar farmakološki djeluje putem vezanja i aktivacije beta₂-adrenergičkih receptora nakon topikalne inhalacijske primjene.

Aktivacija ovih receptora u dišnim putevima rezultira stimulacijom intracelularne adenil ciklaze, enzima koji posreduje sintezu cikličkog-3', 5'adenozin monofosfata (cAMP). Povišena razina cAMP inducira bronhodilataciju opuštanjem stanica glatkih mišića dišnih puteva.

Olodaterol ima neklinički profil selektivnog agonista beta₂-adrenergičkih receptora dugog djelovanja (LABA) s brzim nastupom djelovanja i trajanjem od najmanje 24 sata.

Beta-adrenergički receptori su podijeljeni u tri podtipa; beta₁-adrenergički receptori najzastupljeniji su u srčanom mišiću, beta₂-adrenergički receptori na stanicama glatkih mišića dišnih puteva i beta₃-adrenergički receptori u masnom tkivu. Beta₂-agonisti izazivaju bronhodilataciju. Iako su beta₂-adrenergički receptori najzastupljeniji na stanicama glatkih mišića dišnih puteva, također su prisutni na površini niza drugih stanica, uključujući epitelne i endotelne stanice pluća i srca. Točna funkcija beta₂-receptora u srcu nije poznata, no njihova prisutnost povećava mogućnost djelovanja čak i visokoselektivnih beta₂-adrenergičkih agonista na srce.

Učinci na srčanu elektrofiziologiju

Tiotropij

U posvećenom ispitivanju QT-a, koje je uključivalo 53 zdrava dobrovoljca, tiotropij prašak inhalata u dozi od 18 mikrograma i 54 mikrograma (tj. tri puta viša doza od terapijske) tijekom 12 dana nije značajno produljio QT intervale u EKG-u.

Olodaterol

Učinak olodaterola na QT/QTc interval u EKG-u ispitivan je na 24 zdrava dobrovoljca muškog i ženskog spola u dvostruko-slijepom, randomiziranom, placebom i aktivno (moksifloksacin) kontroliranom ispitivanju. Olodaterol je, pri jednokratnim dozama od 10, 20, 30 i 50 mikrograma, pokazao da su se, u usporedbi s placebom, prosječne razlike od početne vrijednosti QT intervala, tijekom 20 minuta do 2 sata nakon doziranja, povisivale ovisno o dozi, od 1,6 (10 mikrograma olodaterola) do 6,5 ms (50 mikrograma olodaterola), s gornjom granicom od dvostranih intervala pouzdanosti 90% koji su bili manji od 10 ms pri svim razinama doza za individualno korigirani QT (QTcI).

Učinak 5 mikrograma i 10 mikrograma olodaterola na srčanu frekvenciju i ritam ocjenjivan je pomoću stalnog 24-satnog bilježenja EKG-a (*Holter monitoring*) u podskupini od 772 bolesnika u placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 u trajanju 48 tjedana. Nisu primijećeni trendovi ili obrasci povezani s dozom ili vremenom za magnitude prosječnih promjena u srčanoj frekvenciji ili ekstrasistolama. Promjene u odnosu na početnu vrijednost do kraja liječenja u ekstrasistolama nisu ukazivale na značajne razlike između olodaterola 5 mikrograma, 10 mikrograma i placeba.

Spiolto Respimat

Dva randomizirana, dvostruko-slijepa ispitivanja u trajanju od 52 tjedna uz primjenu Spiolto Respimata uključivala su 5 162 bolesnika s KOPB-om. U združenoj analizi broj subjekata s promjenama koje su korigirane u odnosu na početnu vrijednost u QTcF (korekcija po Fridericiju) intervalu od > 30 msec za 40 minuta nakon doziranja 85., 169. i 365. dan, varirajući od 3,1%; 4,7% i 3,6% za skupinu na Spiolto Respimatu u usporedbi s 4,1%; 4,4% i 3,6% za olodaterol 5 mikrograma te za skupinu na tiotropiju 5 mikrograma 3,4%, 2,3% i 4,6%.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički razvojni program faze III za Spiolto Respimat uključivao je tri randomizirana, dvostruko-slijepa ispitivanja:

- (i) dva ponovljena ispitivanja na paralelnim skupinama u trajanju od 52 tjedna koja su uspoređivala Spiolto Respimat s tiotropijem 5 mikrograma i olodaterolom 5 mikrograma (1 029 subjekata je primalo Spiolto Respimat) [Ispitivanja 1 i 2]

- (ii) jedno ukriženo ispitivanje u trajanju od 6 tjedana koje je uspoređivalo Spiolto Respimat s tiotropijem 5 mikrograma i olodaterolom 5 mikrograma te placebom (139 subjekata je primalo Spiolto Respimat) [Ispitivanje 3]

U spomenutim ispitivanjima, komparatorski lijekovi, tiotropij 5 mikrograma, olodaterol 5 mikrograma i placebo primjenjivani su putem Respimat inhalatora.

Karakteristike bolesnika

Većina od 5 162 bolesnika uključenih u globalna ispitivanja u trajanju od 52 tjedna [Ispitivanja 1 i 2] bili su muškarci (73 %), bijelci (71 %) ili azijske rase (25 %), u prosječnoj dobi od 64 godine. Prosječni post-bronhodilatacijski FEV₁ bio je 1,37 L (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). Prosječni odgovor na β₂-agonist bio je 16,6 % od početne vrijednosti (0,171 L). Plućni lijekovi dozvoljeni za istodobno liječenje obuhvaćali su inhalacijske steroide [47 %] i ksantine [10 %].

Ispitivanje u trajanju od 6 tjedana [Ispitivanje 3] provedeno je u Europi i Sjevernoj Americi. Većina od 219 uključenih bolesnika bili su muškarci (59 %) i bijelci (99 %), u prosječnoj dobi od 61,1 godine. Prosječni post-bronhodilatacijski FEV₁ bio je 1,55 L (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). Prosječni odgovor na β₂-agonist bio je 15,9 % od početne vrijednosti (0,193 L). Plućni lijekovi dozvoljeni za istodobno liječenje obuhvaćali su inhalacijske steroide [41 %] i ksantine [4 %].

Učinci na funkciju pluća

U ispitivanju trajanja 52 tjedna Spiolto Respimat primjenjivan jedanput dnevno, u jutarnjim satima, omogućio je jasno poboljšanje funkcije pluća u roku 5 minuta nakon prve doze u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma (prosječno povećanje FEV₁ od 0,137 L za Spiolto Respimat vs. 0,058 L za tiotropij 5 mikrograma [$p < 0,0001$] i 0,125 L za olodaterol 5 mikrograma [$p = 0,16$]).

U oba ispitivanja, značajna poboljšanja su primijećena u FEV₁ AUC_{0-3h} odgovoru i FEV₁ odgovoru pri najnižoj koncentraciji lijeka tijekom dozirnog intervala nakon 24 tjedna (primarni ishodi mjerenja plućne funkcije) za Spiolto Respimat u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma i olodaterolom 5 mikrograma (Tablica 1).

Tablica 1 Razlika u FEV₁ AUC_{0-3h} i FEV₁ odgovoru pri najnižoj koncentraciji lijeka tijekom dozirnog intervala za Spiolto Respimat u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma, olodaterolom 5 mikrograma nakon 24 tjedna (Ispitivanja 1 i 2)

	FEV ₁ AUC _{0-3h} odgovor				FEV ₁ odgovor pri najnižoj koncentraciji lijeka tijekom dozirnog intervala			
	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2		Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	n	Prosjeak	n	Prosjeak	n	Prosjeak	n	Prosjeak
Spiolto Respimat versus	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotropij 5 mikrograma	526	0,117 L	500	0,103 L	520	0,071 L	498	0,050 L
Olodaterol 5 mikrograma	525	0,123 L	507	0,132 L	519	0,082 L	503	0,088 L

početna vrijednost prije liječenja FEV₁: Ispitivanje 1 = 1,16 L; Ispitivanje 2 = 1,15 L

$p \leq 0,0001$ za sve usporedbe

n = broj bolesnika

Bolesnici s višim stupnjem reverzibiliteta na početku su općenito pokazali bolji bronhodilatacijski odgovor na Spiolto Respimat nego bolesnici s nižim stupnjem reverzibiliteta na početku.

Povećani bronhodilatacijski učinci Spiolto Respimata u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma i olodaterolom 5 mikrograma održani su tijekom razdoblja liječenja od 52 tjedna. Spiolto Respimat je također poboljšao jutarnji i večernji PEFR (stopa vršnog ekspiratornog protoka) u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma i olodaterolom 5 mikrograma mjereno prema dnevnim zabilježkama bolesnika.

U ispitivanju trajanja 6 tjedana Spiolto Respimat je pokazao značajno veći FEV₁ odgovor u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma, olodaterolom 5 mikrograma i placebo (p < 0,0001) tijekom punog intervala doziranja od 24 sata (Tablica 2).

Tablica 2 Prosječna razlika u FEV₁ (L) tijekom 3 sata, 12 sati i 24 sata, te razlika u FEV₁ (L) pri najnižoj koncentraciji lijeka tijekom dozirnog intervala za Spiolto Respimat u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma, olodaterolom 5 mikrograma i placebo nakon 6 tjedana (Ispitivanje 3)

	n	Prosjek 3 sata	n	Prosjek 12 sati	Prosjek 24 sata ¹	Na kraju dozirnog intervala
Spiolto Respimat versus	138		138			
Tiotropij 5 mikrograma	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Olodaterol 5 mikrograma	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Placebo	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

početna vrijednost prije liječenja FEV₁ = 1,30 L

¹ primarna mjera ishoda

p < 0,0001 za sve usporedbe

n = broj bolesnika

Dispneja

Nakon 24 tjedna (Ispitivanja 1 i 2), prosječni TDI (od engl. *Transitional Dyspnoea Index*) fokalni rezultat bio je 1,98 jedinica za Spiolto Respimat, sa značajnim poboljšanjem u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma (prosječna razlika 0,36, p = 0,008) i olodaterolom 5 mikrograma (prosječna razlika 0,42 (p = 0,002).

Više bolesnika liječenih Spiolto Respimatom imalo je klinički značajno poboljšanje TDI fokalnog rezultata (MCID (od engl. *Minimum Clinically Important Difference*), definiran kao vrijednost od najmanje 1 jedinice) u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma (54,9 % vs. 50,6 %, p = 0,0546) i olodaterolom 5 mikrograma (54,9 % vs. 48,2 %, p = 0,0026).

Primjena lijekova za hitno olakšavanje simptoma („rescue medication“)

Bolesnici liječeni Spiolto Respimatom primjenjivali su manje salbutamola danju i noću za hitno olakšavanje simptoma u usporedbi s bolesnicima liječnim tiotropijem 5 mikrograma i olodaterolom 5 mikrograma (prosječna primjena salbutamola danju za hitno olakšavanje simptoma: 0,76 slučaja / dan za Spiolto Respimat u usporedbi s 0,97 slučaja / dan za tiotropij 5 mikrograma i 0,87 slučaja / dan za olodaterol 5 mikrograma, p < 0,0001; prosječna primjena salbutamola noću za hitno olakšavanje simptoma: 1,24 slučaja / dan za Spiolto Respimat u usporedbi s 1,69 slučaja / dan za tiotropij 5 mikrograma i 1,52 slučaja / dan za olodaterol 5 mikrograma, p < 0,0001), Ispitivanja 1 i 2),

Globalna ocjena bolesnika (od engl. *Patient Global Rating*)

Bolesnici liječeni Spiolto Respimatom izrazili su veće poboljšanje svog respiratornog statusa u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma i olodaterolom 5 mikrograma, mjereno prema ljestvici Globalne ocjene bolesnika (PGR) (Ispitivanja 1 i 2).

Egzacerbacije

Tiotropij 5 mikrograma je prethodno pokazao statistički značajno smanjenje rizika od egzacerbacija KOPB-a u usporedbi s placebom. Egzacerbacije KOPB-a bile su uključene kao dodatni ishod mjerenja u glavnim ispitivanjima u trajanju od 52 tjedna (Ispitivanja 1 i 2). U kombiniranom skupu podataka, omjer bolesnika koji su imali najmanje jednu umjerenu/tešku egzacerbaciju KOPB-a bio je 27,7 % za Spiolto Respimat i 28,8 % za tiotropij 5 mikrograma ($p = 0,39$). Ova ispitivanja nisu bila posebno dizajnirana za ocjenu učinka liječenja na egzacerbacije KOPB-a.

U jednogodišnjem randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom paralelnom kliničkom ispitivanju (Ispitivanje 9), Spiolto Respimat je uspoređen s tiotropijem 5 mikrograma kod egzacerbacija KOPB-a. Svi respiratorni lijekovi osim antikolinergika, beta-agonista dugog djelovanja kao i njihovih kombinacija bili su dopušteni kao istodobno liječenje, napr. brzo djelujući beta-agonisti, inhalacijsku kortikosteroidi i ksantini. Primarni cilj ishoda je bio godišnja stopa umjerenih do teških egzacerbacija KOPB-a (3939 bolesnika je primalo Spiolto Respimat, a 3941 bolesnik je primao tiotropij 5 mikrograma).

Većina bolesnika su bili muškarci (71,4%) i bijelci (79,3%). Srednja dob je iznosila 66,4 godine, srednja vrijednost nakon primjene bronhodilatatora FEV1 bila je 1,187 L (SD 0,381), dok je 29,4% bolesnika imalo je anamnezu klinički značajnu kardiovaskularnu bolest.

Umjerene do teške egzacerbacije KOPB-a definirane su kao "kompleks nižih respiratornih događaja / simptoma (povećanje ili novo pojavljivanje) povezanih s ishodišnim KOPB-om, u trajanju od tri dana ili više, a koji zahtijevaju propisivanje antibiotika i / ili sistemskih steroida i / ili hospitalizaciju".

Liječenje Spiolto Respimatom rezultiralo je smanjenjem godišnje stope umjerenih do teških egzacerbacija KOPB-a za 7%, u usporedbi sa tiotropijem 5 mikrograma (omjer izgleda (RR) 0,93, 99% interval pouzdanosti (CI), 0,85-1,02, $p = 0,0498$). Istraživanje nije dostiglo $p < 0,01$, unaprijed određenu razinu značajnosti studije od $p < 0,01$.

Kvaliteta života povezana s zdravljem

Primjena Spiolto Respimata je dovela do poboljšanja kvalitete života povezane sa zdravljem, što je utvrđeno smanjenjem ukupnog rezultata u upitniku *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Nakon 24 tjedna, došlo je do statistički značajnog poboljšanja prosječnog ukupnog zbroja SGRQ upitnika za Spiolto Respimat u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma i olodaterolom 5 mikrograma (Tablica 3); poboljšanja su bila uočena u svim domenama SGRQ. Više bolesnika liječenih Spiolto Respimatom imalo je klinički značajno poboljšanje prema ukupnom zbroju SGRQ (MCID, definirana kao smanjenje od najmanje 4 jedinice od početne vrijednosti) u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma (57,5 % vs. 48,7 %, $p = 0,0001$) i olodaterolom 5 mikrograma (57,5 % vs. 44,8 %, $p < 0,0001$).

Tablica 3: ukupni zbroj SGRQ nakon 24 tjedna liječenja (Ispitivanja 1 i 2)

		n	Prosjek liječenja (promjena od početne vrijednosti)	Razlika prema Spiolto Respimatu Prosjek (p- vrijednost)
Ukupni zbroj	Početak		43,5	
	Spiolto Respimat	979	36,7 (-6,8)	
	Tiotropij 5 mikrograma	954	37,9 (-5,6)	-1,23 ($p = 0,025$)
	Olodaterol 5 mikrograma	954	38,4 (-5,1)	-1,69 ($p = 0,002$)

n = broj bolesnika

U dvama dodatnim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju 12 tjedana, ukupni SGRQ zbroj nakon 12 tjedana je također bio uključen kao primaran cilj te mjera kvalitete života povezane s zdravljem.

U ovim 12-tjednim ispitivanjima, Spiolto Respimat je pokazao poboljšanje u usporedbi s placebo nakon 12 tjedana za prosječan ukupni SGRQ zbroj (primarni cilj) od -4,9 (95 % CI: -6,9; -2,9; $p < 0,0001$) i -4,6 (95 % CI: -6,5; -2,6; $p < 0,0001$). U združenoj suportivnoj analizi ovih 12-tjednih ispitivanja, omjer bolesnika s klinički značajnim smanjenjem ukupnog SGRQ zbroja (definiranog kao smanjenje od najmanje 4 jedinice u odnosu na početnu vrijednost) nakon 12 tjedana je bio veći za Spiolto Respimat (52 % [206/393]) u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma (41 % [159/384]; omjer izgleda: 1,56 (95 % CI: 1,17; 2,07), $p = 0,0022$) i placebo (32 % [118/370]; omjer izgleda: 2,35 (95 % CI: 1,75; 3,16), $p < 0,0001$).

Inspiratorni kapacitet, neugoda pri disanju i izdržljivost prilikom vježbanja

Učinak Spiolto Respimata na inspiratorni kapacitet, osjećaj neugode pri disanju i izdržljivost prilikom vježbanja koja je ograničena simptomima ispitivan je u trima randomiziranim, dvostruko-slijepim ispitivanjima na bolesnicima s KOPB-om:

- (i) dva ponavljana, ukrižena ispitivanja u trajanju od 6 tjedana koja su uspoređivala Spiolto Respimat s tiotropijem 5 mikrograma, olodaterolom 5 mikrograma i placebo tijekom stalne aktivne vožnje bicikla (450 subjekata je uzimalo Spiolto Respimat) [Ispitivanja 4 i 5]
- (ii) jedno ispitivanje na paralelnim skupinama u trajanju od 12 tjedana koje je uspoređivalo Spiolto Respimat s placebo tijekom stalne aktivne vožnje bicikla (139 subjekata je uzimalo Spiolto Respimat) i stalnog brzog hodanja (podskupina bolesnika) [Ispitivanje 6]

Spiolto Respimat je značajno poboljšao inspiratorni kapacitet pri odmoru dva sata nakon doziranja u usporedbi s tiotropijem 5 mikrograma (0,114 L, $p < 0,0001$, Ispitivanje 4; 0,088 L, $p = 0,0005$, Ispitivanje 5), olodaterolom 5 mikrograma (0,119 L, $p < 0,0001$, Ispitivanje 4; 0,080 L, $p = 0,0015$, Ispitivanje 5) i placebo (0,244 L, $p < 0,0001$, Ispitivanje 4; 0,265 L, $p < 0,0001$, Ispitivanje 5) nakon 6 tjedana.

U ispitivanjima 4 i 5, Spiolto Respimat je značajno poboljšao vrijeme izdržljivosti tijekom kontinuirane aktivne vožnje bicikla u usporedbi s placebo nakon 6 tjedana (Ispitivanje 4: geometrijski prosjek vremena izdržljivosti iznosi 454 sekunde za Spiolto Respimat u usporedbi s 375 sekundi za placebo (poboljšanje od 20,9 %, $p < 0,0001$); Ispitivanje 5: geometrijska sredina vremena izdržljivosti od 466 sekundi za Spiolto Respimat u usporedbi s 411 sekundi za placebo (poboljšanje od 13,4 %, $p < 0,0001$).

U ispitivanju 6, Spiolto Respimat je značajno poboljšao vrijeme izdržljivosti tijekom kontinuirane aktivne vožnje bicikla u usporedbi s placebo nakon 12 tjedana (geometrijsko vrijeme izdržljivosti od 528 sekundi za Spiolto Respimat u usporedbi s 464 sekunde za placebo (poboljšanje od 13,8 %, $p = 0,021$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Spiolto Respimat u svim podskupinama pedijatrijske populacije za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (KOPB) sukladno odluci o izuzećima iz skupine (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

a. Opći uvod

Kada su tiotropij i olodaterol primjenjivani u kombinaciji putem inhalacije, farmakokinetički parametri za svaku komponentu su bili slični onima primijećenim uz monoterapije svakom od djelatnih tvari.

Tiotropij i olodaterol pokazuju linearnu farmakokinetiku u terapijskom rasponu. Uz primjenu inhalacijom jedanput dnevno, stanje dinamičke ravnoteže tiotropija se postiže do 7. dana. Stanje dinamičke ravnoteže olodaterola se postiže nakon inhalacije jednom dnevno tijekom 8 dana, akumulacija je do 1,8 puta veća u usporedbi s jednokratnom dozom.

b. Opća svojstva djelatne tvari nakon primjene lijeka

Apsorpcija

Tiotropij: Podaci o urinarnoj ekskreciji ukazuju da u mladih zdravih dobrovoljaca oko 33% inhalirane doze putem RESPIMAT inhalatora dolazi u sistemsku cirkulaciju. Apsolutna bioraspoloživost oralnih otopina je 2 - 3%. Vršne koncentracije tiotropija u plazmi primijećene su 5 - 7 minuta nakon inhalacije putem RESPIMATA.

Olodaterol: U zdravih dobrovoljaca apsolutna bioraspoloživost olodaterola nakon inhalacije je procijenjena na oko 30 %, dok je apsolutna bioraspoloživost bila ispod 1 % kada je primjenjivana u obliku oralne otopine. Vršne koncentracije olodaterola u plazmi se općenito postižu u roku 10 do 20 minuta nakon inhalacije lijeka putem RESPIMATA.

Distribucija

Tiotropij se veže za proteine plazme u 72%, a volumen distribucije iznosi 32 l/kg. Ispitivanja na štakorima pokazuju da tiotropij u značajnoj mjeri ne prolazi kroz krvno moždanu barijeru.

Olodaterol se veže na proteine plazme u oko 60%, a volumen distribucije iznosi 1110 L. Olodaterol je supstrat za P-gp, OAT1, OAT3 i OCT1 prijenosnike. Olodaterol nije supstrat za sljedeće prijenosnike: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 i OCT3.

Biotransformacija

Tiotropij: Stupanj biotransformacije je malen. To potvrđuje nalaz da se 74 % intravenski primijenjene doze izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Ester tiotropija neenzimski se cijepa u alkoholni (N-metilskopin) i kiselinski dio (ditienilglikolna kiselina) koji se ne vežu na muskarinske receptore. *In vitro* testovi na jetrenim mikrosomima i hepatocitima u ljudi pokazuju da se jedan dio lijeka (< 20% intravenski primijenjene doze) metabolizira oksidacijom ovisnom o citokromu P450 (CYP) 2D6 i 3A4 i kasnije glutationskom konjugacijom nastaje niz metabolita II. faze.

Olodaterol se u značajnoj mjeri metabolizira direktnom glukuronidacijom i O-demetilacijom u metoksi dijelu iza čega slijedi konjugacija. Od šest prepoznatih metabolita, samo se produkt nekonjugirane demetilacije veže za β_2 -receptore; međutim, taj metabolit se ne može otkriti u plazmi nakon kronične inhalacije preporučene terapijske doze ili doza koje su do 4 puta više. Citokromski P450 izozimi CYP2C9 i CYP2C8 su, uz zanemarivi udjel CYP3A4, uključeni u O-demetilaciju olodaterola, dok su izoformi uridin difosfat glikozil transferaze, UGT2B7, UGT1A1, 1A7 i 1A9, pokazani kao uključeni u stvaranje glukuronida olodaterola.

Eliminacija

Tiotropij: Ukupni klirens u zdravih dobrovoljaca je 880 ml/min. Nakon intravenske primjene tiotropij se uglavnom izlučuje nepromijenjen u mokraći (74 %). Nakon inhalacije od strane bolesnika s KOPB-om do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, mokraćom se izlučuje 18,6 % doze, a ostatak koji je uglavnom u obliku neapsorbiranog lijeka u crijevima iz tijela se izlučuje fecesom. Renalni klirens tiotropija nadilazi stopu glomerularne filtracije, ukazujući na aktivnu sekreciju u mokraću. Efektivno poluvrijeme tiotropija nakon inhalacije varira između 27-45 h u bolesnika s KOPB-om.

Olodaterol: Ukupni klirens olodaterola u zdravih dobrovoljaca iznosi 872 mL/min, a renalni klirens 173 mL/min. Nakon intravenske primjene olodaterola označenog s [¹⁴C], 38% radioaktivne doze se pojavilo u urinu, a 53% u fecesu. Količina nepromijenjene tvari olodaterola pojavljenog u urinu nakon intravenske primjene iznosila je 19%. Nakon oralne primjene, samo 9 % radioaktivne tvari (0,7 %

nepromijenjenog olodaterola) se pojavilo u urinu, dok se veći dio pojavio u fecesu (84 %). Više od 90 % doze izlučeno je u roku 6 dana nakon intravenske primjene te 5 dana nakon oralne primjene. Nakon inhalacije, izlučivanje olodaterola u nepromijenjenom obliku u urinu unutar intervala doziranja u zdravih dobrovoljaca pri stanju dinamičke ravnoteže iznosilo je 5 - 7% doze. Koncentracije olodaterola u plazmi nakon inhalacije padale su na multifazni način s terminalnim poluvijekom od oko 45 sati.

c. Karakteristike bolesnika

Tiotropij: Kao kod svih lijekova koji se uglavnom izlučuju putem bubrega, bubrežni klirens tiotropija opada sa povećanjem starosne dobi, od 347 ml/min u bolesnika s KOPB-om mlađih od 65 godina do 275 ml/min u bolesnika s KOPB-om u dobi od 65 godina i starijih. Ovo nije rezultiralo odgovarajućim povećanjem vrijednosti AUC_{0-6ss} ili $C_{max,ss}$.

Olodaterol: Farmakokinetička metaanaliza koja koristi podatke iz dvaju kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su uključivala 405 bolesnika s KOPB-om i 296 bolesnika s astmom je pokazala da prilagodba doze nije potrebna zbog učinaka dobi, spola i težine na sistemsku izloženost olodaterolu.

Rasa

Olodaterol: Usporedba farmakokinetičkih podataka unutar i među ispitivanjima s olodaterolom je otkrila trend k većoj sistemskoj izloženosti u Japanaca i drugih pripadnika azijske rase nego u bijelaca. Nisu pronađena pitanja sigurnosti u kliničkim ispitivanjima s olodaterolom u bijelaca i azijske rase u trajanju do jedne godine s olodaterol Respimatom pri dozama dvostruko višim od preporučene terapijske doze.

Insuficijencija bubrega

Tiotropij: Nakon primjena tiotropija jednom dnevno inhalacijskim putem do postizanja stanja dinamičke ravnoteže u bolesnika s KOPB-om, pri blagom oštećenju bubrežne funkcije (CL_{CR} 50 - 80 ml/min) došlo je do neznatno višeg $AUC_{0-6,ss}$ (između 1,8 - 30% viši) i sličnih $C_{max,ss}$ vrijednosti u usporedbi s bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom ($CL_{CR} > 80$ ml/min.). U bolesnika koji imaju umjereno do teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 50 ml/min), koncentracije tiotropija u plazmi nakon intravenske primjene rezultirale su dvostruko višom ukupnom izloženošću (82 %-tno povećanje u AUC_{0-4h} i 52 % viši C_{max}), u usporedbi s bolesnicima s urednom funkcijom bubrega, što je potvrđeno zapažanjima nakon inhalacije suhog praška.

Olodaterol: Nije primijećeno kliničko značajno povećanje sistemske izloženosti u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Insuficijencija jetre

Tiotropij: Ne očekuje se da će insuficijencija jetre imati značajniji utjecaj na farmakokinetiku tiotropija. Tiotropij se većinom eliminira putem bubrega (74 % u zdravih mladih dobrovoljaca) i jednostavnim neenzimskim cijepanjem estera u farmakološki neaktivne produkte.

Olodaterol: Nisu dokazane razlike u eliminaciji olodaterola, niti se vezanje na proteine razlikovalo među ispitanicima s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre i njihovih zdravih kontrolnih ispitanika. Nije provedeno ispitivanje osoba s teškim oštećenjem jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tiotropij + olodaterol

Učinci u nekliničkim ispitivanjima s kombinacijom tiotropij/olodaterol primijećeni su samo pri izloženosti koja se smatra dostatno prekomjernom u odnosu na vršnu izloženost u ljudi ukazujući na mali značaj u kliničkoj primjeni.

Tiotropij

Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenog potencijala nisu otkrila poseban rizik za ljude. Štetni učinci na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj mogli su biti pokazani samo pri dozama toksičnim za ženku. Tiotropijev bromid nije pokazao teratogeno djelovanje u štakora i kunića. Respiratorne (iritacija) i urogenitalne (prostatitis) promjene te reproduktivna toksičnost zabilježeni su pri lokalnoj ili sistemskoj izloženosti koja je bila više nego peterostruko veća od terapijske.

Olodaterol

Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenog potencijala nisu otkrila poseban rizik za ljude. Primijećena je povećana incidencija leiomioma mezovarija u štakora te leiomioma uterusa i leiomiosarkoma u miševa. Ovo se smatra učinkom skupine koji je primijećen u glodavaca nakon dugotrajne izloženosti visokim dozama β_2 -agonista. Do sada, β_2 -agonisti nisu povezivani s rakom u ljudi.

U štakora se nisu pojavili teratogeni učinci nakon inhalacije pri dozama od 1 054 mikrograma/kg/dan (> 2600 puta više od izloženosti u ljudi ($AUC_{(0-24h)}$) pri dozi od 5 μ g). U gravidnih novozelandskih bijelih (NZW) kunića, inhalacijska doza od 2 489 mikrograma/kg/dan (oko 7 130 puta više od izloženosti u ljudi pri 5 mikrograma na osnovi $AUC_{(0-24h)}$) olodaterola pokazala je fetalnu toksičnost koja je karakterističan ishod beta-adrenoceptorske stimulacije; ovo je uključivalo fragmentarne (od engl. *patchy*) osifikacije, kratke savinute kosti, djelomično otvoreno oko, rascjep nepca, kardiovaskularne nepravilnosti. Nije došlo do značajnih učinaka pri inhalacijskoj dozi od 974 mikrograma/kg/dan (oko 1 353 puta više od doze 5 mikrograma na osnovi $AUC_{(0-24h)}$).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

benzalkonijev klorid
dinatrijev edetat
voda, pročišćena
1M kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.
Rok valjanosti uložka u primjeni: 3 mjeseca

Rok valjanosti inhalatora u primjeni: 1 godina

Preporučena primjena: 6 uložaka po inhalatoru

Napomena: Funkcioniranje RESPIMAT inhalatora za višekratnu primjenu je dokazano ispitivanjima kod 540 pokretanja (što odgovara količini od 9 uložaka).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrsta i materijal spremnika koji je u dodiru s lijekom:

Otopina napunjena u polietilenski/polipropilenski uložak, s polipropilenskim zatvaračem s integriranim silikonski zapečaćenim obručem. Uložak je spremljen u aluminijski cilindar.

Svaki uložak sadržava 4 ml otopine inhalata.

Veličine pakiranja i priložena oprema:

Jednostruko pakiranje: 1 Respimat inhalator za višekratnu primjenu i 1 uložak, dostatan za 60 potisaka (30 terapijskih doza)

Trostruko pakiranje: 1 Respimat inhalator za višekratnu primjenu i 3 uloška, dostatna za 60 potisaka (30 terapijskih doza) svaki.

Pakiranje s jednostrukom nadopunom: 1 uložak, dostatan za 60 potisaka (30 terapijskih doza)

Pakiranje s trostrukom nadopunom: 3 uloška, dostatna za 60 potisaka (30 terapijskih doza) svaki

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-852053792

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

12.06.2015./27.03.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.12.2022.