

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spiolto Respimat 2,5 micrograme/2,5 micrograme soluție de inhalat

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Doza eliberată este de 2,5 micrograme tiotropiu (sub formă de bromură monohidrat de tiotropiu) și 2,5 micrograme olodaterol (sub formă de clorhidrat de olodaterol) per puf.

Doza eliberată este doza disponibilă pentru pacient, după emisia prin piesa bucală.

Excipienți cu efect cunoscut: Acest medicament conține 0,0011 mg clorură de benzalconiū pe fiecare doză eliberată.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat

Soluție pentru inhalat limpede, incoloră

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Spiolto Respimat este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, cu rol de ameliorare a simptomelor la pacienții adulți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Medicamentul este destinat numai pentru administrare inhalatorie. Cartușul poate fi introdus și utilizat numai în inhalatorul Respimat.

Două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat reprezintă o doză de medicament.

##### Adulți

Doza recomandată este de 5 micrograme de tiotropiu și 5 micrograme olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeași oră.

Doza recomandată nu trebuie depășită.

##### Vârstnici

Pacienții vârstnici pot utiliza Spiolto Respimat la doza recomandată pentru adulți.

##### Insuficiență hepatică și insuficiență renală

Spiolto Respimat conține tiotropiu, un medicament care se excretă predominant pe cale renală, și olodaterol, un medicament metabolizat predominant la nivel hepatic.

#### Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată pot utiliza doza recomandată de Spiolto Respimat.

Nu sunt disponibile date privind utilizarea olodaterol la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală pot utiliza doza recomandată de Spiolto Respimat.

Pentru informații referitoare la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (valori ale clearance-ului creatininei  $\leq 50$  ml/min) vezi pct. 4.4 și 5.2.

Spiolto Respimat conține olodaterol. Experiența privind utilizarea olodaterol la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată.

#### Copii și adolescenți

Nu există date relevante privind utilizarea Spiolto Respimat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

#### Mod de administrare

Acest medicament este destinat numai pentru administrare inhalatorie. Cartușul poate fi introdus și utilizat numai în inhalatorul reutilizabil Respimat. Respimat este un dispozitiv inhalator care generează un spray pentru inhalare. Medicamentul este destinat utilizării de către un singur pacient și este destinat administrării de doze multiple eliberate dintr-un singur cartuș.

Inhalatorul reutilizabil Respimat permite înlocuirea cartușului și poate fi utilizat cu până la 6 cartușe.

Pacienții trebuie să citească instrucțiunile privind modul de utilizare a inhalatorului reutilizabil Respimat înainte de a începe să utilizeze Spiolto Respimat.

Pentru a asigura administrarea corectă a medicamentului, pacientului trebuie să i se arate de către un medic sau de către un alt profesionist din domeniul sănătății care este modul de utilizare a inhalatorului.

#### Instrucțiuni pentru funcționarea și utilizarea dispozitivului inhalator reutilizabil Respimat

Va fi necesar ca pacientul să utilizeze acest inhalator numai O DATĂ PE ZI. La fiecare utilizare, administrați DOUĂ PUFURI.



- Dacă Spiolto Respimat nu a fost utilizat timp de mai mult de 7 zile, eliberați un puf spre podea.
- Dacă Spiolto Respimat nu a fost utilizat timp de mai mult de 21 zile, repetați pașii de la 4 până la 6 până la apariția vizibilă a unei formațiuni de vapori. Apoi repetați de trei ori pașii 4 - 6.

### Cum se întreține inhalatorul Respimat reutilizabil

Curățați piesa bucală, inclusiv partea metalică din interiorul acesteia, numai cu un material textil umed sau cu un șervețel, cel puțin o dată pe săptămână.

Orice modificare minoră a culorii piesei bucale nu afectează funcționarea inhalatorului Respimat reutilizabil.






Dacă este necesar, ștergeți exteriorul inhalatorului Respimat reutilizabil cu un material textil umed.


### Când să înlocuiți inhalatorul

După ce pacientul a utilizat un inhalator cu 6 cartușe, acesta trebuie să își procure un ambalaj nou cu Spiolto Respimat care conține un inhalator.



## Pregătirea inhalatorului pentru utilizare

<p><b>1. Îndepărtați baza transparentă</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nu desfaceți capacul.</li><li>• Apăsați dispozitivul de siguranță în timp ce trageți spre exterior baza transparentă cu cealaltă mână.</li></ul>	
<p><b>2. Introduceți cartușul</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Introduceți cartușul în inhalator.</li><li>• Așezați inhalatorul pe o suprafață dură și apăsați ferm în jos până când se aude un clic atunci când se fixează în poziție.</li></ul>	
<p><b>3. Marcați cartușul și puneți baza transparentă înapoi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Marcați pe eticheta inhalatorului căsuța care corespunde numărului cartușurilor.</li><li>• Puneți baza transparentă la loc și asigurați-vă că se aude clicul.</li></ul>	
<p><b>4. Rotiți</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nu scoateți capacul.</li><li>• Rotiți baza transparentă în direcția indicată de săgețile de pe etichetă până când se aude un clic (jumătate de rotație).</li></ul>	
<p><b>5. Deschideți</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Desfaceți capacul, astfel încât să fie complet deschis.</li></ul>	

<p><b>6. Apăsați</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Îndreptați inhalatorul spre podea.</li> <li>• Apăsați butonul de eliberare a dozei.</li> <li>• Închideți capacul.</li> <li>• Repetați pașii 4-6 până la apariția vizibilă a unei formațiuni de vapori.</li> <li>• <b>După apariția vizibilă a unei formațiuni de vapori</b>, repetați de trei ori pașii 4-6.</li> </ul> <p>Inhalatorul dumneavoastră este acum gata de utilizare și va fi capabil să livreze 60 pufuri (30 doze).</p>	
---	--

### Utilizare zilnică

<p><b>ROTIȚI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nu scoateți capacul.</li> <li>• <b>ROTIȚI</b> baza transparentă în direcția indicată de săgețile de pe etichetă până când se aude un clic (jumătate de rotație).</li> </ul>	
<p><b>DESCHIDEȚI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DESFACEȚI</b> capacul, astfel încât să fie complet deschis.</li> </ul>	

## APĂSAȚI

- Expirați încet și complet.
- Strângeți buzele în jurul capătului piesei bucale fără a acoperi orificiile de aerisire. Poziționați inhalatorul către partea din spate a gâtului.
- În timpul unui inspir lent, profund, pe gură, **APĂSAȚI** butonul de eliberare a dozei și continuați să inspirați încet cât timp simțiți că acest lucru este confortabil.
- Țineți-vă respirația pentru 10 secunde sau cât timp simțiți că acest lucru este confortabil.
- Repetați pașii **ROTIȚI, DESCHIDEȚI, APĂSAȚI** pentru un total de 2 pufuri.
- Închideți capacul până când veți utiliza din nou inhalatorul.



## Când să înlocuiți cartușul Spiolto Respimat

Indicatorul de doză arată câte pufuri sunt disponibile în cartuș.



60 pufuri rămase.



Mai puțin de 10 pufuri rămase. Procurați un nou cartuș.



Cartușul este consumat. Rotiți baza transparentă pentru a o desface. Inhalatorul este acum într-o poziție blocată. Scoateți cartușul din inhalator. Introduceți un cartuș nou până când se aude un clic (a se vedea pasul 2). Noul cartuș va fi scos în exterior mai mult decât primul cartuș (continuați cu pasul 3). Nu uitați să puneți baza transparentă înapoi pentru a debloca dispozitivul inhalator.

## 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de hipersensibilitate la atropină sau la derivați ai acesteia, cum sunt ipratropiu sau oxitropiu.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Astm bronșic

Spiolto Respimat nu trebuie utilizat la pacienții cu astm bronșic. Eficacitatea și siguranța utilizării Spiolto Respimat la pacienții cu astm bronșic nu au fost investigate.

##### Nu este destinat utilizării ca terapie a episoadelor acute

Spiolto Respimat nu este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm, ca terapie de salvare.

##### Bronhospasm paradoxal

Similar altor medicamente cu administrare inhalatorie, Spiolto Respimat poate determina apariția bronhospasmului paradoxal care poate pune în pericol viața. În acest caz, administrarea Spiolto Respimat trebuie oprită imediat și se va opta pentru o terapie alternativă.

##### Efecte anticolinergice asociate utilizării de tiotropiu

##### Glaucom cu unghi îngust, hiperplazie de prostată sau obstrucție de col vezical

Având în vedere activitatea anticolinergică a tiotropiului, Spiolto Respimat trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi îngust, hiperplazie de prostată sau obstrucție de col vezical.

##### Simptome oculare

Pacienții trebuie avertizați să evite contactul dintre medicament și ochi. Trebuie avertizați că acest lucru poate duce la deteriorarea bruscă sau agravarea glaucomului cu unghi îngust, la durere oculară sau disconfort ocular, încețoșare temporară a vederii, perceperea unor halouri în jurul obiectelor luminoase sau a unor imagini colorate care se asociază eritemului ocular determinat de congestia conjunctivală și de edemul cornean. În cazul în care survine orice combinație a acestor simptome oculare, pacienții trebuie să întrerupă utilizarea Spiolto Respimat și să se adreseze imediat unui specialist.

##### Carii dentare

Xerostomia, observată în asociere cu tratamentele anticolinergice, se poate asocia pe termen lung cu apariția cariilor dentare.

##### Pacienți cu insuficiență renală

Deoarece concentrația plasmatică a tiotropiului crește proporțional cu gradul disfuncției renale, Spiolto Respimat trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (valori ale clearance-ului creatininei  $\leq 50$  ml/min) numai dacă beneficiile așteptate depășesc riscurile potențiale. Nu există date privind experiența utilizării pe termen lung la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

##### Efecte cardiovasculare

Experiența asociată utilizării Spiolto Respimat la pacienții cu antecedente de infarct miocardic în ultimul an, cu aritmii cardiace necontrolate terapeutic sau care pun în pericol viața, la cei spitalizați pentru insuficiență cardiacă în ultimul an sau cu diagnostic de tahicardie paroxistică ( $>100$  bătăi pe minut) este limitată, deoarece astfel de pacienți nu au fost înrolați în studiile clinice. Spiolto Respimat trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți.

Ca și alți agonști beta<sub>2</sub>-adrenergici, olodaterol poate induce un efect cardiovascular semnificativ din punct de vedere clinic la unii pacienți, reflectat de creșterea frecvenței pulsului, a tensiunii arteriale și/sau prezența simptomatologiei. În situația apariției acestor efecte, poate fi necesară întreruperea tratamentului. În plus, s-a raportat că agonștii beta-adrenergici induc modificări evidențiate pe electrocardiogramă (ECG), cum sunt aplatizarea undei T și subdenivelarea segmentului ST, însă semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Agonștii beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune trebuie administrați cu precauție la pacienții cu tulburări cardiovasculare, mai ales cardiomiopatie ischemică, decompensare cardiacă severă, aritmii

cardiace, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, hipertensiune arterială și anevrism, la pacienții cu tulburări convulsive sau tireotoxicoză, la pacienții cu prelungire cunoscută sau suspectată a intervalului QT (de exemplu, QT >0,44 s) și la cei cu responsivitate neobișnuită la amine simpatomimetice.

#### Hipopotasemie

La unii pacienți agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici pot provoca hipopotasemie, care are potențialul de a induce efecte adverse la nivel cardiovascular. Scăderea concentrațiilor plasmatice de potasiu este de obicei tranzitorie, fără a necesita aport suplimentar. La pacienții cu BPOC severă, hipopotasemia poate fi potențată de hipoxie și de tratamentul concomitent (vezi pct. 4.5), fapt care ar putea duce la creșterea predispoziției față de apariția aritmiilor cardiace.

#### Hiperglicemie

Inhalarea unor doze mari de agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici poate determina creșteri ale valorilor glicemiei.

#### Anestezie

Se recomandă precauție în cazul unei intervenții chirurgicale planificate în care se vor utiliza anestezice de tip hidrocarburi halogenate, din cauza creșterii predispoziției față de apariția efectelor adverse la nivel cardiac, induse de bronhodilatatoarele din clasa beta-agoniștilor.

Spiolto Respimat nu trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente care conțin agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune.

Pacienții care utilizează în mod regulat agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată scurtă de acțiune și cu administrare inhalatorie (de exemplu, de patru ori pe zi) trebuie sfătuiți să îi utilizeze numai pentru ameliorarea simptomelor respiratorii acute.

Spiolto Respimat nu trebuie utilizat mai mult de o dată pe zi.

#### Hipersensibilitate

Similar oricărui medicament, pot surveni reacții imediate de hipersensibilitate după administrarea Spiolto Respimat.

#### Excipienți

Clorura de benzalconiu poate provoca respirație șuierătoare și dificultăți la respirație. Pacienții cu astm bronșic prezintă un risc crescut pentru aceste evenimente adverse.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deși nu au fost derulate studii formale care să investigheze *in vivo* interacțiunile medicamentoase între Spiolto Respimat și alte medicamente, tratamentul inhalator cu Spiolto Respimat a fost utilizat concomitent cu alte medicamente pentru tratamentul BPOC, inclusiv bronhodilatatoare simpatomimetice cu durată scurtă de acțiune și corticoterapie inhalatorie, fără să se evedențieze semne clinice de interacțiuni medicamentoase.

#### Medicamente anticolinergice

Administrarea concomitentă de bromură de tiotropiu, una dintre substanțele active din compoziția Spiolto Respimat, cu alte medicamente anticolinergice nu a fost studiată și, de aceea, nu este recomandată.

#### Medicamente adrenergice

Tratamentul concomitent cu alte substanțe adrenergice (utilizate în monoterapie sau în terapie asociată) poate potența reacțiile adverse la Spiolto Respimat.

#### Derivați de xantină, corticosteroizi sau diuretice

Administrarea concomitentă a derivaților de xantină, corticosteroizilor sau diureticelor cu efect de eliminare a potasiului poate potența efectele de scădere a potasemiei asociate agoniștilor adrenergici (vezi pct. 4.4).



### Beta-blocante

Blocantele beta-adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul olodaterolului. Poate fi avută în vedere utilizarea beta-blocanților cardioselectivi, însă administrarea se va face cu precauție.

### Inhibitori MAO și antidepresivele triciclice, medicamente care induc prelungirea intervalului QTc

Inhibitorii de monoaminoxidază sau antidepresivele triciclice sau alte medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QTc pot potența acțiunea Spiolto Respimat asupra sistemului cardiovascular.

### Interacțiuni medicamentoase farmacocinetice

În cadrul studiilor privind interacțiunile medicamentoase în care s-a administrat concomitent fluconazol ca model de inhibitor al CYP2C9, nu s-a observat niciun efect relevant asupra expunerii sistemice la olodaterol.

Administrarea concomitentă de ketoconazol ca inhibitor puternic al P-gp și al CYP3A4 a crescut cu aproximativ 70% expunerea sistemică la olodaterol. Nu este necesară ajustarea dozei Spiolto Respimat.

Studiile *in vitro* au demonstrat că, la concentrațiile plasmatice obținute în practica clinică, olodaterol nu are efect inhibitor asupra sistemului enzimatic al citocromului CYP sau asupra sistemelor cu rol de transportor al medicamentelor.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

#### Tiotropiu

Datele provenite din utilizarea tiotropiu la femeile gravide sunt foarte limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere la doze relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.3).

#### Olodaterol

Nu sunt disponibile date clinice privind sarcinile expuse la olodaterol. Datele preclinice referitoare la olodaterol au evidențiat efectele tipice agoniștilor beta-adrenergici, în cazul utilizării de doze mult mai mari decât dozele terapeutice (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Spiolto Respimat în timpul sarcinii.

Ca și alți agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici, olodaterol poate inhiba travaliul, din cauza unui efect relaxant asupra musculaturii netede a uterului.

### Alăptarea

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la utilizarea tiotropiu și/sau olodaterol la femeile care alăptează.

În studiile la animale efectuate atât cu tiotropiu cât și cu olodaterol, substanțele și/sau metaboliții acestora au fost depistate în laptele femelelor de șobolan, însă nu se cunoaște dacă tiotropiu și/sau olodaterol se excretă în laptele uman.

Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a continua/întrerupe tratamentul cu Spiolto Respimat, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea asociate utilizării de tiotropiu și olodaterol sau a combinației dintre aceste substanțe. Studiile preclinice efectuate cu fiecare substanță în parte, tiotropiu și olodaterol, nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați că în studiile clinice s-au raportat amețeli și vedere încețoșată în asociere cu utilizarea Spiolto Respimat. De aceea, se recomandă precauție în cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje. Dacă pacienții prezintă astfel de simptome, trebuie să evite activitățile cu potențial periculos, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

#### 4.8 Reacții adverse

##### a. Rezumatul profilului de siguranță

Multe dintre reacțiile adverse enumerate pot fi corelate cu proprietățile anticolinergice ale bromurii de tiotropiu sau cu proprietățile  $\beta_2$ -adrenergice ale olodaterol, substanțele active din compoziția Spiolto Respimat.

##### b. Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvența alocată reacțiilor adverse prezentate în continuare se bazează pe ratele brute ale incidenței reacțiilor adverse la medicament (evenimente atribuite utilizării Spiolto Respimat) observate în grupul de tratament cu tiotropiu 5 micrograme/olodaterol 5 micrograme (5646 pacienți), cumulate din 8 studii clinice controlate cu substanță activă sau cu placebo, cu grupuri paralele, efectuate la pacienți cu BPOC, în care durata tratamentului a fost între 4 și 52 de săptămâni.

Reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice cu Spiolto Respimat sunt prezentate în cele ce urmează clasificate pe aparate, sisteme și organe.

Acestea includ de asemenea toate reacțiile adverse raportate anterior cu una dintre componentele individuale.

Frecvența este definită utilizând următoarea convenție:

*Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).*

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
<b>Infecții și infestări</b>	Rinofaringită	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Deshidratare	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli	mai puțin frecvente
	Insomnie	rare
	Cefalee	mai puțin frecvente
<b>Tulburări oculare</b>	Vedere încețoșată	rare
	Glaucom	cu frecvență necunoscută
	Creștere a presiunii intraoculare	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări cardiace</b>	Fibrilație atrială	rare
	Tahicardie	mai puțin frecvente

	Palpitații	rare
	Tahicardie supraventriculară	rare
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipertensiune arterială	rare
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Tuse	mai puțin frecvente
	Disfonie	mai puțin frecvente
	Laringită	rare
	Faringită	rare
	Epistaxis	rare
	Bronhospasm	rare
	Sinuzită	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Xerostomie	mai puțin frecvente
	Constipație	rare
	Candidoză bucală	rare
	Gingivită	rare
	Greață	rare
	Obstrucție intestinală Ileus paralytic	cu frecvență necunoscută
	Disfagie	cu frecvență necunoscută
	Boală de reflux gastroesofagian	cu frecvență necunoscută
	Glosită	cu frecvență necunoscută
	Stomatită	rare
	Carii dentare	cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Hipersensibilitate	rare
	Angioedem	rare
	Urticarie	rare
	Prurit	rare
	Reacție anafilactică	cu frecvență necunoscută
	Erupție cutanată tranzitorie	rare
	Infecții cutanate și ulcer cutanat	cu frecvență necunoscută
	Xerodermie	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Artralgi	rare
	Dureri de spate <sup>1</sup>	rare
	Tumefiere articulară	rare
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Retenție urinară	rare
	Infecții ale căilor urinare	rare

	Disurie	rare
--	---------	------

<sup>1</sup> reacții adverse raportate în asociere cu utilizarea Spiolto Respimat, însă nu cu fiecare componentă în parte

#### c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Spiolto Respimat combină proprietăți anticolinergice și  $\beta_2$ -adrenergice datorită componentelor sale tiotropiu și olodaterol.

#### Profilul reacțiilor adverse determinate de proprietățile anticolinergice

În studiile clinice pe termen lung, cu durata de 52 de săptămâni, efectuate cu Spiolto Respimat, reacția adversă determinată de efectul anticolinergic observată cel mai frecvent a fost xerostomia, care a survenit la aproximativ 1,3% dintre pacienții tratați cu Spiolto Respimat și la 1,7% și 1% dintre pacienții din brațele de tratament cu tiotropiu 5 micrograme și olodaterol 5 micrograme. Xerostomia a dus la întreruperea tratamentului la 2 din 4968 pacienți (0,04%) tratați cu Spiolto Respimat.

Reacțiile adverse severe asociate efectului anticolinergic includ glaucom, constipație, obstrucție intestinală, inclusiv ileus paralytic și retenție urinară.

#### Profilul de reacții adverse determinate de proprietățile $\beta$ -adrenergice

Olodaterol, una dintre substanțele active din compoziția Spiolto Respimat, aparține clasei de medicamente de agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune. Prin urmare, trebuie să se țină cont de posibilitatea apariției reacțiilor adverse corelate cu această clasă, neprezentate anterior, printre care se numără aritmii, ischemie miocardică, angină pectorală, hipotensiune arterială, tremor, nervozitate, spasme musculare, fatigabilitate, stare generală de rău, hipopotasemie, hiperglicemie și acidoză metabolică.

#### d. Alte grupuri speciale de pacienți

O potențare a efectului anticolinergic ar putea surveni la pacienții cu vârste mai înaintate.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: adr@anm.ro  
Website: www.anm.ro

## 4.9 Supradozaj

Datele privind supradozajul cu Spiolto Respimat sunt limitate. Spiolto Respimat a fost studiat în doză de până la 5 micrograme/10 micrograme (tiotropiu/olodaterol) la pacienți cu BPOC și în doză de până la 10 micrograme/40 micrograme (tiotropiu/olodaterol) la voluntari sănătoși; nu s-au observat efecte semnificative din punct de vedere clinic. Supradozajul poate duce la exacerbarea efectelor anti-muscarinice ale tiotropiu și/sau exacerbarea efectelor agoniste  $\beta_2$ -adrenergice ale olodaterol.

#### Simptome

*Supradozajul cu substanța anticolinergică tiotropiu*

Dozele mari de tiotropiu pot duce la apariția semnelor și simptomelor anticolinergice.

Cu toate acestea, nu au existat efecte adverse anticolinergice sistemice după administrarea inhalatorie a unei doze unice de până la 340 micrograme bromură de tiotropiu la voluntari sănătoși. În plus, nu s-au observat evenimente adverse relevante, în afară de senzație de uscăciune la nivelul gurii/gâtului și mucoasei nazale după administrarea de tiotropiu soluție pentru inhalat timp de 14 zile, în doză de până la 40 micrograme la voluntari sănătoși, cu excepției reducerii marcate a salivăției începând cu ziua 7.

### *Supradozajul cu substanța agonist $\beta_2$ -adrenergic olodaterol*

Supradozajul cu olodaterol va duce cel mai probabil la exacerbarea efectelor caracteristice agoniștilor beta<sub>2</sub>-adrenergici, de exemplu ischemie miocardică, hipertensiune sau hipotensiune arterială, tahicardie, aritmii, palpitații, amețeli, nervozitate, insomnie, anxietate, cefalee, tremor, xerostomie, spasme musculare, greață, fatigabilitate, stare generală de rău, hipopotasemie, hiperglicemie și acidoză metabolică.

### Abordarea terapeutică a supradozajului

Trebuie întrerupt tratamentul cu Spiolto Respimat. Se indică tratament suportiv și simptomatic. Cazurile grave impun spitalizarea. Se poate avea în vedere utilizarea beta-blocantelor cardioselective, însă numai în condiții de maximă precauție, deoarece utilizarea blocantelor beta-adrenergice poate cauza bronhospasm.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor obstructive ale căilor respiratorii, substanțe adrenergice în combinație cu anticolinergice, codul ATC: R03AL06

#### Mecanism de acțiune

##### *Spiolto Respimat*

Spiolto Respimat este o soluție pentru inhalat de tip combinație în doză fixă, care conține un antagonist al receptorilor muscarinici cu durată lungă de acțiune, tiotropiu, și un agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic cu durată lungă de acțiune, olodaterol (LAMA/LABA), care se administrează prin intermediul inhalatorului Spiolto Respimat cu sistem de pulverizare.

Cele două substanțe active oferă efect bronhodilatator aditiv datorită mecanismului diferit de acțiune al fiecăreia. Deoarece receptorii muscarinici sunt prezenți în număr mai mare în căile aeriene de la nivel central, în timp ce expresia receptorilor  $\beta_2$ -adrenergici este mai mare în căile aeriene periferice, combinația dintre tiotropiu și olodaterol va oferi efect bronhodilatator optim la nivelul întregului plămân.

##### *Tiotropiu*

Bromura de tiotropiu este un antagonist specific al receptorilor muscarinici, cu durată lungă de acțiune. Are afinitate similară pentru subtipurile de receptori M<sub>1</sub> - M<sub>5</sub>. La nivelul căilor respiratorii, bromura de tiotropiu se leagă competitiv și reversibil de receptorii M<sub>3</sub> din musculatura netedă a bronhiilor, având efect de antagonizare a efectelor colinergice (bronhoconstrictoare) ale acetilcolinei, determinând relaxarea fibrelor musculare netede de la nivelul bronhiilor. Efectul a fost dependent de doză și a persistat mai mult de 24 de ore. Fiind un compus anticolinergic cuaternar de amoniu, bromura de tiotropiu are acțiune locală (bronho-) selectivă după administrare pe cale inhalatorie, demonstrând un interval terapeutic acceptabil înaintea apariției posibilelor efecte anticolinergice sistemice.

##### *Olodaterol*

Olodaterol are un nivel înalt de afinitate și selectivitate pentru receptorii beta<sub>2</sub>-adrenergici la om. Studiile *in vitro* au demonstrat că olodaterol are activitate agonistă de 241 de ori mai mare la nivelul receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici față de cei beta<sub>1</sub>-adrenergici și de 2299 de ori mai mare comparativ cu cea pentru receptorii beta<sub>3</sub>-adrenergici. Substanța își exercită efectele farmacologice prin legarea de receptorii beta<sub>2</sub>-adrenergici și activarea acestora după administrarea topică prin inhalare.

Activarea acestor receptori la nivelul căilor respiratorii determină stimularea adenil ciclazei intracelulare, o enzimă care mediază sinteza 3',5'-adenozin monofosfatului ciclic (AMPc).

Concentrațiile crescute de AMPc au acțiune bronhodilatatorie prin relaxarea fibrelor musculare netede de la nivelul căilor respiratorii.

Olodaterol are profilul pre-clinic al unui agonist selectiv al receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune (LABA), cu un debut rapid al acțiunii și o durată a acesteia de cel puțin 24 de ore.

Receptorii beta-adrenergici se împart în trei subtipuri, receptori beta<sub>1</sub>-adrenergici exprimați predominant la nivelul fibrelor musculare cardiace, receptori beta<sub>2</sub>-adrenergici exprimați predominant la nivelul musculaturii netede a căilor respiratorii și receptori beta<sub>3</sub>-adrenergici exprimați predominant la nivelul țesutului adipos. Beta<sub>2</sub>-agoniștii au acțiune bronhodilatatorie. Deși receptorii beta<sub>2</sub>-adrenergici sunt receptorii adrenergici predominanți la nivelul musculaturii netede a căilor aeriene, sunt prezenți și pe suprafața a numeroase alte celule, inclusiv celule pulmonare epiteliale și endoteliale și celule cardiace. Nu se cunoaște cu exactitate funcția receptorilor beta<sub>2</sub> de la nivel cardiac, însă prezența acestora potențează posibilitatea ca și agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici cu selectivitate înaltă să aibă efecte cardiace.

### Efecte asupra electrofiziologiei cardiace

#### *Tiotropiu*

Într-un studiu care a investigat modificările intervalului QT și în care au fost incluși 53 de voluntari sănătoși, administrarea de tiotropiu pulbere de inhalat în doze de 18 micrograme și 54 micrograme (de 3 ori doza terapeutică) timp de 12 zile nu a determinat prelungirea semnificativă a intervalului QT pe ECG.

#### *Olodaterol*

Efectul olodaterol asupra intervalului QT/QTc pe ECG a fost investigat la 24 voluntari sănătoși de ambele sexe într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo și cu substanță activă (moxifloxacină). Administrarea de olodaterol în doze unice de 10, 20, 30 și 50 micrograme a demonstrat, comparativ cu placebo, că modificările medii față de valorile inițiale ale intervalului QT, pe durata unei perioade de timp cuprinse între 20 de minute până la 2 ore după administrare, au crescut în manieră dependentă de doză de la 1,6 ms (olodaterol 10 micrograme) la 6,5 ms (olodaterol 50 micrograme), pentru toate dozele limita superioară a intervalelor de încredere 90% bidirecționale situându-se sub 10 ms pentru intervalul QT corectat individual (QTcI).

Efectul administrării dozelor de olodaterol de 5 micrograme și 10 micrograme asupra frecvenței cardiace și a ritmului cardiac a fost evaluat folosind înregistrarea ECG continuă pe 24 de ore (monitorizare Holter) la un subset de 772 pacienți incluși în studii de fază 3, placebo-controlate, cu durată de 48 săptămâni. Nu s-au observat tendințe sau tipare corelate cu doza sau cu intervalul de timp în ceea ce privește amplitudinea modificărilor medii ale frecvenței cardiace sau a prezenței extrasistolelor. Variația față de momentul inițial până la finalul tratamentului extrasistolelor nu a evidențiat diferențe semnificative între dozele de olodaterol 5 micrograme, 10 micrograme și placebo.

#### *Spiolto Respimat*

Două studii randomizate, dublu-orb, cu durată de 52 de săptămâni, efectuate cu Spiolto Respimat au inclus 5162 pacienți cu BPOC. Într-o analiză cumulată, procentul subiecților cu modificări ale intervalului QTcF corectat (corectare conform Fridericia) de >30 msec față de valoarea inițială, evaluarea efectuându-se la 40 de minute după administrare, în zilele 85, 169 și 365, a fost de 3,1%, 4,7% și 3,6% pentru grupul de tratament cu Spiolto Respimat, comparativ cu 4,1%, 4,4% și 3,6% pentru grupul de tratament cu olodaterol 5 micrograme și, respectiv 3,4%, 2,3% și 4,6% pentru grupul de tratament cu tiotropiu 5 micrograme.

### Eficacitatea și siguranța clinică

Programul de dezvoltare clinică de fază III pentru Spiolto Respimat a inclus trei studii randomizate, dublu-orb:

- (i) două studii duplicat, cu durată de 52 de săptămâni și cu grupuri paralele care au comparat Spiolto Respimat cu monoterapia cu tiotropiu 5 micrograme și monoterapia cu olodaterol 5 micrograme (Spiolto Respimat s-a administrat la 1029 subiecți ) [Studiile 1 și 2]

- (ii) un studiu încrucișat cu durata de 6 săptămâni care a comparat Spiolto Respimat cu monoterapia cu tiotropiu 5 micrograme și monoterapia cu olodaterol 5 micrograme și administrarea de placebo (Spiolto Respimat s-a administrat la 139 subiecți) [Studiul 3]

În aceste studii, substanțele utilizate drept comparator, tiotropiu 5 micrograme, olodaterol 5 micrograme și placebo au fost administrate prin intermediul inhalatorului Respimat.

#### Caracteristicile pacienților

Cei mai mulți dintre cei 5162 pacienți recrutați în studiile globale, cu durata de 52 de săptămâni [Studiile 1 și 2] au fost de sex masculin (73%), caucazieni (71%) sau asiatici (25%), cu vârsta medie de 64 de ani. Valoarea medie a VEMS (volum expirator maxim pe secundă) după administrarea unui bronhodilatator a fost de 1,37 l (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). Responsivitatea medie după administrarea de  $\beta_2$ -agonist a fost de 16,6%, comparativ cu momentul inițial (0,171 l). Terapia concomitentă cu medicamente cu efect la nivel pulmonar permisă a inclus corticoterapie cu administrare inhalatorie [47%] și xantine [10%].

Studiul cu durata de 6 săptămâni [Studiul 3] a fost efectuat în Europa și America de Nord. Cei mai mulți dintre cei 219 pacienți recrutați au fost de sex masculin (59%) și caucazieni (99%), cu vârsta medie de 61,1 ani. Valoarea medie a VEMS după administrarea unui bronhodilatator a fost de 1,55 l (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). Responsivitatea medie după administrarea de  $\beta_2$ -agonist a fost de 15,9% comparativ cu momentul inițial (0,193 l). Terapia concomitentă cu medicamente cu efect la nivel pulmonar permisă a inclus corticoterapie cu administrare inhalatorie [41%] și xantine [4%].

#### Efecte asupra funcției pulmonare

În studiile cu durata de 52 de săptămâni, Spiolto Respimat, administrat o dată pe zi dimineața, a asigurat ameliorarea evidentă a funcției pulmonare în primele 5 minute după prima doză administrată, comparativ cu tiotropiu 5 micrograme (creștere medie cu 0,137 l a VEMS pentru Spiolto Respimat comparativ cu 0,058 l pentru tiotropiu 5 micrograme [ $p < 0,0001$ ] și 0,125 l pentru olodaterol 5 micrograme [ $p = 0,16$ ]).

În ambele studii au fost observate ameliorări semnificative ale răspunsului  $ASC_{0-3\text{ ore}}$  pentru VEMS și al răspunsului VEMS minim după 24 săptămâni (criteriile principale de evaluare a funcției pulmonare) pentru Spiolto Respimat, comparativ cu tiotropiu 5 micrograme și olodaterol 5 micrograme (Tabelul 1).

**Tabelul 1** Diferența asociată răspunsului  $ASC_{0-3\text{ ore}}$  pentru VEMS și răspunsului VEMS minim pentru Spiolto Respimat, comparativ cu tiotropiu 5 micrograme, olodaterol 5 micrograme după 24 de săptămâni (Studiile 1 și 2)

	Răspunsul $ASC_{0-3\text{ ore}}$ pentru VEMS				Răspunsul VEMS minim			
	Studiul 1		Studiul 2		Studiul 1		Studiul 2	
	n	Medie	n	Medie	n	Medie	n	Medie
<b>Spiolto Respimat versus</b>	522	--	502	--	521	--	497	--
<b>Tiotropium 5 micrograme</b>	526	0,117 l	500	0,103 l	520	0,071 l	498	0,050 l

<b>Olodaterol 5 micrograme</b>	525	0,123 1	507	0,132 1	519	0,082 1	503	0,088 1
------------------------------------	-----	---------	-----	---------	-----	---------	-----	---------

Valoarea VEMS inițială anterioară tratamentului: Studiul 1 = 1,16 l; Studiul 2 = 1,15 l

Valoarea  $p \leq 0,0001$  pentru toate comparațiile

n= număr de pacienți

Pacienții cu un grad mai mare de reversibilitate la momentul inițial au prezentat în general un răspuns bronhodilatator mai mare la Spiolto Respimat decât pacienții cu un grad redus de reversibilitate la momentul inițial.

Efectele bronhodilatatoare mai mari ale Spiolto Respimat comparativ cu tiotropiu 5 micrograme și olodaterol 5 micrograme au fost menținute pe durata perioadei de tratament de 52 de săptămâni. Spiolto Respimat a crescut și debitul expirator maxim (DEM) măsurat dimineața și seara, comparativ cu tiotropiu 5 micrograme și olodaterol 5 micrograme, determinat conform datelor înregistrate zilnic de pacienți.

În studiul cu durata de 6 săptămâni, Spiolto Respimat a demonstrat un răspuns al VEMS semnificativ mai mare, comparativ cu tiotropiu 5 micrograme, olodaterol 5 micrograme și placebo ( $p < 0,0001$ ) pe durata intervalului total de administrare a dozelor de 24 de ore (Tabelul 2).

**Tabelul 2 Diferența medie între VEMS (l) pe durata a 3 ore, 12 ore și 24 de ore și diferența asociată VEMS minim (l) pentru Spiolto Respimat, comparativ cu tiotropiu 5 micrograme, olodaterol 5 micrograme și placebo după 6 săptămâni (Studiul 3)**

	n	Media pe 3 ore	n	Media pe 12 ore	Media pe 24 de ore <sup>1</sup>	Valoare minimă
<b>Spiolto Respimat versus</b>	138		138			
<b>Tiotropiu 5 micrograme</b>	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
<b>Olodaterol 5 micrograme</b>	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
<b>Placebo</b>	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

Valoarea VEMS inițială anterioară tratamentului = 1,30 l

<sup>1</sup> obiectiv principal

Valoarea  $p < 0,0001$  pentru toate comparațiile

n= număr de pacienți

### Dispnee

După 24 de săptămâni (Studiile 1 și 2), valoarea medie a scorului focal corespunzător indicelui de evaluare a dispneei de tranziție (TDI) a fost de 1,98 unități pentru Spiolto Respimat, cu o îmbunătățire semnificativă comparativ cu tiotropiu 5 micrograme (diferență medie 0,36,  $p=0,008$ ) și olodaterol 5 micrograme (diferență medie 0,42,  $p=0,002$ ).

Un număr mai mare de pacienți tratați cu Spiolto Respimat a prezentat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic a scorului focal TDI (diferența minimă semnificativă din punct de vedere clinic, definită ca o valoare de cel puțin 1 unitate), comparativ cu tiotropiu 5 micrograme (54,9% față de 50,6%,  $p=0,0546$ ) și olodaterol 5 micrograme (54,9% față de 48,2%,  $p=0,0026$ ).

### Utilizarea medicației de salvare

Pacienții tratați cu Spiolto Respimat au utilizat mai puțin terapia de salvare diurnă și nocturnă cu salbutamol, comparativ cu pacienții care au utilizat în monoterapie tiotropiu 5 micrograme și olodaterol 5 micrograme (utilizare medie diurnă a terapiei de salvare pentru Spiolto Respimat, 0,76 ocazii pe zi, comparativ cu 0,97 ocazii pe zi pentru tiotropiu 5 micrograme și 0,87 ocazii pe zi pentru olodaterol 5 micrograme,  $p < 0,0001$ ; utilizare medie nocturnă a terapiei de salvare pentru Spiolto



Respimat, 1,24 ocazii pe zi comparativ cu 1,69 ocazii pe zi pentru tiotropiu 5 micrograme și 1,52 ocazii pe zi pentru olodaterol 5 micrograme,  $p < 0,0001$ , Studiile 1 și 2).

#### Evaluarea globală de către pacienți

Pacienții tratați cu Spiolto Respimat au perceput o ameliorare mai mare a afecțiunii respiratorii, comparativ cu cei care au utilizat în monoterapie tiotropiu 5 micrograme și olodaterol 5 micrograme, conform unei scale de Evaluare globală de către pacienți (PGR) (Studiile 1 și 2).

#### Exacerbări

S-a demonstrat anterior reducerea semnificativă statistic a riscului de exacerbare a BPOC asociată administrării tiotropiu 5 micrograme, comparativ cu placebo. Exacerbările BPOC au fost incluse ca si criteriu de evaluare suplimentar în studiile pivot cu durata de 52 de săptămâni (Studiile 1 și 2). În setul de date cumulate, procentul de pacienți care au prezentat cel puțin o exacerbare moderată/severă a BPOC a fost de 27,7% pentru Spiolto Respimat și de 28,8% pentru tiotropiu 5 micrograme ( $p=0,39$ ). Aceste studii nu au fost concepute pentru a evalua în mod specific efectul tratamentelor utilizate asupra exacerbărilor BPOC.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat activ, cu grupuri paralele cu durata de un an (Studiul 9), Spiolto Respimat a fost comparat cu tiotropiu 5 micrograme în ceea ce privește exacerbările BPOC. Toate medicamentele utilizate pentru tratarea afecțiunilor respiratorii, cu excepția anticolinergicilor, a beta-agoniștilor cu durată lungă de acțiune și a combinațiilor acestora au fost permise ca tratament concomitent, adică beta-agoniști cu acțiune rapidă, corticosteroizi inhalatori și xantine. Obiectivul primar a fost rata anuală a exacerbărilor BPOC moderate și severe (3939 pacienți au primit Spiolto Respimat și 3941 pacienți au primit tiotropiu 5 micrograme).

Majoritatea pacienților au fost bărbați (71,4%) și caucazieni (79,3%). Vârsta medie a fost de 66,4 ani, VEMS mediu post-bronhodilatator a fost de 1,187 l (SD 0,381), iar 29,4% dintre pacienți au avut un istoric de boli cardiovasculare importante din punct de vedere clinic.

Exacerbările BPOC moderate și severe au fost definite ca un "complex de evenimente/simptome ale căilor respiratorii inferioare (acutizate sau la debut) determinate de BPOC subsecvent, cu o durată de trei zile sau mai mult, care necesită o prescripție de antibiotice și/sau corticosteroizi sistemici și/sau spitalizare.

Tratamentul cu Spiolto Respimat a determinat o reducere cu 7% a ratei anuale de exacerbări BPOC moderate și severe comparativ cu tiotropiu 5 micrograme (RR 0.93, ÎI 99%, 0.85-1.02,  $p = 0.0498$ ). Studiul nu a atins valoarea  $p < 0,01$ , nivelul de semnificație statistică pre-stabilit.

#### Calitatea vieții asociată stării de sănătate

Spiolto Respimat a demonstrat îmbunătățirea calității vieții asociată stării de sănătate așa cum o indică scăderea valorilor scorului total calculat conform chestionarului St. George de evaluare a funcției respiratorii (SGRQ). După 24 de săptămâni, s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă statistic a valorilor medii ale scorului total SGRQ pentru Spiolto Respimat, comparativ cu tiotropiu 5 micrograme și olodaterol 5 micrograme (Tabelul 3); îmbunătățirile au fost observate în ceea ce privește toate domeniile SGRQ. Mai mulți pacienți tratați cu Spiolto Respimat au prezentat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic a scorului total SGRQ (diferență minimă importantă din punct de vedere clinic, definită drept scăderea cu cel puțin 4 unități față de inițial), comparativ cu tiotropiu 5 micrograme (57,5% față de 48,7%,  $p=0,0001$ ) și olodaterol 5 micrograme (57,5% față de 44,8%,  $p < 0,0001$ ).

#### **Tabelul 3 Scorul SGRQ total după 24 de săptămâni de tratament**

		n	Valoare medie pentru tratament (modificare față de inițial)	Diferența față de Spiolto Respimat Medie (valoarea p)
<b>Scor total</b>	<b>Inițial</b>		43,5	
	<b>Spiolto Respimat</b>	979	36,7 (-6,8)	
	<b>Tiotropiu 5 micrograme</b>	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)
	<b>Olodaterol 5 micrograme</b>	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0,002)

n= număr de pacienți

În două studii clinice suplimentare, cu durata de 12 săptămâni, controlate cu placebo, scorul total calculat conform chestionarului St. George de evaluare a funcției respiratorii (SGRQ) după 12 săptămâni a fost de asemenea inclus drept criteriu principal de evaluare a calității vieții asociată stării de sănătate.

În studiile de 12 săptămâni, Spiolto Respimat a demonstrat în săptămâna a 12-a o îmbunătățire a scorului total SGQR (criteriu principal de evaluare) cu -4,9 (ÎI 95%: -6,9, -2,9; p<0,0001) și -4,6 (ÎI 95%: -6,5, -2,6; p<0,0001) prin comparație cu placebo. Într-o analiză cumulată a studiilor de 12 săptămâni, proporția de pacienți cu o scădere semnificativă clinic a scorului total SGRQ (definit ca o scădere de cel puțin 4 unități față de valoarea inițială) în săptămâna a 12-a a fost mai mare pentru Spiolto Respimat (52% [206/393]) comparativ cu tiotropium 5 micrograme (41% [159/384]; diferență: 1,56 (ÎI 95%: 1,17, 2,07), p = 0,0022) și placebo (32% [118/370]; diferență: 2,35 (ÎI 95%: 1,75, 3,16), p < 0,0001).

#### Capacitatea inspiratorie, disconfortul respirator și rezistența la efort

Efectul Spiolto Respimat asupra capacității inspiratorii, disconfortului respirator și rezistenței la efort limitate de simptome a fost investigat în trei studii randomizate, dublu-orb, care au înrolat pacienți cu BPOC:

- (i) două studii încrucișate duplicat, cu durata de 6 săptămâni care au comparat Spiolto Respimat cu tiotropiu 5 micrograme, olodaterol 5 micrograme și placebo în timpul testului de pedalare cu intensitate constantă (450 subiecți au primit Spiolto Respimat) [Studiile 4 și 5]
- (ii) un studiu cu durata de 12 săptămâni și grupuri paralele care a comparat Spiolto Respimat cu placebo în timpul testului de pedalare cu intensitate constantă (139 subiecți au primit Spiolto Respimat) și al mersului cu viteză constantă (subgrup de pacienți) [Studiul 6]

Spiolto Respimat a îmbunătățit semnificativ capacitatea inspiratorie în repaus la 2 ore după administrarea dozei, comparativ cu tiotropiu 5 micrograme (0,114 l, p<0,0001; Studiul 4, 0,088 l, p=0,0005; Studiul 5), olodaterol 5 micrograme (0,119 l, p<0,0001; Studiul 4, 0,080, p=0,0015; Studiul 5) și placebo (0,244 l, p<0,0001; Studiul 4, 0,265, p<0,0001; Studiul 5), după 6 săptămâni.

În studiile 4 și 5, Spiolto Respimat a îmbunătățit semnificativ timpul de rezistență la efort în timpul testului de pedalare cu intensitate constantă, comparativ cu placebo, după 6 săptămâni (Studiul 4: media geometrică pentru timpul de rezistență de 454 secunde pentru Spiolto Respimat, comparativ cu 375 secunde pentru placebo [îmbunătățire de 20,9%, p<0,0001]; Studiul 5: media geometrică pentru timpul de rezistență de 466 secunde pentru Spiolto Respimat comparativ cu 411 secunde pentru placebo [îmbunătățire de 13,4%, p<0,0001]).

În Studiul 6, Spiolto Respimat a îmbunătățit semnificativ timpul de rezistență la efort în timpul testului de pedalare cu intensitate constantă, comparativ cu placebo, după 12 săptămâni (media geometrică pentru timpul de rezistență de 528 secunde pentru Spiolto Respimat, comparativ cu 464 secunde pentru placebo [îmbunătățire de 13,8%, p=0,021]).

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Spiolto Respimat la toate subgrupele de copii și adolescenți în bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), conform deciziei privind derogarea privind clasa de medicamente (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### a. Introducere generală

În condițiile administrării combinate de tiotropiu și olodaterol pe cale inhalatorie, parametrii farmacocinetici pentru fiecare componentă au fost similari celor observați în cazul administrării separate a fiecărei substanțe active.

Tiotropiu și olodaterol demonstrează un profil farmacocinetic liniar în cadrul intervalului de doze terapeutice. După administrarea repetată inhalatorie o dată pe zi, starea de echilibru a concentrațiilor plasmatiche de tiotropiu se atinge în 7 zile. Starea de echilibru a concentrațiilor plasmatiche de olodaterol este atinsă după 8 zile de administrare inhalatorie o dată pe zi, iar acumularea este de până la 1,8 ori mai mare comparativ cu administrarea unei doze unice.

### b. Caracteristici generale ale substanțelor active după administrarea medicamentului

#### Absorbție

*Tiotropiu*: datele privind excreția urinară provenite de la voluntari sănătoși tineri sugerează că aproximativ 33% din doza administrată inhalator prin intermediul inhalatorului RESPIMAT ajunge în circulația sistemică. S-a observat că biodisponibilitatea absolută în urma administrării orale a soluției a fost de 2–3%. Concentrațiile plasmatiche maxime de tiotropiu sunt observate la 5–7 minute după inhalarea prin intermediul inhalatorului RESPIMAT.

*Olodaterol*: la voluntari sănătoși, s-a estimat că biodisponibilitatea absolută a olodaterolului după inhalare este de aproximativ 30%, în timp ce biodisponibilitatea absolută s-a situat sub 1% în condițiile administrării sub formă de soluție orală. În general, concentrațiile plasmatiche maxime de olodaterol sunt atinse în interval de 10-20 de minute după inhalarea medicamentului prin utilizarea RESPIMAT.

#### Distributie

*Tiotropiu* se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de 72% și prezintă un volum de distribuție de 32 l/kg. Studiile efectuate la șobolani au arătat că tiotropiu nu traversează într-o proporție semnificativă bariera hematoencefalică.

Olodaterol se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de 60% și prezintă un volum de distribuție de 1110 l. Olodaterol este substrat pentru sistemul transportorilor P-gp, OAT1, OAT3 și OCT1.

Olodaterol nu este substrat pentru următorii transportori: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 și OCT3.

#### Metabolizare

*Tiotropiu*: este metabolizat în proporție mică. Acest aspect este dovedit de excreția în urină în proporție de 74% sub formă de substanță nemetabolizată, după administrarea intravenoasă a unei doze. Esterul tiotropiului este scindat în manieră non-enzimatică, rezultând un alcool și un acid (alcoolul N-metilscopină și acidul ditienilglicolic), ambii fără legare de receptorii muscarinici. Studiile experimentale *in vitro* pe microzomi hepatici umani și pe hepatocite umane sugerează că o parte din medicament (<20% din doza administrată intravenos) este metabolizată prin oxidare dependentă de izoenzimele 2D6 și 3A4 ale citocromului P450 (CYP) și conjugare ulterioară cu glutatation într-o varietate de metaboliți de fază II.

*Olodaterol* este metabolizat semnificativ prin glucuronoconjugare directă și prin O-demetilare la nivelul grupării metoxi, urmate de conjugare. Dintre cei șase metaboliți identificați, numai produsul neconjugat al demetilării se leagă de beta<sub>2</sub>-receptori. Cu toate acestea, acest metabolit nu este detectabil în plasmă după administrarea inhalatorie cronică a dozei terapeutice recomandate sau a unor

doze de până la 4 ori mai mari. Izoenzimele CYP2C9 și CYP2C8 ale citocromului P450, cu o contribuție neglijabilă din partea CYP3A4, sunt implicate în O-demetilarea olodaterolului, demonstrându-se pe de altă parte că izoformele UGT2B7, UGT1A1, 1A7 și 1A9 ale uridin difosfat glicoziltransferazei sunt implicate în formarea de glucuronoconjuzați de olodaterol.

### Eliminare

*Tiotropiu:* clearance-ul total la voluntari sănătoși este de 880 ml/min. După administrare intravenoasă, tiotropiu se excretă sub formă nemetabolizată în special în urină (74%). La pacienții cu BPOC, după administrare inhalatorie de doze până la atingerea stării de echilibru, excreția urinară este de 18,6% din doză, restul regăsindu-se în principal ca medicament neabsorbit din intestin, care se elimină prin materiile fecale. Clearance-ul renal al tiotropiului depășește rata de filtrare glomerulară, indicând secreția substanței active în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică al tiotropiului după administrare inhalatorie la pacienți cu BPOC variază între 27 și 45 de ore.

*Olodaterol:* eliminarea totală a olodaterolului la voluntari sănătoși este de 872 ml/min, iar eliminarea pe cale renală este de 173 ml/min. După administrarea intravenoasă de olodaterol marcat [<sup>14</sup>C], 38% din doza radiomarcată a fost identificată în urină, iar 53% în materiile fecale. Doza de olodaterol nemetabolizat recuperată în urină după administrarea intravenoasă a fost de 19%. După administrarea orală, numai 9% din doza radiomarcată (0,7% olodaterol nemodificat) a fost recuperată în urină, în timp ce majoritatea a fost recuperată în materiile fecale (84%). După administrarea intravenoasă și orală, peste 90% din doză a fost excretată în interval de 6 și respectiv 5 zile. După administrarea prin inhalare, 5-7% din doză a fost excretată sub formă de olodaterol nemodificat în urină, în cazul utilizării de doze situate în limitele intervalului de doze terapeutice la voluntari sănătoși, după atingerea stării de echilibru. Concentrațiile plasmatice de olodaterol după administrarea inhalatorie scad în manieră etapizată, cu un timp terminal de înjumătățire plasmatică de aproximativ 45 de ore.

### c. Caracteristici la grupe speciale de pacienți

*Tiotropiu:* așa cum este de așteptat în cazul tuturor medicamentelor cu eliminare predominant renală, vârsta înaintată a fost asociată cu scăderea clearance-ului renal al tiotropiului de la 347 ml/min la pacienți cu BPOC cu vârsta <65 de ani la 275 ml/min la pacienți cu BPOC cu vârsta ≥65 de ani. Aceasta nu a dus la o creștere corespunzătoare a ASC<sub>0-6,se</sub> sau a valorilor C<sub>max,se</sub>.

*Olodaterol:* o metaanaliză de farmacocinetică care a utilizat date din 2 studii clinice controlate care au înrolat 405 pacienți cu BPOC și 296 pacienți cu astm bronșic tratați cu Spiolto Respimat a demonstrat că nu este necesară nicio ajustare a dozei pe baza efectelor induse de vârstă, sex și greutate corporală asupra expunerii sistemice la olodaterol.

### Rasa

*Olodaterol:* compararea profilului farmacocinetic intra- și interstudii efectuate cu olodaterol a evidențiat o tendință pentru o expunere sistemică mai mare la subiecți de origine japoneză sau de altă origine asiatică, față de subiecții caucazieni.

Nu s-au identificat aspecte legate de siguranță în studiile clinice efectuate cu olodaterol, administrat cu ajutorul Respimat în doze de până la de două ori mai mari decât doza terapeutică recomandată, care au inclus subiecți de origine caucaziană și asiatică, cu durata de până la un an.

### Insuficiență renală

*Tiotropiu:* administrarea inhalatorie o dată pe zi a tiotropiului, până la atingerea stării de echilibru, la pacienți cu BPOC cu insuficiență renală ușoară (valori ale clearance-ului creatininei 50-80 ml/min) a dus la creșterea ușoară a ASC<sub>0-6,se</sub> (creștere între 1,8 și 30%) și valori similare ale C<sub>max,se</sub>, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (valori ale clearance-ului creatininei >80 ml/min). La subiecții cu insuficiență renală moderată până la severă (valori ale clearance-ului creatininei <50 ml/min), administrarea intravenoasă a tiotropiului a determinat dublarea valorilor totale de expunere (creștere de 82% a ASC<sub>0-4ore</sub> și valori cu 52% mai mari ale C<sub>max</sub>), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală, confirmată de valorile observate după inhalarea de pulbere uscată.

*Olodaterol:* nu au existat creșteri relevante din punct de vedere clinic ale expunerii sistemice la pacienții cu insuficiență renală.

### Insuficiență hepatică

*Tiotropiu*: nu este de așteptat ca insuficiența hepatică să aibă influență relevantă asupra profilului farmacocinetic al tiotropiului. Tiotropiu se elimină predominant pe cale renală (74% la voluntarii sănătoși tineri) și prin clivaj simplu neenzimatic al esterilor, rezultând substanțe inactive din punct de vedere farmacologic.

*Olodaterol*: nu s-au observat dovezi ale unor diferențe în ceea ce privește eliminarea olodaterolului și legarea de proteine între subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată și subiecții sănătoși din grupul de control. Nu s-a efectuat un studiu la subiecți cu insuficiență hepatică severă.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### *Tiotropiu + olodaterol*

În studiile non-clinice privind administrarea combinată de tiotropiu/olodaterol efectele au fost observate numai la valori de expunere considerate cu mult mai mari față de valoarea maximă de expunere la om, indicând un nivel minor de relevanță pentru practica clinică.

### *Tiotropiu*

Studiile privind genotoxicitatea și carcinogenitatea nu au evidențiat un risc special pentru om. Efectele nocive asupra gestației, dezvoltării embrio/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale au putut fi demonstrate numai pentru valori de doze care au indus toxicitate maternă. Bromura de tiotropiu nu a fost teratogenă la șobolani sau iepuri. Efectele la nivel respirator (iritație) și urogenital (prostatită) și toxicitatea asupra funcției de reproducere au fost observate la valori de expunere locală sau sistemică de peste cinci ori mai mari decât cele obținute prin utilizarea dozei terapeutice.

### *Olodaterol*

Studiile privind genotoxicitatea și potențialul carcinogen nu au evidențiat riscuri speciale pentru om. S-au observat incidente crescute ale leiomiomului mezovarian la șobolan și ale leiomiomului și leiomiosarcomului uterin la șoarece. Acesta este considerat un efect de clasă, observat la rozătoare după expunerea pe termen lung la doze mari de  $\beta_2$ -agoniști. Până în prezent, nu a existat nicio asociere cu cazuri de cancer la om.

La șobolan, nu au apărut efecte teratogene după inhalarea unor doze de 1054 micrograme/kg/zi (care au determinat o expunere de > 2600 ori mai mare față de valorile expunerii la om [ $ASC_{(0-24 \text{ ore})}$ ] obținute în cazul utilizării dozei de 5 micrograme). La femelele gestante de iepure NZW, administrarea inhalatorie a dozei de olodaterol 2489 micrograme/kg/zi (care a determinat o expunere de aproximativ 7130 de ori mai mare față de valorile expunerii la om obținute în cazul utilizării dozei de 5 micrograme, luându-se în considerare  $ASC_{(0-24 \text{ ore})}$ ) a evidențiat toxicitate fetală determinată de obicei de stimularea receptorilor beta-adrenergici; aceasta a inclus osificare deficitară, oase scurte/curbate, ochi întredeschis, palatoschizis, anomalii cardiovasculare. Nu au existat efecte semnificative asociate administrării inhalatorii a unei doze de 974 micrograme/kg/zi (care a determinat o expunere de aproximativ 1353 ori mai mare față de expunerea rezultată la om după utilizarea dozei de 5 micrograme, pe baza  $ASC_{(0-24 \text{ ore})}$ ).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de benzalconiu  
Edetat disodic  
Apă purificată  
Acid clorhidric 1M (pentru ajustarea nivelului de pH)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Durata de valabilitate a cartușului în timpul utilizării: 3 luni

Durata de valabilitate a inhalatorului în timpul utilizării: 1 an

Utilizare recomandată: 6 cartușe pentru un inhalator

Notă: Funcționalitatea inhalatorului RESPIMAT reutilizabil a fost demonstrată prin teste efectuate pentru 540 doze eliberate (corespunzătoare pentru 9 cartușe).

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Tipul și materialul recipientului care vine în contact cu medicamentul:

Soluție umplută în cartuș de polietilenă/polipropilenă cu capac de polipropilenă cu inel de etanșizare integrat din silicon. Cartușul este înconjurat de un cilindru din aluminiu.

Fiecare cartuș conține 4 ml de soluție de inhalat.

Mărimi de ambalaje și dispozitivele furnizate:

Ambalaj unic: 1 dispozitiv inhalator Respimat reutilizabil și 1 cartuș care furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Ambalaj triplu: 1 dispozitiv inhalator Respimat reutilizabil și 3 cartușe, fiecare cartuș furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Ambalaj unic pentru reîncărcare: 1 cartuș care furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Ambalaj triplu pentru reîncărcare: 3 cartușe, fiecare cartuș furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13224/2020/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 iunie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2023