

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Spiolto Respimat 2,5 mikrogramu/2,5 mikrogramu, inhalačný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Podaná dávka je 2,5 mikrogramov tiotrópia (ako monohydrát bromidu) a 2,5 mikrogramov olodaterolu (ako hydrochlorid) na jeden vstrech.

Podaná dávka je dávka, ktorá je dostupná pre pacienta po uvoľnení z náustka.

Pomocná látka so známym účinkom: Tento liek obsahuje 0,0011 mg benzalkónium-chloridu v každej inhalácii.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok

Číry bezfarebný inhalačný roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Spiolto Respimat je indikovaný ako bronchodilatans na udržiavaciu liečbu na zmiernenie príznakov u dospelých pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Liek je určený len na inhalačné použitie. Náplň môže byť vložená a použitá len s inhalátorom Respimat.

Dve vstreknutia z inhalátora Respimat predstavujú jednu liečebnú dávku.

##### Dospelí

Odporúčaná dávka pre dospelých je 5 mikrogramov tiotrópia a 5 mikrogramov olodaterolu podaná v dvoch vstrechoch z inhalátora Respimat jedenkrát denne vždy v rovnakom čase.

Odporúčaná dávka sa nemá prekročiť.

##### Starší pacienti

Starší pacienti môžu používať Spiolto Respimat podľa odporúčaného dávkovania.

#### Porucha funkcie pečene a funkcie obličiek

Spiolto Respimat obsahuje tiotropium, ktoré sa vylučuje prevažne renálne, a olodaterol, ktorý sa metabolizuje prevažne v pečeni.

#### Porucha funkcie pečene

Pacienti s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene môžu používať Spiolto Respimat v odporúčanej dávke.

Údaje o používaní olodaterolu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii.

#### Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek môžu používať Spiolto Respimat v odporúčanej dávke.

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\leq 50$  ml/min), pozri časti 4.4 a 5.2.

Spiolto Respimat obsahuje olodaterol. Skúsenosti s používaním olodaterolu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené.

#### Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii (do 18 rokov) neexistuje žiadne náležité použitie Spiolta Respimat.

#### Spôsob podávania

Tento liek je určený len na inhalačné použitie. Náplň sa dá vložiť a používať len s opakovane použiteľným inhalátorom Respimat. Respimat je inhalačná pomôcka, ktorá vytvára inhalačnú hmlovinu. Je určená pre jedného pacienta a jedna náplň poskytuje viacero dávok.

Opakovane použiteľný inhalátor Respimat umožňuje výmenu náplne a môže sa použiť až so 6 náplňami.

Pacienti si majú prečítať pokyny ako používať opakovane použiteľný inhalátor Respimat predtým, ako začnú používať Spiolto Respimat.

Na zabezpečenie správneho podávania lieku má lekár alebo iný zdravotnícky pracovník poučiť pacienta, ako používať inhalátor.

#### Pokyny na manipuláciu s opakovane použiteľným inhalátorom Respimat a jeho používanie

Pacient bude potrebovať použiť tento inhalátor len RAZ DENNE. Pri každom použití sa použijú DVE INHALÁCIE.



- Ak sa Spiolto Respimat nepoužíval dlhšie ako 7 dní, uvoľnite smerom na zem jednu inhaláciu.
- Ak sa Spiolto Respimat nepoužíval dlhšie ako 21 dní, zopakujte kroky 4 až 6, kým nevidíte obláčik. Potom zopakujte kroky 4 až 6 ešte trikrát.

#### **Ako sa starať o opakovane použiteľný inhalátor Respimat**

Aspoň raz do týždňa vyčistíte náustok vrátane kovovej časti vnútri náustku len vlhkou handričkou alebo utierkou.

Žiadne malé zmeny sfarbenia náustku nemajú vplyv na funkčnosť opakovane použiteľného inhalátora Respimat.

Ak je to potrebné, očistite vonkajší povrch opakovane použiteľného inhalátora Respimat vlhkou utierkou.

#### **Kedy treba vymeniť inhalátor**

Keď pacient doteraz používal inhalátor so 6 náplňami, obstarajte nové balenie Spiolta Respimat, obsahujúce inhalátor. Nepoužívajte opakovane použiteľný inhalátor Respimat dlhšie ako jeden rok odo dňa, kedy ste do inhalátora vložili prvú náplň.



## Príprava na použitie

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>1. Odstráňte priesvitný kryt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponechajte ochranný kryt.</li> <li>• Stlačte bezpečnostnú západku a zároveň druhou rukou vytiahnite priesvitný kryt.</li> </ul>                                                                                        |  |
| <p><b>2. Zasuňte náplň</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vložte náplň do inhalátora.</li> <li>• Položte inhalátor na pevný povrch a pevne ho zatláčajte nadol, až kým nezapadne na miesto.</li> </ul>                                                                                       |  |
| <p><b>3. Skontrolujte náplň a nasuňte naspäť priesvitný kryt.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na štítku inhalátora začiarknite začiarkávacie políčko, aby ste mohli sledovať počet náplní.</li> <li>• Dávajte priesvitný kryt späť na miesto, až kým nebudete počuť kliknutie.</li> </ul> |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>4. Otočte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ponechajte ochranný kryt zatvorený.</li> <li>Otáčajte priesvitným krytom v smere šípok na obale, až kým nezapadne (polovičné otočenie).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                        |   |
| <p><b>5. Otvorte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Otvárajte ochranný kryt, až kým nepovolí a nie je úplne otvorený.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |
| <p><b>6. Stlačte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nasmerujte inhalátor smerom na zem.</li> <li>Stlačte tlačidlo na uvoľnenie dávky.</li> <li>Zatvorte ochranný kryt.</li> <li>Zopakujte kroky 4 – 6, až kým sa neobjaví obláčik.</li> <li><b>Keď sa objaví obláčik</b>, zopakujte kroky 4 – 6 ešte trikrát.</li> </ul> <p>Teraz je inhalátor pripravený na použitie a poskytne 60 vstrekov (30 dávok).</p> |  |

## Každodenné používanie

|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>OTOČTE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ponechajte ochranný kryt zatvorený.</li> <li><b>OTÁČAJTE</b> priesvitný kryt v smere šípok na obale, až kým nezapadne (polovičné otočenie).</li> </ul> |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>OTVORTE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTVÁRAJTE</b> ochranný kryt , až kým nepovolí a nie je úplne otvorený.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| <p><b>STLAČTE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomaly a úplne vydýchnite.</li> <li>• Zovrite pery okolo náustku bez toho, aby ste zakryli vzduchové otvory. Nasmerujte inhalátor na zadnú stranu hrdla.</li> <li>• Zatiaľ čo sa pomaly hlboko nadýchnete ústami, <b>STLAČTE</b> tlačidlo uvoľňujúce dávku a pokračujte pomaly v nádychu, kým vydržíte.</li> <li>• Zadržte dych na 10 sekúnd alebo tak dlho ako vydržíte.</li> <li>• Pri obidvoch vstrekoch zopakujte: <b>OTOČTE, OTVORTE, STLAČTE</b>.</li> <li>• Zatvorte ochranný kryt, kým sa inhalátor znova nepoužije.</li> </ul> |  |

## Kedy treba vymeniť náplň Spiolto RespiMat

Indikátor dávok ukazuje, koľko vstrekov ostáva v náplni.



Ostáva 60 vstrekov.



Ostáva menej ako 10 vstrekov. Obstarajte novú náplň.



Náplň je spotrebovaná. Otočte priesvitným krytom a uvoľnite ho. Inhalátor je teraz v zablokovanej polohe. Náplň vytiahnite z inhalátora. Vložte novú náplň tak, aby ste počuli kliknutie (pozrite krokom 2). Nová náplň bude vyčnievať viac, ako úplne prvá náplň (pokračujte krokom 3). Nezabudnite nasadiť naspäť priesvitný kryt, aby ste inhalátor odistili.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na tiotrópium, olodaterol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na atropín alebo jeho deriváty, napr. ipratrópium alebo oxitropium, v anamnéze.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Astma

Spiolto Respimat sa nemá používať pri astme. Účinnosť a bezpečnosť Spiolta Respimat pri astme neboli sledované.

#### Liek nie je určený na akútne použitie

Spiolto Respimat nie je indikovaný na liečbu akútnych záchvatov bronchospazmu, t. j. ako záchranná liečba.

#### Paradoxný bronchospazmus

Tak ako pri iných inhalačných liekoch, aj Spiolto Respimat môže viesť k paradoxnému bronchospazmu, ktorý môže ohrozovať život. Ak sa vyskytne paradoxný bronchospazmus, Spiolto Respimat sa má okamžite vysadiť a nahradiť alternatívnou liečbou.

#### Anticholinergické účinky súvisiace s tiotrópiom

#### Glaukóm so zatvoreným uhlom, hyperplázia prostaty alebo obštrukcia hrdla močového mechúra

Pre anticholinergickú aktivitu tiotrópie sa má Spiolto Respimat podávať opatrne u pacientov s glaukómom so zatvoreným uhlom, s hyperpláziou prostaty alebo obštrukciou hrdla močového mechúra.

#### Očné príznaky

Pacienti si majú dávať pozor, aby im roztok nevnikli do očí. Majú byť poučení, že to môže spôsobiť precipitáciu alebo zhoršenie glaukómu so zatvoreným uhlom, bolesť očí alebo diskomfort, prechodné neostré videnie, irizáciu videnia alebo farebné obrazce spojené s červenými očami z konjunktiválnej kongescie a korneálneho edému. Ak sa objaví ktorákoľvek z kombinácii týchto očných príznakov, pacienti majú prestať používať Spiolto Respimat a okamžite konzultovať so špecialistom.

#### Zubné kazy

Sucho v ústach, ktoré bolo zaznamenané pri anticholinergickej liečbe, môže pri dlhodobom používaní viesť k zubným kazom.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Keďže pri znížených obličkových funkciách stúpa plazmatická koncentrácia tiotrópie, u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\leq$  ako 50 ml/min) sa Spiolto Respimat podáva vtedy, ak očakávaný prínos prevyšuje potenciálne riziko. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú dlhodobé skúsenosti (pozri časť 5.2).

#### Kardiovaskulárne účinky

Skúsenosti s liekom Spiolto Respimat sú obmedzené u pacientov s infarktom myokardu počas predchádzajúceho roka, nestabilnou alebo život ohrozujúcou srdcovou arytmiou, hospitalizovaných z dôvodu srdcového zlyhania počas predchádzajúceho roka alebo s diagnózou paroxyzmálnej tachykardie ( $> 100$  tepov za minútu) v anamnéze, pretože títo pacienti boli z klinických štúdií vylúčení. V týchto skupinách pacientov sa má Spiolto Respimat používať opatrne.

Tak ako iné beta<sub>2</sub>-adrenergné agonisty, aj olodaterol môže mať u niektorých pacientov klinicky významný účinok na kardiovaskulárny systém, čo sa môže prejaviť ako zvýšená tepová frekvencia, zvýšený krvný tlak a/alebo iné príznaky. V prípade výskytu takýchto účinkov môže byť potrebné prerušiť liečbu. Ďalej sa hlásili zmeny na elektrokardiograme (EKG) vyvolané beta-adrenergnými agonistami, ako je sploštenie vlny T a depresia segmentu ST, hoci klinický význam týchto pozorovaní nie je známy.

Dlhodobो pôsobiace beta<sub>2</sub>-adrenergné agonisty sa majú podávať s opatrnosťou pacientom s kardiovaskulárnymi ochoreniami, najmä s ischemickou chorobou srdca, ťažkou kardiálnou dekompenzáciou, srdcovými arytmiami, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, hypertenziou a aneuryzmou, pacientom s konvulzívnymi poruchami alebo tyreotoxikózou, pacientom so známym alebo suspektným predĺžením intervalu QT (napr. QT > 0,44 s) a pacientom, ktorí na sympatomimetické amíny neprimerane reagujú.

#### Hypokaliémia

U niektorých pacientov môžu beta<sub>2</sub>-adrenergné agonisty spôsobiť významnú hypokaliémiu, ktorá môže eventuálne vyvolať nežiaduce účinky na kardiovaskulárny systém. Zníženie hladiny draslíka v sére je zvyčajne prechodné, nevyžaduje si suplementáciu. U pacientov s ťažkou CHOCHP môže hypoxia a súčasná liečba ďalšími liekmi zosilniť hypokaliémiu (pozri časť 4.5), čo môže zvýšiť náchylnosť na srdcové arytmie.

#### Hyperglykémia

Inhalácia vysokých dávok beta<sub>2</sub>-adrenergných agonistov môže viesť k zvýšeniu hladiny glukózy v plazme.

#### Anestézia

Opatrnosť je potrebná v prípade plánovaných operácií s anestetikami na báze halogénových uhlíkovodíkov z dôvodu zvýšenej náchylnosti na nežiaduce účinky beta-agonisticky pôsobiacich bronchodilatancií na srdce.

Spiolto Respimat sa nemá používať v kombinácii s inými liekmi, ktoré obsahujú dlhodobो pôsobiace beta<sub>2</sub>-adrenergné agonisty.

Pacienti, ktorí používajú inhalačné krátkodobо pôsobiace beta<sub>2</sub>-adrenergné agonisty na pravidelnej báze (napr. štyrikrát denne), majú byť poučení o tom, ako ich používať len na symptomatickú úľavu akútnych respiračných príznakov.

Spiolto Respimat sa nemá používať častejšie než jedenkrát denne.

#### Precitlivenosť

Tak ako pri všetkých liekoch, aj po podaní Spiolta Respimat sa môžu vyskytnúť okamžité reakcie z precitlivenosti.

#### Pomocné látky

Benzalkónium-chlorid môže spôsobiť sipot a problémy s dýchaním. U pacientov s astmou je zvýšené riziko výskytu týchto nežiaducich účinkov.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Aj keď sa nevykonali žiadne formálne štúdie *in vivo* zamerané na liekové interakcie medzi Spioltom Respimat a inými liekmi, inhalačný Spiolto Respimat sa používa súbežne s inými liekmi na CHOCHP

vrátane krátkodobo pôsobiacich sympatomimetických bronchodilatancií a inhalačných kortikosteroidov bez klinických dôkazov liekových interakcií.

#### Anticholinergiká

Súbežné podávanie tiotropium-bromidu, jednej zložky lieku Spiolto Respimat, s inými liekmi obsahujúcimi anticholinergiká sa neskúmalo, a preto sa neodporúča.

#### Adrenergné látky

Súbežné podávanie iných adrenergných látok (samotných alebo ako súčasť kombinovanej liečby) môže zosilniť nežiaduce účinky lieku Spiolto Respimat.

#### Deriváty xantínu, steroidy alebo diuretiká

Súbežná liečba derivátmi xantínu, steroidmi alebo diuretikami nešetriacimi draslík môže zosilniť akýkoľvek hypokaliemizujúci účinok adrenergných agonistov (pozri časť 4.4).

#### Betablokátory

Beta-adrenergné blokátory môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok olodaterolu. Podľa potreby možno zvážiť kardioselektívne beta-adrenergné blokátory, musia sa však podávať s opatrnosťou.

#### Inhibitory MAO a tricyklické antidepresíva, lieky predlžujúce QTc

Inhibitory monoaminoxidázy, tricyklické antidepresíva alebo iné liečivá, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc, môžu zosilniť účinok Spiolta Respimat na kardiovaskulárny systém.

#### Farmakokinetické interakcie liečivo-liečivo

V štúdiách interakcií liečivo-liečivo so súbežným podaním flukonazolu, ktorý sa použil ako modelový inhibítor CYP2C9, sa nepozoroval žiaden významný účinok na systémovú expozíciu olodaterolu.

Súbežné podanie ketokonazolu ako silného inhibítora P-gp a CYP3A4 zvýšilo systémovú expozíciu olodaterolu približne o 70 %. Nie je potrebná úprava dávky lieku Spiolto Respimat.

*In vitro* výskumy potvrdili, že olodaterol neinhibuje enzýmy CYP ani transportéry liečiv pri plazmatických koncentráciách dosiahnutých v klinickej praxi.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

#### Tiotrópium

O používaní tiotropia u tehotných žien je veľmi obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách nenasvedčujú žiadnemu priamemu ani nepriamemu škodlivému účinku, pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu v klinicky relevantných dávkach (pozri časť 5.3).

#### Olodaterol

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o gravidných ženách vystavených účinku olodaterolu. Predklinické údaje pre olodaterol preukázali účinky typické pre beta-adrenergné agonisty pri vysokých násobkoch liečebných dávok (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Spiolto Respimat počas gravidity.

Tak ako iné beta<sub>2</sub>-adrenergné agonisty, aj olodaterol, jedna zložka lieku Spiolto Respimat, môže inhibovať pôrodné kontrakcie v dôsledku relaxačného účinku na hladké svalstvo maternice.

### Dojčenie

Nie sú dostupné klinické údaje od dojčiacich žien vystavených účinkom tiotrópia a/alebo olodaterolu.

V štúdiách na zvieratách sa tak pri tiotrópiu, ako aj pri olodaterole zistili účinné látky a/alebo ich metabolity v mlieku dojčiacich potkanov, nie je však známe, či sa tiotrópium a/alebo olodaterol vylučuje do ľudského materského mlieka

Rozhodnutie o tom, či pokračovať v dojčení alebo ukončiť ho alebo pokračovať v liečbe Spioltom Respimat, alebo ukončiť ju, sa má urobiť po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Spioltom Respimat pre ženu.

### Fertilita

Klinické údaje týkajúce sa fertility nie sú pre tiotrópium a olodaterol ani pre kombináciu oboch zložiek dostupné. Predklinické štúdie vykonané s jednotlivými zložkami, tiotrópiom a olodaterolom, nepreukázali žiadne náznaky nežiaducich účinkov na fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacientov však treba upozorniť, aby pri používaní Spiolta Respimat hlásili závrat a neostré videnie. Preto sa má pri vedení vozidiel a obsluhu strojov odporučiť opatrnosť. Ak sa u pacientov tieto príznaky vyskytnú, majú sa vyvarovať potenciálne nebezpečným činnostiam, ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### **a. Súhrn profilu bezpečnosti**

Mnoho uvedených nežiaducich účinkov možno pripísať anticholinergickým vlastnostiam tiotrópium-bromidu alebo  $\beta_2$ -adrenergickým vlastnostiam olodaterolu, zložkám lieku Spiolto Respimat.

### **b. Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov**

Frekvencie priradené nežiaducim účinkom uvedeným nižšie sa zakladajú na odhadovaných pomeroch incidencie nežiaducich liekových reakcií (t. j. udalostí pripisovaných Spioltu Respimat), pozorovaných v skupine s tiotrópiom v dávke 5 mikrogramov/s olodaterolom

v dávke 5 mikrogramov (5 646 pacientov), získaných zo 8 klinických štúdií kontrolovaných liečivom alebo placebom prebiehajúcich v paralelných skupinách s pacientmi s CHOCHP s trvaním liečby v rozsahu 4 až 52 týždňov.

Nežiaduce účinky hlásené vo všetkých klinických štúdiách lieku Spiolto Respimat sú uvedené nižšie podľa tried systémových orgánov.

Patria medzi ne aj všetky nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli pri každej zložke podávanej samostatne.

Frekvencia je uvedená s použitím nasledujúcej konvencie:

*Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov)*

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                      | <b>Nežiaduca reakcia</b>                           | <b>Frekvencia</b> |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Infekcie a nákazy</b>                               | Nazofaryngitída                                    | neznáme           |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                    | Dehydratácia                                       | neznáme           |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                       | Závraty                                            | menej časté       |
|                                                        | Insomnia                                           | zriedkavé         |
|                                                        | Bolesti hlavy                                      | menej časté       |
| <b>Poruchy oka</b>                                     | Neostré videnie                                    | zriedkavé         |
|                                                        | Glaukóm                                            | neznáme           |
|                                                        | Zvýšený vnútroočný tlak                            | neznáme           |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>               | Atriálna fibrilácia                                | zriedkavé         |
|                                                        | Tachykardia                                        | menej časté       |
|                                                        | Palpitácie                                         | zriedkavé         |
|                                                        | Supraventrikulárna tachykardia                     | zriedkavé         |
|                                                        | Hypertenzia                                        | zriedkavé         |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> | Kašeľ                                              | menej časté       |
|                                                        | Dysfónia                                           | menej časté       |
|                                                        | Laryngitída                                        | zriedkavé         |
|                                                        | Faryngitída                                        | zriedkavé         |
|                                                        | Epistaxa                                           | zriedkavé         |
|                                                        | Bronchospazmus                                     | zriedkavé         |
|                                                        | Sinusitída                                         | neznáme           |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             | Sucho v ústach                                     | menej časté       |
|                                                        | Zápcha                                             | zriedkavé         |
|                                                        | Orofaryngeálna kandidóza                           | zriedkavé         |
|                                                        | Gingivitída                                        | zriedkavé         |
|                                                        | Nauzea                                             | zriedkavé         |
|                                                        | Intestinálna obštrukcia vrátane paralytického ilea | neznáme           |
|                                                        | Dysfágia                                           | neznáme           |
|                                                        | Gastroezofageálny reflux                           | neznáme           |
|                                                        | Glositída                                          | neznáme           |
|                                                        | Stomatitída                                        | zriedkavé         |

|                                                                      |                              |           |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------|
|                                                                      | Zubný kaz                    | neznáme   |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva, poruchy imunitného systému</b> | Precitlivenosť               | zriedkavé |
|                                                                      | Angioedém                    | zriedkavé |
|                                                                      | Urtikária                    | zriedkavé |
|                                                                      | Pruritus                     | zriedkavé |
|                                                                      | Anafylaktická reakcia        | neznáme   |
|                                                                      | Vyrážka                      | zriedkavé |
|                                                                      | Infekcia kože a vred na koži | neznáme   |
|                                                                      | Suchá koža                   | neznáme   |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>    | Artralgia                    | zriedkavé |
|                                                                      | Bolesť chrbta <sup>1</sup>   | zriedkavé |
|                                                                      | Opuch kĺbov                  | zriedkavé |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                             | Retencia moču                | zriedkavé |
|                                                                      | Infekcia močových ciest      | zriedkavé |
|                                                                      | Dyzúria                      | zriedkavé |

<sup>1</sup> nežiaduce účinky hlásené pri Spiolto Respimat, ale nie pri jednotlivých zložkách podávaných samostatne

c. Popis vybraných nežiaducich účinkov:

Spiolto Respimat v dôsledku svojich zložiek tiotropium a olodaterol zlučuje anticholinergické a  $\beta_2$ -adrenergické vlastnosti.

Profil anticholinergických nežiaducich reakcií

V dlhodobých 52-týždňových klinických štúdiách so Spioltom Respimat bolo najčastejšie pozorovaným nežiaducim anticholinergickým účinkom sucho v ústach, ktoré sa vyskytlo približne u 1,3 % pacientov liečených liekom Spiolto Respimat a u 1,7 % pacientov v liečebnej skupine s tiotropiom v dávke 5 mikrogramov a u 1 % pacientov v liečebnej skupine s olodaterolom v dávke 5 mikrogramov. Sucho v ústach viedlo k prerušeniu liečby u 2 z 4 968 pacientov (0,04 %) liečených Spioltom Respimat.

Medzi závažné nežiaduce účinky v súvislosti s anticholinergickými účinkami patrí glaukóm, zápcha, intestinálna obštrukcia vrátane paralytického ilea a retencia moču.

Profil beta<sub>2</sub>-adrenergických nežiaducich reakcií

Olodaterol, jedna zložka Spiolta Respimat, je člen terapeutickej triedy dlhodobo pôsobiacich beta<sub>2</sub>-adrenergických agonistov. Preto sa má zohľadniť výskyt iných nežiaducich účinkov súvisiacich s triedou beta-adrenergických agonistov, ako je arytmia, ischemia myokardu, angína pectoris, hypotenzia, tremor, nervozita, svalové kŕče, únava, malátnosť, hypokaliémia, hyperglykémia a metabolická acidóza.

d. Iné osobitné populácie

Vo vyššom veku sa môže vyskytnúť zvýšenie anticholinergických účinkov.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

O predávkovaní liekom Spiolto Respimat je obmedzené množstvo informácií. Spiolto Respimat bol sledovaný v dávke 5 mikrogramov/10 mikrogramov (tiotropium/olodaterol) u pacientov s CHOCHP a v dávke 10 mikrogramov/40 mikrogramov (tiotropium/olodaterol) u zdravých dobrovoľníkov; nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné účinky. Predávkovanie by mohlo viesť k zosilneným antimuskarínovým účinkom tiotropia a/alebo nadmerným  $\beta_2$ -agonistickým účinkom olodaterolu.

#### Príznaky

##### *Predávkovanie anticholinergikom tiotropium*

Vysoké dávky tiotropia môžu viesť k anticholinergickým prejavom a príznakom.

U zdravých dobrovoľníkov sa nevyskytli žiadne nežiaduce systémové anticholinergické účinky po jednorazovej inhalačnej dávke do 340 mikrogramov tiotropium-bromidu. Navyše u zdravých dobrovoľníkov neboli pozorované žiadne relevantné nežiaduce účinky okrem sucha v ústach/krku a suchej sliznice nosa, po 14-dňovej liečbe inhalačným roztokom tiotropia do 40 mikrogramov s výnimkou výrazne zníženej produkcie slín od 7. dňa.

##### *Predávkovanie $\beta_2$ -agonistom olodaterol*

Predávkovanie olodaterolom bude pravdepodobne viesť k nadmerným účinkom typickým pre  $\beta_2$ -adrenergne agonisty, napr. k ischémii myokardu, hypertenzii alebo hypotenzii, tachykardii, arytmiám, palpitácii, závratu, nervozite, insomnii, úzkosti, bolesti hlavy, tremoru, suchu v ústach, svalovým kŕčom, nauzei, únave, malátnosti, hypokaliémii, hyperglykémii a metabolickej acidóze.

#### Liečba predávkovania

Liečba liekom Spiolto Respimat sa má ukončiť. Indikovaná je podporná a symptomatická liečba. V závažných prípadoch majú byť pacienti hospitalizovaní. Možno uvažovať o použití kardioselektívnych betablokátorov, no len s maximálnou opatnosťou, pretože použitie beta-adrenergného blokátora môže vyvolať bronchospazmus.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na obštrukčné choroby dýchacích ciest, adrenergiká v kombinácii s anticholinergikami

ATC kód: R03AL06

#### Mechanizmus účinku

##### *Spiolto Respimat*

Spiolto Respimat je inhalačný roztok s fixnou kombináciou antagonistu muskarínových receptorov s dlhodobým účinkom, tiotropium, a dlhodobो pôsobiaceho agonistu  $\beta_2$ -adrenergných receptorov, olodaterol (LAMA/LABA), ktorý je podaný prostredníctvom inhalátora produkujúceho jemnú hmlovinu Spiolto Respimat.

Dve aktívne zložky lieku poskytujú aditívny bronchodilatačný účinok v dôsledku ich odlišného mechanizmu účinkovania. Keďže sa ukazuje, že muskarínové receptory sú výraznejšie umiestnené v centrálnych dýchacích cestách, zatiaľ čo  $\beta_2$ -adrenoreceptory majú vyššiu hladinu expresie v periférnych dýchacích cestách, kombinácia tiotrópia a olodaterolu by mala zabezpečiť optimálnu bronchodiláciu vo všetkých oblastiach pľúc.

#### *Tiotrópium*

Tiotrópium-bromid je dlhodobý účinkujúci špecifický antagonist muskarínových receptorov. Má podobnú afinitu k subtypom  $M_1$  –  $M_5$ . V dýchacích cestách sa tiotrópium-bromid kompetitívne a reverzibilne viaže na  $M_3$  receptory hladkého svalstva bronchov, antagonizuje cholinergický (bronchokonstrikčný) účinok acetylcholínu, čím spôsobuje relaxáciu hladkého svalstva bronchov. Účinok je závislý od dávky a trvá viac než 24 hodín. Tiotrópium-bromid ako N-kvartérne anticholinergikum je topicky (broncho-)selektívny pri inhalačnom podávaní, čím je daný akceptovateľný terapeutický rozsah, skôr než sa prejavia systémové anticholinergické účinky.

#### *Olodaterol*

Olodaterol má vysokú afinitu a vysokú selektivitu k ľudskému  $\beta_2$ -adrenoreceptoru.

*In vitro* štúdie preukázali, že olodaterol vykazuje 241-násobne vyššiu agonistickú aktivitu na  $\beta_2$ -adrenoreceptoch v porovnaní s  $\beta_1$ -adrenoreceptormi a 2 299-násobne vyššiu agonistickú aktivitu v porovnaní s  $\beta_3$ -adrenoreceptormi.

Zlúčenina vykazuje svoje farmakologické účinky prostredníctvom naviazania sa na  $\beta_2$ -adrenoreceptory a ich aktiváciou po lokálnom podaní vo forme inhalácie.

Aktivácia týchto receptorov v dýchacích cestách vedie k stimulácii intracelulárnej adenylátcyklázy, enzýmu, ktorý sprostredkúva syntézu cyklického-3',5'-adenozínmonofosfátu (cAMP). Zvýšené hladiny cAMP indukujú bronchodiláciu relaxáciou hladkých svalových buniek dýchacích ciest. Olodaterol má predklinický profil dlhodobého pôsobiaceho selektívneho agonistu  $\beta_2$ -adrenoreceptorov (LABA) s rýchlym nástupom účinku a trvaním účinku minimálne 24 hodín.

Beta-adrenoreceptory sú rozdelené na tri podtypy:  $\beta_1$ -adrenoreceptory prevažne expresované v hladkom svalstve srdca,  $\beta_2$ -adrenoreceptory prevažne expresované v hladkom svalstve dýchacích ciest a  $\beta_3$ -adrenoreceptory prevažne expresované v tukovom tkanive. Beta<sub>2</sub>-agonisty spôsobujú bronchodiláciu. Napriek tomu, že  $\beta_2$ -adrenoreceptor je prevažne adrenergný receptor v hladkých svaloch dýchacích ciest, je prítomný aj na povrchu rôznych ďalších buniek vrátane epitelu pľúc a endotelových buniek a v srdci. Presná funkcia  $\beta_2$ -receptorov v srdci nie je známa, no ich prítomnosť zvyšuje pravdepodobnosť, že aj vysoko selektívne  $\beta_2$ -adrenergne agonisty môžu mať účinky na srdce.

#### Účinky na elektrofyziológiu srdca

##### *Tiotrópium*

V štúdií zameranej na QT interval, zahŕňajúcej 53 zdravých dobrovoľníkov, podávanie inhalačného prášku tiotrópium v dávke 18 mikrogramov a 54 mikrogramov (t. j. trojnásobok terapeutickej dávky) počas 12 dní nevedlo k významnému predĺženiu QT intervalov na EKG.

##### *Olodaterol*

Účinok olodaterolu na interval QT/QTc na EKG sa skúmal u 24 zdravých mužov dobrovoľníkov a žien dobrovoľníčok v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom a liečivom (moxifloxacin) kontrolovanej štúdií. Olodaterol v jednorazových dávkach 10, 20, 30 a 50 mikrogramov preukázal, že v porovnaní s placebom priemerná zmena voči východiskovému stavu v intervale QT po 20 minútach až 2 hodinách po podaní sa zvýšili v závislosti od dávky od 1,6 (10 mikrogramov olodaterolu) do 6,5 ms (50 mikrogramov olodaterolu), pričom horný limit obojstranného 90 % intervalu spoľahlivosti bol kratší než 10 ms pri všetkých hladinách dávok pre jednotlivé korigované intervaly QT (QTcI).

Účinok 5 mikrogramov a 10 mikrogramov olodaterolu na tepovú frekvenciu a rytmus srdca sa hodnotil pomocou priebežného 24-hodinového zaznamenávania EKG (monitorovanie Holterom) v podskupine 772 pacientov v 48-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3. Nepozorovala sa dávková ani časová súvislosť s tendenciami alebo so vzormi závažných priemerných zmien tepovej frekvencie alebo predčasných úderov. Posuny východiskových hodnôt na konci liečby pri predčasných úderoch nenaznačili významné rozdiely medzi 5 mikrogramami olodaterolu, 10 mikrogramami olodaterolu a placebom.

#### *Spiolto Respimat*

Vo dvoch 52-týždňových randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách s liekom Spiolto Respimat bolo zaradených 5 162 pacientov s CHOCHP. V združenej analýze sa počet účastníkov so zmenami QTcF (s korekciou podľa Fridericia) intervalu > 30 ms oproti východiskovej hodnote 40 minút po podaní dávky v 85., 169. a 365. deň pohyboval v rozpätí od 3,1 %, 4,7 % a 3,6 % v skupine so Spioltom Respimat v porovnaní s 4,1%, 4,4 % a 3,6 % v skupine s olodaterolom 5 mikrogramov a 3,4 %, 2,3 % a 4,6 % v skupine s tiotropíom 5 mikrogramov, v danom poradí.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinický vývojový program fázy III pre Spiolto Respimat zahŕňal tri randomizované, dvojito zaslepené štúdie:

- (i) dve opakované 52-týždňové klinické štúdie s paralelnými skupinami porovnávajúce Spiolto Respimat s tiotropíom 5 mikrogramov a olodaterolom 5 mikrogramov (1 029 účastníkov používalo Spiolto Respimat) [Klinické štúdie 1 a 2],
- (ii) jedna 6-týždňová skrížená klinická štúdia porovnávajúca Spiolto Respimat s tiotropíom 5 mikrogramov a olodaterolom 5 mikrogramov a placebom (139 účastníkov používalo Spiolto Respimat) [Klinická štúdia 3].

V týchto klinických štúdiách sa komparátory, tiotropíum 5 mikrogramov, olodaterol 5 mikrogramov a placebo, podávali prostredníctvom inhalátora Respimat.

#### Charakteristika pacientov

Väčšina z 5 162 pacientov zaradených do globálnych 52-týždňových klinických štúdií [Klinické štúdie 1 a 2] boli muži (73 %), belosi (71 %) alebo Aziati (25 %), s priemerným vekom 64,0 rokov. Priemerný FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatátora bol 1,37 l (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). Priemerná schopnosť reagovať na podanie  $\beta_2$ -agonistu bola 16,6 % východiskovej hodnoty (0,171 l). Medzi respiračné lieky povolené v rámci súbežnej liečby patrili inhalačné kortikosteroidy [47 %] a xantíny [10 %].

6-týždňová klinická štúdia [Klinická štúdia 3] sa vykonala v Európe a Severnej Amerike. Väčšina zo zaradených 219 pacientov boli muži (59 %) a belosi (99 %), s priemerným vekom 61,1 roka. Priemerný FEV<sub>1</sub> po podaní bronchodilatátora bol 1,55 l (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). Priemerná schopnosť reagovať na podanie  $\beta_2$ -agonistu bola 15,9 % východiskovej hodnoty (0,193 l). Medzi respiračné lieky povolené v rámci súbežnej liečby patrili inhalačné kortikosteroidy [41 %] a xantíny [4 %].

#### Účinky na pľúcne funkcie

V 52-týždňových štúdiách poskytol Spiolto Respimat podávaný raz denne ráno jasné zlepšenie pľúcnych funkcií v priebehu 5 minút po prvej dávke v porovnaní s tiotropíom 5 mikrogramov (priemerné 0,137 l zvýšenie FEV<sub>1</sub> pri Spiolte Respimat vs 0,058 l pri tiotropíu 5 mikrogramov [p < 0,0001] a 0,125 l pri olodaterole 5 mikrogramov [p = 0,16]).

V oboch štúdiách sa pozorovali signifikantné zlepšenia v odpovedi FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> a odpovedi minimálneho FEV<sub>1</sub> po 24 týždňoch (primárne koncové ukazovatele pľúcnych funkcií) pri Spiolte Respimat v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov a olodaterolom 5 mikrogramov (tabuľka 1).

**Tabuľka 1 Rozdiel v odpovedi FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> a odpovedi minimálneho FEV<sub>1</sub> pri Spiolte Respimat v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov, olodaterolom 5 mikrogramov po 24 týždňoch (Klinická štúdia 1 a 2)**

|                                 | Odpoveď FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3h</sub> |         |          |         | Odpoveď minimálneho FEV <sub>1</sub> |         |          |         |
|---------------------------------|----------------------------------------------|---------|----------|---------|--------------------------------------|---------|----------|---------|
|                                 | Štúdia 1                                     |         | Štúdia 2 |         | Štúdia 1                             |         | Štúdia 2 |         |
|                                 | n                                            | Priemer | N        | Priemer | n                                    | Priemer | n        | Priemer |
| <b>Spiolto Respimat verzus</b>  | 522                                          | –       | 502      | –       | 521                                  | –       | 497      | –       |
| <b>Tiotrópium 5 mikrogramov</b> | 526                                          | 0,117 l | 500      | 0,103 l | 520                                  | 0,071 l | 498      | 0,050 l |
| <b>Olodaterol 5 mikrogramov</b> | 525                                          | 0,123 l | 507      | 0,132 l | 519                                  | 0,082 l | 503      | 0,088 l |

východisková hodnota FEV<sub>1</sub> pred liečbou: Štúdia 1 = 1,16 l; Štúdia 2 = 1,15 l

p ≤ 0,0001 pri všetkých porovnaníach

n = počet pacientov

Pacienti s vyšším stupňom reverzibility pri meraní východiskových hodnôt vo všeobecnosti preukázali so Spioltom Respimat vyššiu bronchodilatačnú odpoveď ako pacienti s nižším stupňom reverzibility pri meraní východiskových hodnôt.

Zvýšené bronchodilatačné účinky Spiolta Respimat v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov a olodaterolom 5 mikrogramov sa zachovali počas celého 52-týždňového obdobia liečby. Spiolto Respimat zlepšil aj rannú a večernú maximálnu výdychovú rýchlosť (PEFR, peak expiratory flow rate) v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov a olodaterolom 5 mikrogramov, meraní podľa denných záznamov pacienta.

V 6-týždňovej klinickej štúdii Spiolto Respimat preukázal signifikantne vyššiu odpoveď FEV<sub>1</sub> v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov, olodaterolom 5 mikrogramov a placebo (p < 0,0001) počas celého 24-hodinového dávkovacieho intervalu (tabuľka 2).

**Tabuľka 2 Priemerný rozdiel v FEV<sub>1</sub> (l) za 3, 12 a 24 hodín a rozdiel v minimálnom FEV<sub>1</sub> (l) pri Spiolte Respimat v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov, olodaterolom 5 mikrogramov a placebo po 6 týždňoch (Klinická štúdia 3)**

|                                 | n   | 3 h priemer | n   | 12 h priemer | 24 h priemer <sup>1</sup> | Minimálne |
|---------------------------------|-----|-------------|-----|--------------|---------------------------|-----------|
| <b>Spiolto Respimat verzus</b>  | 138 |             | 138 |              |                           |           |
| <b>Tiotrópium 5 mikrogramov</b> | 137 | 0,109       | 135 | 0,119        | 0,110                     | 0,079     |
| <b>Olodaterol 5 mikrogramov</b> | 138 | 0,109       | 136 | 0,126        | 0,115                     | 0,092     |
| <b>Placebo</b>                  | 135 | 0,325       | 132 | 0,319        | 0,280                     | 0,207     |

východisková hodnota FEV<sub>1</sub> pred liečbou = 1,30 l

<sup>1</sup>primárny koncový ukazovateľ

p < 0,0001 pri všetkých porovnaníach

n = počet pacientov

#### Dyspnoe

Po 24 týždňoch (klinické skúšanie 1 a 2) bolo priemerné fokálne skóre TDI 1,98 jednotky pri Spiolte Respimat, so signifikantným zlepšením v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov (priemerný rozdiel 0,36;  $p = 0,008$ ) a olodaterolom 5 mikrogramov (priemerný rozdiel 0,42;  $p = 0,002$ ).

Viac pacientov liečených Spioltom Respimat malo klinicky významné zlepšenie fokálneho skóre TDI (MCID, definované ako hodnota najmenej 1 jednotky) v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov (54,9 % vs 50,6 %,  $p = 0,0546$ ) a olodaterolom 5 mikrogramov (54,9 % vs 48,2 %,  $p = 0,0026$ ).

#### Použitie záchrannnej liečby

Pacienti liečení Spioltom Respimat použili menej záchranného salbutamolu počas dňa a noci v porovnaní s pacientmi liečenými tiotrópiom 5 mikrogramov a olodaterolom 5 mikrogramov (priemerné použitie záchranného lieku cez deň pri Spiolte Respimat 0,76 prípadu za deň v porovnaní s 0,97 prípadu za deň pri tiotrópiu 5 mikrogramov a 0,87 prípadu za deň pri olodaterole 5 mikrogramov,  $p < 0,0001$ ; priemerné použitie záchranného lieku cez noc pri Spiolte Respimat 1,24 prípadu za deň v porovnaní s 1,69 prípadu za deň pri tiotrópiu 5 mikrogramov a 1,52 prípadu za deň pri olodaterole 5 mikrogramov,  $p < 0,0001$ , klinické skúšanie 1 a 2).

#### Celkové hodnotenie pacientom

Pacienti liečení Spioltom Respimat si všimli významnejšie zlepšenie svojho respiračného stavu v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov a olodaterolom 5 mikrogramov, a to na základe škály Celkového hodnotenia pacientom (Patient's Global Rating, PGR) (klinické skúšanie 1 a 2).

#### Exacerbácie

Tiotrópium v dávke 5 mikrogramov už v minulosti preukázalo štatisticky signifikantné zníženie rizika exacerbácií CHOCHP v porovnaní s placebom. Exacerbácie CHOCHP boli zaradené ako ďalší koncový ukazovateľ v 52-týždňových pivotných klinických štúdiách (klinické štúdie 1 a 2). V spoločnom súbore údajov bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla najmenej jedna stredne ťažká/ťažká exacerbácia CHOCHP, 27,7 % pri Spiolte Respimat a 28,8 % pri tiotrópiu 5 mikrogramov ( $p = 0,39$ ). Tieto štúdie neboli špecificky navrhnuté na hodnotenie účinku liečby z hľadiska exacerbácií CHOCHP.

V klinickom randomizovanom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní, prebiehajúcim v paralelných skupinách v trvaní jedného roka (klinické skúšanie 9), sa Spiolto Respimat porovnával s tiotrópiom 5 mikrogramov, čo sa týka exacerbácií CHOCHP. Ako súbežná liečba boli povolené všetky respiračné lieky okrem anticholinergík, dlhodobo pôsobiacich beta-agonistov a ich kombinácií, t.j. rýchlo pôsobiace beta agonisty, inhalačné kortikosteroidy a xantíny. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo zistiť medziročnú mieru výskytu stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií CHOCHP (3 939 pacientov dostávalo Spiolto Respimat a 3 941 pacientov dostávalo tiotrópium 5 mikrogramov).

Väčšina pacientov boli muži (71,4 %) a belosi (79,3 %). Priemerný vek bol 66,4 rokov, priemerný FEV1 po podaní bronchodilatancia bol 1,187 l (SD 0,381) a 29,4 % pacientov zaznamenalo v minulosti klinicky významné kardiovaskulárne ochorenie.

Stredne ťažké až ťažké exacerbácie CHOCHP sa definovali ako „súbor udalostí/príznakov dolných dýchacích ciest (ich nárast alebo vznik nových), ktoré súviseli so základným ochorením CHOCHP, s trvaním tri alebo viac dní, čo si vyžiadalo predpísanie antibiotík a/alebo systémových steroidov a/alebo hospitalizáciu“.

Liečba Spiolto Respimat viedla k 7 % zníženiu medziročnej miery výskytu stredne ťažkých až ťažkých exacerbácií CHOCHP v porovnaní s liečbou tiotrópiom 5 mikrogramov (rate ratio (RR) 0,93; 99 % konfidenčný interval (CI), 0,85-1,02;  $p=0,0498$ ). V štúdiu sa nedosiahla hodnota  $p < 0,01$ , čo bola pred-spcifikovaná miera významnosti pre klinickú štúdiu.

#### Kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom

Spiolto Respimat preukázal zlepšenie kvality života, súvisiace so zdravotným stavom, čo sa dokázalo znížením celkového skóre respiračného dotazníka nemocnice Sv. Juraja (SGRQ). Po 24 týždňoch (klinické skúšanie 1 a 2) sa zistilo štatisticky významné zlepšenie priemerného celkového skóre SGRQ pre Spiolto Respimat v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov a olodaterolom 5 mikrogramov (Tabuľka 3); zlepšenie sa zistilo vo všetkých doménach dotazníka SGRQ. Viac pacientov, ktorí boli liečení Spiolto Respimat, zaznamenalo klinicky významné zlepšenie celkového skóre SGRQ (MCID, čo sa definovalo ako pokles o najmenej 4 jednotky voči východiskovým hodnotám) v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov (57,5 % vs. 48,7 %,  $p = 0,0001$ ) a olodaterolom 5 mikrogramov (57,5 % vs. 44,8 %,  $p < 0,0001$ ).

**Tabuľka 3: Celkové skóre dotazníka SGRQ po 24 týždňoch liečby (Štúdia 1 a 2)**

|                  |                             | n   | Priemerná liečba<br>(zmena<br>východiskových<br>hodnôt) | Rozdiel voči Spiolto<br>Respimat |
|------------------|-----------------------------|-----|---------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                  |                             |     |                                                         | Priemer (p-hodnota)              |
| Celkové<br>skóre | Východiskové hodnoty        |     | 43,5                                                    |                                  |
|                  | Spiolto Respimat            | 979 | 36,7 (-6,8)                                             |                                  |
|                  | Tiotrópium 5<br>mikrogramov | 954 | 37,9 (-5,6)                                             | -1,23 (p = 0,025)                |
|                  | Olodaterol 5<br>mikrogramov | 954 | 38,4 (-5,1)                                             | -1,69 (p = 0,002)                |

n= počet pacientov

V dvoch ďalších placebom kontrolovaných klinických skúšaniach v trvaní 12 týždňov (klinické skúšanie 7 a 8) bolo celkové skóre SGRQ po 12 týždňoch zaradené ako primárny koncový ukazovateľ ako miera kvality života súvisiacej so zdravotným stavom.

V klinických skúšaniach v trvaní 12 týždňov preukázal Spiolto Respimat zlepšenie, v porovnaní s placebom v týždni 12, čo sa týka celkového priemerného skóre SGRQ (primárny koncový ukazovateľ) v hodnote -4,9 (95 % CI: -6,9; -2,9;  $p < 0,0001$ ) a -4,6 (95 % CI: -6,5; -2,6;  $p < 0,0001$ ). V spojenej pomocnej analýze klinických skúšaní v trvaní 12 týždňov, bol podiel pacientov s klinicky významným poklesom celkového skóre SGRQ v týždni 12 (čo sa definuje ako pokles o najmenej 4 jednotky voči východiskovým hodnotám) vyšší u Spiolto Respimat (52 % [206/393]) ako u tiotrópie 5 mikrogramov (41 % [159/384]; miera pravdepodobnosti: 1,56 (95 % CI: 1,17; 2,07),  $p = 0,0022$ ) a placeba (32 % [118/370]; miera pravdepodobnosti: 2,35 (95 % CI: 1,75; 3,16),  $p < 0,0001$ ).

#### Inspiračná kapacita, ťažkosti pri dýchaní a tolerancia fyzickej záťaže

Účinok lieku Spiolto Respimat na inspiračnú kapacitu, ťažkosti pri dýchaní a toleranciu fyzickej záťaže obmedzenú príznakmi sa skúmal v troch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách u pacientov s CHOCHP:

- dve opakované 6-týždňové krížové klinické skúšania porovnávajúce Spiolto Respimat s tiotrópiom 5 mikrogramov, olodaterolom 5 mikrogramov a placebom počas bicyklovania s konštantnou záťažou (450 účastníkov dostávalo Spiolto Respimat) [klinické skúšanie 4 a 5],
- jedno 12-týždňové klinické skúšanie s paralelnými skupinami, porovnávajúce Spiolto Respimat s placebom počas bicyklovania s konštantnou záťažou (139 účastníkov dostávalo

Spiolto Respimat) a chôdze s konštantnou rýchlosťou (podskupina pacientov) [klinické skúšanie 6].

Spiolto Respimat signifikantne zlepšil respiračnú kapacitu v pokoji dve hodiny po podaní dávky v porovnaní s tiotrópiom 5 mikrogramov (0,114 l,  $p < 0,0001$ ; klinická štúdia 4, 0,088 l,  $p = 0,0005$ ; klinické skúšanie 5), olodaterolom 5 mikrogramov (0,119 l,  $p < 0,0001$ ; klinické skúšanie 4, 0,080 l,  $p = 0,0015$ ; klinické skúšanie 5) a placebom (0,244 l,  $p < 0,0001$ ; klinické skúšanie 4, 0,265 l,  $p < 0,0001$ ; klinické skúšanie 5) po 6 týždňoch.

V klinických skúšaniach 4 a 5 Spiolto Respimat signifikantne zlepšil čas tolerancie fyzickej záťaže počas bicyklovania s konštantnou záťažou v porovnaní s placebom po 6 týždňoch (klinické skúšanie 4: geometrický priemer času tolerancie fyzickej záťaže 454 sekúnd pri Spiolte Respimat v porovnaní so 375 sekundami pri placebe (20,9 % zlepšenie,  $p < 0,0001$ ); klinické skúšanie 5: geometrický priemerný čas tolerancie fyzickej záťaže 466 sekúnd pri Spiolte Respimat v porovnaní so 411 sekundami pri placebe (13,4 % zlepšenie,  $p < 0,0001$ ).

V klinickom skúšaní 6 Spiolto Respimat signifikantne zlepšil čas tolerancie fyzickej záťaže počas bicyklovania s konštantnou záťažou v porovnaní s placebom po 12 týždňoch (geometrický čas tolerancie fyzickej záťaže 528 sekúnd pri Spiolte Respimat v porovnaní so 464 sekundami pri placebe (13,8 % zlepšenie,  $p = 0,021$ ).

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Spioltom Respimat vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) podľa rozhodnutia o výnimkách pre určitú triedu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **a. Všeobecný úvod**

Keď sa tiotrópium a olodaterol podávali spolu inhalačne, farmakokinetické parametre každej zložky sa podobali farmakokinetickým parametrom pozorovaným vtedy, keď sa každá účinná látka podala samostatne.

Tiotrópium a olodaterol vykazovali lineárnu farmakokinetiku v terapeutickom rozpätí. Po opakovanej inhalácii jedenkrát denne sa rovnovážny stav tiotrópie dosiahol do 7. dňa. Rovnovážny stav olodaterolu sa dosiahne po 8 dňoch inhalácie raz denne a kumulácia v porovnaní s jednorazovou dávkou je 1,8-násobná.

### **b. Všeobecná charakteristika liečiva po podaní lieku**

#### Absorpcia

*Tiotrópium:* Údaje od mladých zdravých dobrovoľníkov o vylučovaní do moču dokazujú, že približne 33 % dávky inhalovanej inhalátorom RESPIMAT sa dostane do systémovej cirkulácie. Zistilo sa, že absolútna biologická dostupnosť perorálne podaného roztoku je 2 – 3 %. Maximálne plazmatické koncentrácie tiotrópie sú pozorované 5 – 7 minút po inhalácii cez RESPIMAT.

*Olodaterol:* U zdravých dobrovoľníkov bola absolútna biologická dostupnosť olodaterolu po inhalácii odhadnutá približne na 30 %, ak sa však podával vo forme perorálneho roztoku, absolútna biologická dostupnosť bola nižšia než 1 %. Maximálne plazmatické koncentrácie olodaterolu sa vo všeobecnosti dosiahnu v priebehu 10 až 20 minút po inhalácii liečiva cez RESPIMAT.

### Distribúcia

Väzba *tiotropia* na plazmatické bielkoviny je 72 % a distribučný objem je 32 l/kg. Štúdie na potkanoch ukazujú, že tiotropium vo významnom rozsahu neprechádza hematoencefalickou bariérou.

Väzba *olodaterolu* na plazmatické bielkoviny je približne 60 % a distribučný objem je 1 110 l. Olodaterol je substrátom transportérov P-gp, OAT1, OAT3 a OCT1. Olodaterol nie je substrátom nasledujúcich transportérov: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 a OCT3.

### Biotransformácia

*Tiotropium*: Rozsah biotransformácie je malý. Je to zrejmé z renálnej exkrécie 74 % nezmenenej látky po intravenóznom podaní. Ester tiotropium-bromidu sa neenzymaticky štiepi na alkohol a kyselinu (N-metylskopín a kyselinu dietylenglykolovú), ktoré sa neviažu na muskarínové receptory. *In vitro* experimenty na mikrozómoch ľudskej pečene a ľudských hepatocytoch naznačujú, že určité množstvo látky (< 20 % dávky po intravenóznom podaní) sa metabolizuje oxidáciou závislou od cytochrómu P450 (CYP) 2D6 a 3A4 a následne konjugáciou s glutatiónom na rôzne metabolity fázy II.

*Olodaterol* sa značne metabolizuje priamou glukuronidáciou a O-demetyláciou na metoxyskupine, po ktorých nasleduje konjugácia. Zo šiestich identifikovaných metabolitov sa iba nekonjugovaný produkt demetylácie viaže na beta<sub>2</sub>-receptory. Tento metabolit však nie je v plazme detegovateľný po dlhodobej inhalácii odporúčanej terapeutickej dávky ani po dávkach 4-násobne vyšších. Izoenzýmy cytochrómu P450 CYP2C9 a CYP2C8, so zanedbateľným vplyvom CYP3A4, sa podieľajú na O-demetylácii olodaterolu, zatiaľ čo sa potvrdilo, že izoformy uridín-difosfát-glykozyl-transferázy UGT2B7, UGT1A1, 1A7 a 1A9 sa podieľajú na vzniku glukuronidov olodaterolu.

### Eliminácia

*Tiotropium*: Celkový klírens u zdravých dobrovoľníkov je 880 ml/min. Intravenózne podané tiotropium sa zväčša nezmenené vylúči močom (74 %). Po inhalácii roztoku pacientmi s CHOCHP do dosiahnutia rovnovážneho stavu tvorí renálne vylučovanie 18,6 % dávky, zvyšok predstavuje prevažne neabsorbovanú látku v čreve, ktorá je vylúčená stolicou. Renálny klírens tiotropia prevyšuje glomerulárnu filtráciu, čo naznačuje sekréciu látky do moču. Účinný polčas tiotropia po inhalácii pacientmi s CHOCHP sa pohybuje medzi 27 a 45 h.

*Olodaterol*: Celkový klírens olodaterolu u zdravých dobrovoľníkov je 872 ml/min a renálny klírens je 173 ml/min. Po intravenóznom podaní [<sup>14</sup>C]-značeného olodaterolu sa 38 % rádioaktívnej dávky objavilo v moči a 53 % sa objavilo v stolici. Množstvo nezmeneného olodaterolu zisteného v moči po intravenóznom podaní bolo 19 %. Po perorálnom podaní sa v moči zistilo iba 9 % rádioaktivity (0,7 % nezmeneného olodaterolu), zatiaľ čo v stolici bol zistený hlavný podiel (84 %). Viac než 90 % dávky sa vylúčilo v priebehu 6 a 5 dní po intravenóznom a perorálnom podaní, v danom poradí. Po inhalácii vylučovanie nezmeneného olodaterolu močom počas dávkovacieho intervalu u zdravých dobrovoľníkov v rovnovážnom stave predstavovalo 5 % – 7 % dávky. Plazmatické koncentrácie olodaterolu po inhalácii klesajú multifázicky s terminálnym polčasom približne 45 hodín.

### c. Osobitné skupiny pacientov

*Tiotropium*: Tak ako sa očakáva pri všetkých prevažne renálne vylučovaných liekoch, zvyšujúci sa vek sa spája so znížením renálneho klírensu tiotropia z 347 ml/min u pacientov s CHOCHP vo veku < 65 rokov na 275 ml/min u pacientov s CHOCHP vo veku ≥ 65 rokov. Toto neviedlo k zodpovedajúcemu zvýšeniu hodnôt AUC<sub>0–6, ss</sub> ani C<sub>max,ss</sub>.

*Olodaterol*: Farmakokinetická metaanalýza s použitím údajov z dvoch kontrolovaných klinických štúdií, ktoré zahŕňali 405 pacientov s CHOCHP a 296 pacientov s astmou, preukázala, že nie je potrebná úprava dávky na základe vplyvu veku, pohlavia a telesnej hmotnosti na systémovú expozíciu olodaterolu.

### Rasa

*Olodaterol*: Porovnanie farmakokinetických údajov v štúdiách a skrížene medzi štúdiami s olodaterolom odhalilo tendenciu vyššej systémovej expozície u Japoncov a iných Aziatov v porovnaní s belochmi.

V klinických štúdiách s belochmi a Aziatmi sa neidentifikovali žiadne bezpečnostné obavy pri dvojnásobných dávkach odporúčanej terapeutickej dávky olodaterolu Respimat do jedného roka.

### Insuficiencia obličiek

*Tiotrópium*: Po inhalačnom podaní tiotrópia raz denne do dosiahnutia rovnovážneho stavu u pacientov s CHOCHP viedla ľahká porucha funkcie obličiek ( $CL_{CR}$  50 – 80 ml/min) k mierne vyšším hodnotám  $AUC_{0-6,ss}$  (o 1,8 – 30 % vyššej) a podobným hodnotám  $C_{max,ss}$  v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ( $CL_{CR}$  > 80 ml/min). U pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú poruchu funkcie obličiek ( $CL_{CR}$  < 50 ml/min), intravenózne podávanie tiotrópia viedlo k dvojnásobne vyššej celkovej expozícii (o 82 % vyššej  $AUC_{0-4h}$  a o 52 % vyššej  $C_{max}$ ) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, čo sa potvrdilo aj pozorovaniami po inhalácii suchého prášku.

*Olodaterol*: U pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli klinicky významné zvýšenia systémovej expozície.

### Insuficiencia pečene

*Tiotrópium*: Neočakáva sa, že by pečenná nedostatočnosť mala relevantný vplyv na farmakokinetiku tiotrópia. Tiotrópium je predominantne eliminované renálnou exkréciou (74 % u mladých zdravých dobrovoľníkov) a jednoduchý ester sa neenzymaticky štiepi na farmakologicky neaktívne látky.

*Olodaterol*: Medzi jedincami s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a ich zdravými kontrolami neboli viditeľné rozdiely v eliminácii olodaterolu ani väzba na bielkoviny sa nelíšila. Nevykonala sa štúdia s jedincami s ťažkou poruchou funkcie pečene.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### *Tiotrópium + olodaterol*

Účinky v predklinických štúdiách s kombináciou tiotrópia/olodaterol sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne prekračujúce maximálnu expozíciu u ľudí, čo poukazuje na malý význam pre klinické používanie.

### *Tiotrópium*

Štúdie zamerané na genotoxicitu a karcinogénny potenciál nepreukázali u ľudí žiadne výnimočné riziko. Škodlivý vplyv na tehotenstvo, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj sa zistil len pri maternálnych toxických dávkach. Tiotrópium-bromid nie je teratogénny pri potkanoch ani králikoch. Zmeny na respiračnom (iritácia) a urogenitálnom (prostatitída) systéme a reprodukčná toxicita sa zistili pri lokálnom a systémovom podávaní dávok vyšších ako päťnásobok terapeutickej dávky.

### *Olodaterol*

Štúdie zamerané na genotoxicitu a karcinogénny potenciál nepreukázali u ľudí žiadne výnimočné riziko. Pozorovala sa zvýšená incidencia leiomyómu mezoovária pri potkanoch a leiomyómu maternice a leiomyosarkómu pri myšiach. Toto sa považuje za účinok triedy liekov, ktorý sa pozoroval pri hľadácoch po dlhodobej expozícii vysokým dávkam  $\beta_2$ -agonistov. Dosiaľ sa  $\beta_2$ -agonisty nespájali s nádorovými ochoreniami u ľudí.

Pri potkanoch sa nevyskytli teratogénne účinky po inhalácii dávok do 1 054 mikrogramov/kg/deň (> 2 600-násobok expozície u ľudí ( $AUC_{(0-24h)}$ ) pri dávke 5  $\mu g$ ). Pri gravidných NZW králikoch (NZW, novozélandský biely králik) vykazovala inhalačná dávka olodaterolu 2 489 mikrogramov/kg/deň

(približne 7 130-násobok expozície u ľudí pri 5 mikrogramoch na základe  $AUC_{(0-24h)}$ ) toxicitu na plod následkom charakteristickej stimulácie beta-adrenoceptorov; patrí sem nepravidelná osifikácia, krátke/zakrivené kosti, čiastočne otvorené oko, rázštep podnebia, kardiovaskulárne abnormality. Po inhalácii dávky 974 mikrogramov/kg/deň (približne 1 353-násobok dávky 5 mikrogramov na základe  $AUC_{(0-24h)}$ ) sa nevyskytli významné účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

benzalkónium-chlorid  
edetan disodný  
voda, čistená  
1 M kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky  
Čas použiteľnosti náplne po prvom otvorení: 3 mesiace

Čas použiteľnosti inhalátora po prvom otvorení: 1 rok

Odporúčané použitie: 6 náplní na inhalátor

Poznámka: Fungovanie opakovane použiteľného inhalátora RESPIMAT bolo preukázané pri skúškach s 540 inhaláciami (zodpovedajúcimi 9 náplňami).

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neuchovávajúte v mrazničke.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Druh a materiál obalu, ktorý je v kontakte s liekom:  
Roztok je naplnený do polyetylénových/polypropylénových náplní s polypropylénovým ochranným uzáverom s integrovaným silikónovým tesniacim krúžkom. Náplň je uložená v hliníkovom valci. Každá náplň obsahuje 4 ml inhalačného roztoku.

Veľkosť balenia a priložené pomôcky:

Jednotlivé balenie: 1 opakovane použiteľný inhalátor Respimat a 1 náplň, obsahujúca 60 vstrekov (30 liečebných dávok)

Trojité balenie: 1 opakovane použiteľný inhalátor Respimat a 3 náplne, obsahujúce po 60 vstrekov (po 30 liečebných dávok)

Jednotlivé balenie náplne: 1 náplň, obsahujúca 60 vstrekov (30 liečebných dávok)

Trojité balenie náplne: 3 náplne, obsahujúce po 60 vstrekov (po 30 liečebných dávok)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim nad Rýnom  
Nemecko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

14/0203/15-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. júna 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. októbra 2020

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Január 2025