

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spiolto Respimat 2,5 mikrogramů/2,5 mikrogramů roztok k inhalaci

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Podaná dávka obsahuje 2,5 mikrogramů tiotropia (ve formě monohydrátu tiotropium-bromidu) a 2,5 mikrogramů olodaterolu (ve formě olodaterol-hydrochloridu) v jednom vstříku.

Podaná dávka je dávka, která je po průchodu náustkem pacientovi k dispozici.

Pomocná látka se známým účinkem: Tento léčivý přípravek obsahuje 0,0011 mg benzalkonium-chloridu v jednom vstříku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci  
Čirý bezbarvý roztok k inhalaci

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Spiolto Respimat je indikován jako udržovací bronchodilatační léčba ke zmírnění symptomů u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Přípravek je určen pouze k inhalaci. Náplň lze vložit a použít pouze s inhalátorem Respimat.

Jednu léčivou dávku tvoří dva vstříky z inhalátoru Respimat.

##### Dospělí

Doporučená dávka přípravku je 5 mikrogramů tiotropia a 5 mikrogramů olodaterolu podaná jako dva vstříky z inhalátoru Respimat jednou denně, ve stejnou denní dobu.

Doporučená dávka nemá být překročena.

##### Starší pacienti

Starší pacienti mohou používat přípravek Spiolto Respimat v doporučené dávce.

##### Porucha funkce jater a ledvin

Spiolto Respimat obsahuje tiotropium, které se vylučuje převážně renální cestou, a olodaterol, který se převážně metabolizuje v játrech.

### Porucha funkce jater

Pacienti s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater mohou používat přípravek Spiolto Respimat v doporučené dávce.

Neexistují žádné dostupné údaje o použití přípravku Spiolto Respimat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

### Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mohou používat přípravek Spiolto Respimat v doporučené dávce. Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\leq 50$  ml/min) viz body 4.4 a 5.2.

Přípravek Spiolto Respimat obsahuje olodaterol. Existuje omezená zkušenost s použitím olodaterolu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

### Pediatrická populace

Neexistují žádné relevantní zkušenosti s použitím přípravku Spiolto Respimat u pediatrické populace (do 18 let věku).

### Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro inhalační podání. Náplň lze vložit a používat pouze v inhalátoru Respimat pro opakované použití. Respimat je inhalátor, který vytváří sprej k inhalaci. Je určen pro použití samotným pacientem a pro vícenásobné podání dávek z jedné náplně. V inhalátoru Respimat pro opakované použití lze náplň vyměnit a použít jej až na 6 náplní.

Pacienti se mají seznámit s tímto návodem k použití před tím, než začnou inhalátor pro opakované použití přípravku Spiolto Respimat používat.

K zajištění správného podání léčivého přípravku musí být pacientovi ukázáno, jak správně používat inhalátor, lékařem nebo jiným zdravotnickým pracovníkem.

### Návod k použití inhalátoru Respimat pro opakované použití

Pacient bude inhalátor používat pouze JEDNOU DENNĚ. Při každém použití se provedou DVA VSTŘIKY.



- Pokud inhalátor Spiolto Respimat nebyl používán déle než 7 dní, provede se jeden vstřík s inhalátorem otočeným náustkem směrem k zemi.
- Pokud inhalátor Spiolto Respimat nebyl používán déle než 21 dnů, opakují se kroky 4 až 6 v bodě „Příprava inhalátoru k použití“, dokud se neobjeví zřetelný obláček. Pak se znovu třikrát opakují kroky 4 až 6.

### **Jak pečovat o inhalátor pro opakované použití Respimat**

Očištění náustku včetně jeho vnitřní kovové součásti provádějte pouze vlhkou látkou nebo papírovým kapesníkem, a to nejméně jedenkrát týdně.

Funkci inhalátoru pro opakované použití Respimat neovlivňují žádné menší změny barvy náustku. V případě potřeby otřete vnější část inhalátoru pro opakované použití Respimat vlhkým hadříkem.



### **Kdy je nutné inhalátor vyměnit**

Pokud pacient v inhalátoru použil již 6 náplní, pacient obdrží nový inhalátor, který je součástí balení přípravku Spiolto Respimat. Nepoužívejte inhalátor pro opakované použití Respimat déle než jeden rok od doby, kdy byla vložena první náplň.






## Příprava inhalátoru k použití

<p><b>1. Sejměte průhledný vnější obal</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kryt zůstává uzavřen.</li><li>• Stiskněte bezpečnostní pojistku a současně druhou rukou stáhněte průhledný vnější obal směrem dolů.</li></ul>	
<p><b>2. Vložte náplň</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zasuňte náplň do inhalátoru.</li><li>• Náplň je nutno zasunovat silně tlakem proti pevnému povrchu, až zacvakne na své místo.</li></ul>	
<p><b>3. Zaznamenejte počet použitých náplní a vraťte průhledný vnější obal zpět</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zaškrtněte políčko na štítku inhalátoru pro kontrolu počtu již použitých náplní.</li><li>• Vraťte průhledný vnější obal na své místo, až zacvakne.</li></ul>	
<p><b>4. Otočte průhledný vnější obal</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kryt zůstává uzavřen.</li><li>• Otáčejte průhledným vnějším obalem ve směru šipek na štítku, dokud se neozve cvaknutí (půl otáčky).</li></ul>	

<p><b>5. Otevřete kryt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Otevřete kryt tak, aby plně odskočil.</li> </ul>	
<p><b>6. Stiskněte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Namiřte inhalátor směrem k zemi.</li> <li>Stiskněte tlačítko uvolňující dávku.</li> <li>Uzavřete kryt.</li> <li>Opakujte kroky 4-6, dokud se neobjeví zřetelný obláček.</li> <li><b>Jakmile se objeví zřetelný obláček, opakujte kroky 4-6 ještě třikrát.</b></li> </ul> <p>Inhalátor je nyní připraven k použití pro 60 vstříků (30 léčivých dávek).</p>	

### Denní používání inhalátoru

<p><b>OTÁČEJTE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kryt zůstává uzavřen.</li> <li><b>OTÁČEJTE</b> průhledným vnějším obalem ve směru šipek na štítku, dokud se neozve cvaknutí (půl otáčky).</li> </ul>	
--	--

<p><b>OTEVŘETE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTEVŘETE</b> kryt tak, aby plně odskočil.</li> </ul>	
<p><b>STISKNĚTE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalu a plně vydechněte.</li> <li>• Sevřete rty těsně kolem konce náustku, aniž byste jimi překryl(a) vzduchový ventil. Nasměrujte inhalátor směrem k zadní vnitřní části krku.</li> <li>• Během pomalého a hlubokého nádechu ústy <b>STISKNĚTE</b> prstem tlačítko uvolňující dávku a pokračujte v pomalém nádechu tak dlouho, jak je to pro Vás možné.</li> <li>• Zadržte dech na 10 sekund nebo na tak dlouho, jak je to pro Vás možné.</li> <li>• Opakujte kroky „<b>OTÁČEJTE</b>“, „<b>OTEVŘETE</b>“, „<b>STISKNĚTE</b>“ celkem pro 2 vstříky.</li> <li>• Přiklopte kryt, dokud nebudete potřebovat inhalátor znovu použít.</li> </ul>	

### Kdy je nutné náplň Spiolto Respimat vyměnit

Indikátor dávek ukazuje, na kolik vstříků vystačí zbytek náplně v inhalátoru.



Zbývá 60 vstříků.



Zbývá méně než 10 vstříků. Je třeba obdržet novou náplň.



Náplň je zcela spotřebována. Otočte průhledným vnějším obalem inhalátoru, tím ji uvolníte. Inhalátor je nyní v uzamčené poloze. Vyjměte spotřebovanou náplň z inhalátoru a poté vložte náplň novou, až zacvakne na své místo (viz krok 2). Nová náplň bude vyčnívat

trochu více než náplň předchozí (pokračujte bodem 3). Nezapomeňte vrátit zpět průhledný vnější obal, tím se inhalátor uvolní.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na atropin nebo jeho deriváty, např. ipratropium nebo oxitropium v anamnéze.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Astma

Spiolto Respimat se nesmí používat při astmatu. Účinnost a bezpečnost přípravku Spiolto Respimat u astmatu nebyla hodnocena.

#### Spiolto Respimat není indikován pro akutní použití

Spiolto Respimat není indikován k léčbě akutních záchvatů bronchospasmu, tj. jako úlevová terapie.

#### Paradoxní bronchospasmus

Podobně jako u jiných inhalačních léků může Spiolto Respimat vyvolat paradoxní bronchospasmus, který může mít život ohrožující průběh. Pokud dojde k paradoxnímu bronchospasmu, podávání přípravku Spiolto Respimat je nutno ihned přerušit a zahájit alternativní léčbu.

#### Anticholinergní účinky spojené s tiotropiem

##### Glaukom s úzkým úhlem, hyperplazie prostaty nebo obstrukce hrdla močového měchýře

Vzhledem k anticholinergním vlastnostem tiotropia je nutno Spiolto Respimat podávat s opatrností u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty nebo obstrukcí hrdla močového měchýře.

#### Oční symptomy

Pacienti musí být upozorněni, aby jim sprej nevnikli při aplikaci do očí. Musí být poučeni o tom, že by mohlo dojít k vyvolání nebo ke zhoršení glaukomu s úzkým úhlem, bolestem očí nebo očnímu diskomfortu, přechodnému rozmazanému vidění, vizuálnímu haló nebo vidění barevných obrazů spojenému se zarudnutím očí v důsledku překrvení spojivky a otoku rohovky. Pokud se některé z kombinací těchto očních příznaků objeví, musí pacienti používání přípravku Spiolto Respimat ukončit a ihned vyhledat pomoc lékaře.

#### Zubní kazy

Sucho v ústech, které se vyskytuje při léčbě anticholinergiky, může být při dlouhodobé expozici spojeno se zubním kazem.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\leq 50$  ml/min) dochází ke zvyšování plazmatické koncentrace tiotropia, může být Spiolto Respimat těmto pacientům podáván jen v případech, kdy očekávaný přínos léčby převyšuje její potenciální rizika. S léčbou pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí nejsou dlouhodobé zkušenosti (viz 5.2).

#### Kardiovaskulární účinky

Z klinických studií byli vyloučeni pacienti s anamnézou infarktu myokardu během posledního roku, s nestabilní nebo život ohrožující srdeční arytmií, pacienti hospitalizovaní pro srdeční selhání během posledního roku, nebo s diagnózou paroxysmální tachykardie ( $>100$  tepů za minutu). Proto jsou zkušenosti s těmito skupinami pacientů omezené. Spiolto Respimat je nutno u těchto skupin pacientů používat opatrně.

Podobně jako jiné léky ze skupiny beta<sub>2</sub>-adrenergických agonistů může olodaterol vyvolat u některých pacientů klinicky významné kardiovaskulární účinky, které se projevují zvýšením tepové frekvence, krevního tlaku a/nebo přítomností příznaků. V případě, že se takové účinky objeví, může být nutné léčbu přerušit. Navíc bylo hlášeno, že beta-adrenergní agonisté vedou ke změnám křivky EKG, jako je oploštění T vln a deprese segmentu ST, ačkoli klinický význam těchto pozorování není znám.

Beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisty s dlouhodobým účinkem je třeba podávat opatrně u pacientů s kardiovaskulárními poruchami, zejména při ischemické chorobě srdeční, těžké kardiální dekompenzaci, srdečních arytmiích, hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, hypertenzi, při přítomnosti aneurysmatu, u pacientů s křečovými poruchami nebo s tyreotoxikózou, u pacientů se známým nebo suspektním prodloužením intervalu QT (například QT > 0,44 s) a u pacientů, kteří jsou nadměrně vnímaví k sympatomimetickým aminům.

#### Hypokalemie

Beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisté mohou u některých pacientů vyvolat významnou hypokalemii, která má potenciál působit nežádoucí kardiovaskulární účinky. Pokles draslíku v séru je obvykle přechodný a nevyžaduje suplementaci. U pacientů se závažnou CHOPN může být hypokalemie potencována hypoxií a současným podáváním jiných léků (viz bod 4.5), což může zvýšit náchylnost ke vzniku srdečních arytmií.

#### Hyperglykemie

Inhalace vysokých dávek beta<sub>2</sub>-adrenergických agonistů může vést ke zvýšení hladiny plazmatické glukózy.

#### Anestezie

V případě plánované operace s použitím halogenovaných uhlovodíkových anestetik je nutná opatrnost z důvodu zvýšené náchylnosti k nežádoucím kardiálním účinkům beta-agonisticky působících bronchodilatancí.

Spiolto Respimat nesmí být používán spolu s jinými léky obsahujícími dlouhodobě působící beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisty.

Pacienti, kteří pravidelně používají beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisty s krátkodobým účinkem (například čtyřikrát denně), musí být poučeni o jejich používání pouze k symptomatické úlevě od akutních dýchacích potíží.

Spiolto Respimat se nemá používat častěji než jednou denně.

#### Hypersenzitivita

Podobně jako u všech léků také po podání přípravku Spiolto Respimat mohou nastat reakce okamžité hypersenzitivity.

#### Pomocné látky

Benzalkonium-chlorid může způsobit sípání nebo dýchací obtíže. Zvýšené riziko těchto nežádoucích účinků je u pacientů s astmatem.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Ačkoliv nebyly prováděny oficiální studie *in vivo* zabývající se lékovými interakcemi mezi přípravkem Spiolto Respimat a dalšími léky, přípravek Spiolto Respimat byl současně inhalačně podáván s jinými léky užívanými při léčbě CHOPN, včetně krátkodobě působících sympatomimetických bronchodilatancí a inhalačních kortikosteroidů, a to bez vzniku klinických projevů lékových interakcí.

### Anticholinergní léky

Současné podávání tiotropium-bromidu, jedné ze složek přípravku Spiolto Respimat, s jinými léky obsahujícími anticholinergika nebylo hodnoceno, a proto se nedoporučuje.

### Adrenergní léky

Současné podávání jiných léčivých přípravků působících na adrenergní receptory (samotných nebo jako součást kombinované léčby) může umocnit nežádoucí účinky přípravku Spiolto Respimat.

### Deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretika

Současná léčba deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretiky nešetřícími kalium může umocnit hypokalemický účinek adrenergních agonistů (viz bod 4.4).

### Beta-blokátory

Beta-adrenergní blokátory mohou oslabit nebo působit proti účinku olodaterolu. Je nutno zvážit podávání kardioselektivních beta-blokátorů a při léčbě je nutná opatrnost.

### Inhibitory MAO a tricyklická antidepresiva, léky prodlužující QTc interval

Inhibitory monoaminoxidázy nebo tricyklická antidepresiva či jiné léky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval, mohou zesílit účinek přípravku Spiolto Respimat na kardiovaskulární systém.

### Farmakokinetické lékové interakce

Při současném podávání s flukonazolem, který byl použit jako modelový inhibitor CYP2C9, nebyl pozorován ve studiích lékových interakcí žádný významný vliv na systémovou expozici olodaterolu.

Současné podávání spolu s ketokonazolem, který je silným inhibitorem P-gp a CYP3A4, vedlo ke zvýšení systémové expozice olodaterolu přibližně o 70 %. Není nutná žádná úprava dávky.

Výzkum *in vitro* ukázal, že olodaterol v plazmatických koncentracích, kterých je dosahováno v klinické praxi, neinhibuje enzymy CYP nebo transportéry léků.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

#### Tiotropium

Údaje o podávání tiotropia těhotným ženám jsou velmi omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky při klinicky významných dávkách (viz bod 5.3).

#### Olodaterol

Pro olodaterol nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se expozice v těhotenství. Předklinické údaje u olodaterolu odhalily účinky typické pro beta-adrenergní agonisty při vysokých násobcích terapeutických dávek (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Spiolto Respimat v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Podobně jako další beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisté, může olodaterol, jedna ze složek přípravku Spiolto Respimat, bránit porodu z důvodu relaxačního účinku na hladkou svalovinu dělohy.

### Kojení

Klinické údaje od kojících žen používajících tiotropium a/nebo olodaterol nejsou k dispozici.

Ve studiích provedených na zvířatech byla přítomnost tiotropia a olodaterolu a/nebo jejich metabolitů zjištěna v mléce kojících samic potkanů, ale není známo, zda tiotropium a/nebo olodaterol přechází do lidského mateřského mléka.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit podávání přípravku Spiolto Respimat.

#### Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility nejsou pro tiotropium a olodaterol nebo kombinaci obou látek k dispozici. Předklinické studie provedené s jednotlivými látkami tiotropiem a olodaterolem neprokázaly žádný nežádoucí účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti však musí být informováni o tom, že při použití přípravku Spiolto Respimat byly hlášeny případy závratí a rozmazaného vidění. Proto je nutno doporučit opatrnost během řízení nebo při obsluze strojů. Pokud se tyto příznaky objeví, je nutné vyvarovat se potenciálně riskantních činností, jako je řízení nebo obsluha strojů.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### a. Souhrn bezpečnostního profilu

Mnoho z uvedených nežádoucích účinků může být připsáno anticholinergním účinkům tiotropium-bromidu nebo beta<sub>2</sub>-adrenergním účinkům olodaterolu, složek přípravku Spiolto Respimat.

##### b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Četnosti přiřazené k níže uvedeným nežádoucím účinkům jsou založeny na hrubé frekvenci výskytu nežádoucích účinků (tj. příhod přisuzovaných přípravku Spiolto Respimat) pozorovaných ve skupině pacientů s CHOPN používajících dávku 5 mikrogramů tiotropia/5 mikrogramů olodaterolu (5646 pacientů), shrnuté z 8 léčivou látkou nebo placebem kontrolovaných klinických studií s paralelním uspořádáním skupin a s trváním léčby v rozsahu 4 až 52 týdnů.

Nežádoucí účinky, hlášené ve všech klinických studiích s přípravkem Spiolto Respimat, jsou uvedeny níže a rozděleny podle tříd orgánových systémů.

Zahrnují rovněž všechny nežádoucí účinky hlášené pro jednotlivé léčivé látky přípravku.

Četnost výskytu je definována za použití následující konvence:

*Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).*

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Nazofaryngitida	Není známo
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Dehydratace	Není známo
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závrať	Méně časté
	Nespavost	Vzácné
	Bolest hlavy	Méně časté
<b>Poruchy oka</b>	Rozmazané vidění	Vzácné

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence</b>
	Glaukom	Není známo
	Zvýšený nitrooční tlak	Není známo
<b>Srdeční poruchy</b>	Fibrilace síní	Vzácné
	Tachykardie	Méně časté
	Palpitace	Vzácné
	Supraventrikulární tachykardie	Vzácné
<b>Cévní poruchy</b>	Hypertenze	Vzácné
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel	Méně časté
	Dysfonie	Méně časté
	Laryngitida	Vzácné
	Faryngitida	Vzácné
	Epistaxe	Vzácné
	Bronchospasmus	Vzácné
	Sinusitida	Není známo
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Sucho v ústech	Méně časté
	Zácpa	Vzácné
	Orofaryngeální kandidóza	Vzácné
	Gingivitida	Vzácné
	Nauzea	Vzácné
	Střevní obstrukce, včetně paralytického ileu	Není známo
	Dysfagie	Není známo
	Refluxní choroba jícnu	Není známo
	Glositida	Není známo
	Stomatitida	Vzácné
	Zubní kazy	Není známo
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Hypersenzitivita	Vzácné
	Angioedém	Vzácné
	Kopřivka	Vzácné
	Pruritus	Vzácné
	Anafylaktická reakce	Není známo
	Kožní vyrážka	Vzácné
	Kožní infekce a vředy na kůži	Není známo
	Suchá kůže	Není známo

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Vzácné
	Bolest zad <sup>1</sup>	Vzácné
	Otoky kloubů	Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Retence moči	Vzácné
	Infekce močových cest	Vzácné
	Dysurie	Vzácné

<sup>1</sup> nežádoucí účinek hlášený u přípravku Spiolto Respimat, nebyl však hlášen u jednotlivých léčivých látek

#### c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Přípravek Spiolto Respimat kombinuje anticholinergní a beta<sub>2</sub>-adrenergní vlastnosti jednotlivých léčivých látek – tiotropia a olodaterolu.

#### Profil nežádoucích účinků anticholinergik

V dlouhodobých klinických studiích s přípravkem Spiolto Respimat trvajících 52 týdnů bylo nejčastěji pozorovaným nežádoucím anticholinergním účinkem sucho v ústech, které se vyskytlo u přibližně 1,3 % pacientů léčených přípravkem Spiolto Respimat a u 1,7 % pacientů ve skupině léčených dávkou 5 mikrogramů tiotropia respektive u 1 % pacientů léčených dávkou 5 mikrogramů olodaterolu. Sucho v ústech vedlo k přerušení léčby u 2 z 4968 pacientů (0,04 %) léčených přípravkem Spiolto Respimat.

Závažné nežádoucí účinky související s anticholinergním působením zahrnují glaukom, zácpu, střevní obstrukci včetně paralytického ileu a retenci moči.

#### Profil nežádoucích účinků beta<sub>2</sub>-adrenergních agonistů

Olodaterol, jedna z léčivých látek přípravku Spiolto Respimat, patří do terapeutické skupiny dlouhodobě působících beta<sub>2</sub>-adrenergních agonistů. Proto je nutno vzít v úvahu výskyt nežádoucích účinků spojených s podáváním skupiny beta-adrenergních agonistů, které nejsou uvedeny výše, jako je arytmie, ischemie myokardu, angina pectoris, hypotenze, třes, nervozita, svalové spazmy, únava, malátnost, hypokalemie, hyperglykemie a metabolická acidóza.

#### d. Jiné zvláštní skupiny pacientů

Výskyt anticholinergních nežádoucích účinků se může zvyšovat s rostoucím věkem pacientů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

O předávkování přípravkem Spiolto Respimat existují omezené informace. Spiolto Respimat byl studován v dávkách až 5 mikrogramů/10 mikrogramů (tiotropium/olodaterol) u pacientů s CHOPN, a v dávkách až 10 mikrogramů/40 mikrogramů (tiotropium/olodaterol) u zdravých jedinců; žádné klinicky významné účinky nebyly pozorovány. Předávkování by mohlo vést k přehnaným anti-muskarinovým účinkům tiotropia a/nebo k přehnaným β<sub>2</sub>-agonistickým účinkům olodaterolu.

## Příznaky

### *Předávkování anticholinergikem tiotropiem*

Vysoké dávky tiotropia mohou vyvolat anticholinergní známky a příznaky.

Nicméně po inhalaci jednotlivé dávky až 340 mikrogramů tiotropium-bromidu nebyly u zdravých dobrovolníků zaznamenány žádné systémové anticholinergní nežádoucí účinky. Dále mimo sucha v ústech/hrdle a suché nosní sliznice nebyly pozorovány žádné významné nežádoucí účinky při podávání dávky až 40 mikrogramů tiotropia v roztoku k inhalaci po dobu 14 dní u zdravých dobrovolníků s výjimkou zřetelného snížení sekrece slin od 7. dne.

### *Předávkování $\beta_2$ -agonistou olodaterolem*

Předávkování olodaterolem pravděpodobně vyvolá přehnané účinky typické pro  $\beta_2$ -adrenergní agonisty, jako je například ischemie myokardu, hypertenze nebo hypotenze, tachykardie, arytmie, palpitace, závrať, nervozita, nespavost, úzkost, bolest hlavy, třes, sucho v ústech, svalové spazmy, nauzea, únava, malátnost, hypokalemie, hyperglykemie a metabolická acidóza.

## Léčba předávkování

Léčbu přípravkem Spiolto Respimat je třeba přerušit. Je indikována podpurná a symptomatická léčba. V závažných případech je nutná hospitalizace. Lze zvážit podávání kardioselektivních beta-blokátorů, ale pouze s krajní opatrností, protože použití léků vyvolávajících beta-adrenergní blokádu může vyprovokovat bronchospasmus.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest; Sympatomimetika v kombinaci s anticholinergiky  
ATC kód: R03AL06

### Mechanismus účinku

#### *Spiolto Respimat*

Spiolto Respimat je kombinovaný inhalační roztok obsahující fixní dávku tiotropia, antagonisty muskarinových receptorů s dlouhodobým účinkem (LAMA), a olodaterolu,  $\beta_2$ -adrenergního agonisty s dlouhodobým účinkem (LABA). Tato fixní kombinace LAMA/LABA se podává pomocí inhalátoru Spiolto Respimat, který při aplikaci vytváří jemnou mlhu.

Dvě léčivé látky přípravku poskytují aditivní bronchodilatační účinek díky svým různým mechanismům působení. Protože se zdá, že muskarinové receptory převažují v centrálních dýchacích cestách, zatímco  $\beta_2$ -adrenergní receptory jsou více exprimovány v periferních dýchacích cestách, kombinace tiotropia a olodaterolu má poskytovat optimální bronchodilataci ve všech oblastech plic.

#### *Tiotropium*

Tiotropium-bromid je dlouhodobě působící specifický antagonist muskarinových receptorů. Má podobnou afinitu k jednotlivým subtypům muskarinových receptorů  $M_1$  až  $M_5$ . V dýchacích cestách se tiotropium-bromid kompetitivně a reverzibilně váže na  $M_3$  receptory hladké svaloviny průdušek, antagonizuje cholinergní (bronchokonstrikční) účinky acetylcholinu, což vede k uvolnění hladkého svalstva průdušek. Účinek byl závislý na dávce a trval déle než 24 hodin. Tiotropium-bromid je jako dusíkaté kvartérní anticholinergikum při inhalačním podání topicky (broncho-) selektivní a vykazuje přijatelné terapeutické rozmezí předtím, než se mohou objevit systémové anticholinergní účinky.

#### *Olodaterol*

Olodaterol vykazuje u člověka vysokou afinitu a vysokou selektivitu k  $\beta_2$ -adrenergním receptorům.

*In vitro* studie ukázaly, že olodaterol má 241x vyšší agonistickou aktivitu na beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorech ve srovnání s beta<sub>1</sub>-adrenergními receptory a 2299x vyšší agonistickou aktivitu ve srovnání s beta<sub>3</sub>-adrenergními receptory.

Po lokálním podání inhalací uplatňuje tato sloučenina své farmakologické účinky po vazbě na beta<sub>2</sub>-adrenergní receptory a jejich aktivaci.

Aktivace těchto receptorů v dýchacích cestách vede ke stimulaci enzymu intracelulární adenylátcyklázy, který zprostředkovává syntézu cyklického 3',5'-adenosin-monofosfátu (cAMP). Zvýšené hladiny cAMP navozují bronchodilataci relaxací hladkých svalových buněk v dýchacích cestách.

Olodaterol má preklinický profil dlouhodobě působícího selektivního agonisty beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorů (LABA) s rychlým nástupem účinku, který přetrvává nejméně 24 hodin.

Beta-adrenergní receptory se dělí na tři podtypy. Beta<sub>1</sub>-adrenergní receptory jsou exprimovány převážně v srdeční hladké svalovině, beta<sub>2</sub>-adrenergní receptory převážně v hladké svalovině dýchacích cest a beta<sub>3</sub>-adrenergní receptory převážně v tukové tkáni. Beta<sub>2</sub>-agonisté vyvolávají bronchodilataci. Ačkoliv beta<sub>2</sub>-adrenergní receptor představuje převládající typ adrenergických receptorů v hladké svalovině dýchacích cest, jsou tyto receptory přítomny též na povrchu různých druhů jiných buněk, včetně plicních epitelálních a endoteliálních buněk a také v srdci. Přesná funkce beta<sub>2</sub>-receptorů v srdci není známa, ale jejich přítomnost zvyšuje možnost, že dokonce i vysoce selektivně působící beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisté mohou mít kardiální účinky.

### Účinky na srdeční elektrofyzilogii

#### *Tiotropium*

Ve studii zaměřené na hodnocení QT intervalu, která zahrnovala 53 zdravých dobrovolníků, nevedlo podávání tiotropia ve formě prášku k inhalaci v dávce 18 mikrogramů a 54 mikrogramů (tj. trojnásobek terapeutické dávky) po dobu 12 dní k významnému prodloužení intervalu QT na křivce EKG.

#### *Olodaterol*

Účinek olodaterolu na hodnotu QT/QTc intervalu křivky EKG byl zkoumán u 24 zdravých dobrovolníků mužského a ženského pohlaví ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem a aktivní látkou (moxifloxacinem) kontrolované studii. Bylo prokázáno, že ve srovnání s placebem, podání olodaterolu v jednotlivých dávkách 10, 20, 30 a 50 mikrogramů během 20 minut až 2 hodin vedlo k průměrné změně QT intervalu od výchozího stavu závislé na dávce, kdy bylo pozorováno prodloužení o 1,6 (po 10 mikrogramech olodaterolu) až 6,5 ms (po 50 mikrogramech olodaterolu), s horní hranicí oboustranných 90 % intervalů spolehlivosti nižší, než 10 ms. Tato změna byla platná pro všechny velikosti dávek pro individuálně korigovanou hodnotu QT (QTcI).

Účinek 5 mikrogramů a 10 mikrogramů olodaterolu na srdeční frekvenci a rytmus byl hodnocen za použití kontinuálního 24hodinového EKG záznamu (monitorace Holterem) u podskupiny 772 pacientů v placebem kontrolované studii fáze 3 s délkou trvání 48 týdnů. Ve vztahu k dávce nebo času nebyly pozorovány žádné trendy nebo zákonitosti, pokud jde o průměr velikosti změny srdeční frekvence nebo předčasných srdečních stahů. Pokud jde o předčasné srdeční stahy, změny mezi výchozím stavem a koncem léčby nenasvědčily o významných rozdílech mezi olodaterolem v dávce 5 mikrogramů, 10 mikrogramů a placebem.

#### *Spiolto Respimat*

Dvě 52 týdnů trvající randomizované dvojitě zaslepené studie s přípravkem Spiolto Respimat zahrnovaly 5162 pacientů s CHOPN. Ve složené analýze se počet subjektů se změnou korigovaného QT intervalu podle srdeční frekvence (QTcF; Fridericiova korekce) od výchozího stavu > 30 ms za 40 minut po podání dávky v den 85, 169 a 365 pohyboval v rozsahu 3,1 %, 4,7 % a 3,6 % ve skupině s přípravkem Spiolto Respimat, ve srovnání s 4,1 %, 4,4 % a 3,6 % u olodaterolu 5 mikrogramů, a ve srovnání s 3,4 %, 2,3 %, a 4,6 % ve skupině s tiotropiem 5 mikrogramů.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Fáze III klinického programu u Spiolto Respimat zahrnovala tři randomizované dvojité zaslepené studie:

- (i) dvě replikované 52 týdnů trvající studie s paralelním uspořádáním skupin srovnávající Spiolto Respimat s tiotropiem 5 mikrogramů a olodaterolem 5 mikrogramů (1029 pacientů používalo Spiolto Respimat) (Studie 1 a 2)
- (ii) jedna 6 týdnů trvající studie s cross-over (překříženým) designem, srovnávající Spiolto Respimat s tiotropiem 5 mikrogramů a olodaterolem 5 mikrogramů a placebem (139 pacientů používalo Spiolto Respimat) (Studie 3)

V těchto studiích byly srovnávány léčivé látky, tj. tiotropium 5 mikrogramů, olodaterol 5 mikrogramů a placebo, podávány pomocí inhalátoru Respimat.

### Charakteristiky pacientů

Většina z 5162 pacientů zařazených do mezinárodních 52 týdnů trvajících studií (Studie 1 a 2) byli muži (73 %), běloši (71 %) nebo Asiaté (25 %), s průměrným věkem 64 let. Průměrná hodnota parametru post-bronchodilatačního FEV<sub>1</sub> činila 1,37 l (stadium GOLD 2 (50 %), GOLD 3 (39 %), GOLD 4 (11 %)). Průměrná hodnota odpovědi na podání β<sub>2</sub>-agonisty představovala 16,6 % hodnoty výchozího stavu (0,171 l). Jako souběžná plicní medikace byly povoleny inhalační steroidy (47 %) a xanthiny (10 %).

Šest týdnů trvající studie (Studie 3) byla provedena v Evropě a Severní Americe. Většina z 219 zařazených pacientů byli muži (59 %), běloši (99 %), s průměrným věkem 61,1 roku. Průměrná hodnota parametru post-bronchodilatačního FEV<sub>1</sub> byla 1,55 l (stadium GOLD 2 (64 %), GOLD 3 (34 %), GOLD 4 (2 %)). Průměrná odpověď na podání β<sub>2</sub>-agonisty činila 15,9 % hodnoty výchozího stavu (0,193 l). Jako souběžná plicní medikace byly povoleny inhalační steroidy (41 %) a xanthiny (4 %).

### Vliv na plicní funkce

V 52 týdnů trvající studii vedlo používání přípravku Spiolto Respimat jednou denně ráno k jasnému zlepšení plicních funkcí během 5 minut po podání první dávky ve srovnání s tiotropiem 5 mikrogramů (průměrný nárůst hodnoty FEV<sub>1</sub> činil 0,137 l u přípravku Spiolto Respimat oproti 0,058 l u tiotropia 5 mikrogramů (p<0,0001) a 0,125 l u olodaterolu 5 mikrogramů (p=0,16)).

V obou studiích bylo pozorováno významné zlepšení hodnoty parametru FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> a hodnoty parametru trough FEV<sub>1</sub> po 24 týdnech léčby (primární sledované cílové parametry plicních funkcí) u přípravku Spiolto Respimat, ve srovnání s tiotropiem 5 mikrogramů a olodaterolem 5 mikrogramů (Tabulka 1).

**Tabulka 1 Rozdíl v hodnotě parametru FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> a trough FEV<sub>1</sub> u přípravku Spiolto Respimat ve srovnání s tiotropiem 5 mikrogramů, olodaterolem 5 mikrogramů po 24 týdnech (Studie 1 a 2)**

	FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3h</sub> odpověď				Trough FEV <sub>1</sub> odpověď			
	Studie 1		Studie 2		Studie 1		Studie 2	
	n	Průměr	n	Průměr	n	Průměr	n	Průměr
<b>Spiolto Respimat oproti</b>	522	--	502	--	521	--	497	--
<b>Tiotropium 5 mikrogramů</b>	526	0,117 l	500	0,103 l	520	0,071 l	498	0,050 l
<b>Olodaterol 5 mikrogramů</b>	525	0,123 l	507	0,132 l	519	0,082 l	503	0,088 l

výchozí hodnota FEV<sub>1</sub> před léčbou: Studie 1 = 1,16 l; Studie 2 = 1,15 l

p<0,0001 pro všechna srovnání

n = počet pacientů

Pacienti s vyšší mírou bronchiální reverzibility ve výchozím stavu vykázali obecně po podání přípravku Spiolto Respimat větší bronchodilatační odpověď než pacienti s nižší mírou bronchiální reverzibility ve výchozím stavu.

Zvýšený bronchodilatační účinek přípravku Spiolto Respimat ve srovnání s tiotropiem 5 mikrogramů a olodaterolem 5 mikrogramů se udržoval po celou dobu 52 týdnů léčebné periody. Podávání přípravku Spiolto Respimat také vedlo ke zlepšení ranní a večerní hodnoty vrcholové výdechové rychlosti (PEFR) ve srovnání s tiotropiem 5 mikrogramů a olodaterolem 5 mikrogramů při hodnocení podle denních záznamů pacientů.

V 6 týdnů trvající studii dokázal přípravek Spiolto Respimat významně zvýšit hodnotu parametru FEV<sub>1</sub> při srovnání s tiotropiem 5 mikrogramů, olodaterolem 5 mikrogramů a placebem (p<0,0001) a to po dobu celého dávkového intervalu v délce 24 hodin (Tabulka 2).

**Tabulka 2 Průměrné rozdíly v hodnotě FEV<sub>1</sub> (l) během 3 hodin, 12 hodin a 24 hodin a rozdíly v hodnotě trough FEV<sub>1</sub> (l) u přípravku Spiolto Respimat ve srovnání s tiotropiem 5 mikrogramů, olodaterolem 5 mikrogramů a placebem po 6 týdnech (Studie 3)**

	n	3 hodiny průměr	n	12 hodin průměr	24 hodin průměr <sup>1</sup>	Trough
<b>Spiolto Respimat oproti</b>	138		138			
<b>Tiotropium 5 mikrogramů</b>	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
<b>Olodaterol 5 mikrogramů</b>	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
<b>Placebo</b>	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

výchozí FEV<sub>1</sub> před léčbou = 1,30 l

<sup>1</sup>primární cílový parametr

p<0,0001 pro všechna srovnání

n = počet pacientů

### Dušnost

Po 24 týdnech léčby (Studie 1 a 2) dosáhlo průměrné fokální skóre TDI hodnoty 1,98 jednotky u přípravku Spiolto Respimat, s významným zlepšením ve srovnání s léčbou tiotropiem 5 mikrogramů (průměrný rozdíl 0,36, p=0,008) a s olodaterolem 5 mikrogramů (průměrný rozdíl 0,42 (p=0,002).

Více pacientů léčených pomocí přípravku Spiolto Respimat mělo klinicky významné zlepšení fokálního skóre TDI (MCID, definováno jako hodnota nejméně 1 jednotky) ve srovnání s tiotropiem 5 mikrogramů (54,9 % oproti 50,6 %, p=0,0546) a s olodaterolem 5 mikrogramů (54,9 % oproti 48,2 %, p=0,0026).

### Používání úlevové medikace

Pacienti léčení pomocí přípravku Spiolto Respimat používali v menší míře úlevovou léčbu salbutamolem v ranních a večerních hodinách ve srovnání s pacienty léčenými tiotropiem 5 mikrogramů a olodaterolem 5 mikrogramů (průměrná hodnota používání úlevové medikace během dne činila u přípravku Spiolto Respimat 0,76 použití za den ve srovnání s 0,97 používáními za den u tiotropia 5 mikrogramů a 0,87 používáními za den u olodaterolu 5 mikrogramů, p<0,0001; průměrná hodnota používání úlevové medikace během noci činila u přípravku Spiolto Respimat 1,24 použití za den ve srovnání s 1,69 používáními za den u tiotropia 5 mikrogramů a 1,52 používáními za den u olodaterolu 5 mikrogramů, p<0,0001, Studie 1 a 2).

### Stupnice globálního hodnocení pacientem (PGR)

Pacienti léčení pomocí přípravku Spiolto Respimat pocítovali výraznější zlepšení svých dýchacích obtíží ve srovnání s pacienty používajícími tiotropium 5 mikrogramů a olodaterol 5 mikrogramů při měření na stupnici PGR (Patient's Global Rating scale) (Studie 1 a 2).

### Exacerbace

U tiotropia 5 mikrogramů bylo již dříve prokázáno statisticky významné snížení rizika exacerbací CHOPN ve srovnání s placebem. Exacerbace CHOPN byly zahrnuty jako dodatečný cílový parametr v 52 týdnů trvajících pivotních studiích (Studie 1 a 2). V souhrnné analýze údajů byl poměr pacientů s nejméně jednou středně těžkou či těžkou exacerbací CHOPN 27,7 % u přípravku Spiolto Respimat a 28,8 % u tiotropia 5 mikrogramů ( $p=0,39$ ). Tyto studie nebyly navrženy specificky k hodnocení účinku různých druhů léčby na exacerbace CHOPN.

V jednoleté randomizované dvojitě zaslepené aktivní látkou kontrolované klinické studii s paralelním uspořádáním skupin (Studie 9) byl porovnáván přípravek Spiolto Respimat ve výskytu exacerbací CHOPN s 5 mikrogramy tiotropia. S výjimkou anticholinergik, beta-agonistů s dlouhodobým účinkem a jejich kombinací, byly jako souběžná léčba povoleny veškeré léky pro terapii respiračních onemocnění, tj. rychle působící beta-agonisté, inhalační kortikosteroidy a xanthiny. Primárním cílovým ukazatelem byla roční míra výskytu středně těžkých až těžkých exacerbací CHOPN (3939 pacientů bylo léčeno přípravkem Spiolto Respimat a 3941 pacientů dostávalo tiotropium 5 mikrogramů).

Většinu pacientů tvořili muži (71,4 %) a běloši (79,3 %). Průměrný věk byl 66,4 let, průměrná hodnota FEV1 po bronchodilataci byla 1,187 l (SD 0,381), a 29,4 % pacientů mělo v anamnéze klinicky významné kardiovaskulární onemocnění.

Středně těžké až těžké exacerbace CHOPN byly definovány jako „soubor respiračních příhod dolních dýchacích cest/příznaků (zhoršených nebo nově vzniklých) v souvislosti se základní diagnózou CHOPN, s dobou trvání tři nebo více dní, které vyžadovaly předepsání antibiotik a/nebo systémových kortikosteroidů a/nebo hospitalizaci“.

Léčba přípravkem Spiolto Respimat vedla k 7% snížení roční míry výskytu středně těžkých až těžkých exacerbací CHOPN v porovnání s tiotropiem 5 mikrogramů (rate ratio (RR) 0,93, 99 % interval spolehlivosti (CI), 0,85-1,02,  $p = 0,0498$ ). Nebylo dosaženo pro studii předem specifikované úrovně významnosti  $p<0,01$ .

### Kvalita života ve vztahu ke zdraví

Podávání přípravku Spiolto Respimat vedlo ke zlepšení kvality života související se zdravím, o čemž svědčí snížení celkového skóre dotazníku SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire).

Po 24 týdnech léčby (Studie 1 a 2) došlo ke statisticky významnému zlepšení průměrné hodnoty celkového skóre SGRQ u přípravku Spiolto Respimat ve srovnání s tiotropiem 5 mikrogramů a olodaterolem 5 mikrogramů (Tabulka 3); zlepšení byla patrná ve všech doménách dotazníku SGRQ. Více pacientů léčených pomocí přípravku Spiolto Respimat prokázalo klinicky významné zlepšení celkového skóre dotazníku SGRQ (MCID, definováno jako snížení nejméně o 4 jednotky od výchozího stavu) ve srovnání s tiotropiem 5 mikrogramů (57,5 % oproti 48,7 %,  $p=0,0001$ ), a olodaterolem 5 mikrogramů (57,5 % oproti 44,8 %,  $p<0,0001$ ).

**Tabulka 3: Celkové skóre dotazníku SGRQ po 24 týdnech léčby (Studie 1 a 2)**

		n	Léčebný průměr (změna od výchozího stavu)	Rozdíl proti přípravku Spiolto Respimat
				Průměr (hodnota p)
Celkové skóre	Výchozí stav		43,5	
	Spiolto Respimat	979	36,7 (-6,8)	
	Tiotropium 5 mikrogramů	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)
	Olodaterol 5 mikrogramů	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0,002)

n = počet pacientů

Ve dvou dalších placebem kontrolovaných klinických studiích (Studie 7 a 8) o délce trvání 12 týdnů bylo za primární sledovaný cíl zvoleno celkové skóre SGRQ coby měřítko kvality života vztažené ke zdravotnímu stavu.

Ve 12 týdnů trvajících studiích prokázal přípravek Spiolto Respimat ve 12. týdnu zlepšení v průměrném celkovém skóre SGRQ (primární sledovaný cíl) o -4,9 jednotky (95 % CI: -6,9; -2,9;  $p < 0,0001$ ) a o -4,6 jednotky (95% CI: -6,5; -2,6;  $p < 0,0001$ ) v porovnání s placebovou větví. V souhrnné podpůrné analýze 12 týdnů trvajících studií byl podíl pacientů s klinicky významným snížením celkového skóre SGRQ (definovaným jako pokles o nejméně 4 jednotky od výchozího stavu) po 12 týdnech větší při užívání přípravku Spiolto Respimat (52 % [206/393]) v porovnání s léčbou tiotropiem 5 mikrogramů (41 % [159/384]; poměr šancí: 1,56 (95 % CI: 1,17; 2,07),  $p = 0,0022$ ) a placebem (32 % [118/370]; poměr šancí: 2,35 (95% CI: 1,75; 3,16),  $p < 0,0001$ ).

#### Kapacita plic, dechový diskomfort a tolerance zátěže

Účinek přípravku Spiolto Respimat na kapacitu plic, dechový diskomfort a toleranci zátěže s ohledem na vzniklé příznaky byl hodnocen ve třech randomizovaných dvojitě zaslepených studiích u pacientů s CHOPN:

- (i) dvě replikované 6 týdnů trvající studie s cross-over designem srovnávající přípravek Spiolto Respimat s tiotropiem 5 mikrogramů, olodaterolem 5 mikrogramů a placebem v průběhu konstantní cyklistické zátěže (450 pacientů používalo přípravek Spiolto Respimat) (Studie 4 a 5)
- (ii) jedna 12 týdnů trvající studie s paralelním uspořádáním skupin srovnávající přípravek Spiolto Respimat s placebem v průběhu konstantní cyklistické zátěže (139 pacientů používalo přípravek Spiolto Respimat) a konstantní zátěže rychlou chůzí (podskupina pacientů) (Studie 6).

Přípravek Spiolto Respimat významně zlepšil kapacitu plic v klidu dvě hodiny po podání dávky ve srovnání s tiotropiem 5 mikrogramů (0,114 l,  $p < 0,0001$ ; Studie 4, 0,088 l,  $p = 0,0005$ ; Studie 5), olodaterolem 5 mikrogramů (0,119 l,  $p < 0,0001$ ; Studie 4, 0,080,  $p = 0,0015$ ; Studie 5) a placebem (0,244 l,  $p < 0,0001$ ; Studie 4, 0,265 l,  $p < 0,0001$ ; Studie 5) po 6 týdnech léčby.

Ve studii 4 a 5 přípravek Spiolto Respimat významně zlepšil toleranci zátěže v průběhu konstantní cyklistické zátěže ve srovnání s placebem po 6 týdnech léčby (Studie 4: geometrický průměr času výdrže činil 454 sekund u přípravku Spiolto Respimat ve srovnání s 375 sekundami u placeba (zlepšení o 20,9 %,  $p < 0,0001$ ); Studie 5: geometrický průměr času výdrže představoval 466 sekund u přípravku Spiolto Respimat ve srovnání s 411 sekundami u placeba (zlepšení o 13,4 %,  $p < 0,0001$ )).

Ve studii 6 přípravek Spiolto Respimat po 12 týdnech léčby významně prodloužil toleranci zátěže v průběhu konstantní cyklistické zátěže ve srovnání s placebem (geometrický čas výdrže činil 528 sekund u přípravku Spiolto Respimat ve srovnání s 464 sekundami u placeba (zlepšení o 13,8 %,  $p = 0,021$ )).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Spiolto Respimat u všech podskupin pediatrické populace v indikaci chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) v souladu se zproštěním povinnosti u přípravků stejné skupiny (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### a. Všeobecný úvod

Při inhalačním podávání tiotropia v kombinaci spolu s olodaterolem byly farmakokinetické parametry pro každou z těchto komponent podobné parametrům pozorovaným při odděleném podávání těchto dvou léčivých látek.

Tiotropium a olodaterol vykazují v terapeutickém rozmezí lineární farmakokinetiku. Při opakovaném inhalačním podávání jednou denně je dosaženo rovnovážného stavu tiotropia 7. den. Rovnovážený stav olodaterolu je dosažen po 8 dnech při inhalačním podávání jednou denně a při porovnání s podáním jednorázové dávky dosahuje kumulace až 1,8násobku.

### b. Obecné charakteristiky léčivé látky po podání léčivého přípravku

#### Absorpce

*Tiotropium*: Údaje o vylučování močí naznačují, že po inhalaci pomocí inhalátoru Respimat mladými zdravými dobrovolníky dosáhne systémové cirkulace přibližně 33 % inhalované dávky. Perorální roztok má absolutní biologickou dostupnost 2-3 %. Maximální plazmatické koncentrace tiotropia byly pozorovány 5-7 minut po inhalaci pomocí inhalátoru Respimat.

*Olodaterol*: U zdravých dobrovolníků byla absolutní biologická dostupnost olodaterolu po inhalaci odhadnuta přibližně na 30 %, zatímco absolutní biologická dostupnost byla nižší než 1 % při podání ve formě perorálního roztoku. Olodaterol obecně dosahuje maximální plazmatické koncentrace během 10 až 20 minut po inhalaci pomocí inhalátoru Respimat.

#### Distribuce

*Tiotropium* je ze 72 % vázáno na plazmatické proteiny a jeho distribuční objem je 32 l/kg. Studie na potkanech ukázaly, že tiotropium neprochází ve významném množství přes hematoencefalickou bariéru.

*Olodaterol* je vázán na plazmatické proteiny přibližně z 60 % a distribuční objem je 1110 l. Olodaterol je substrátem transportérů P-gp, OAT1, OAT3 a OCT1. Olodaterol není substrátem následujících transportérů: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 a OCT3.

#### Biotransformace

*Tiotropium*: Rozsah biotransformace je nízký. To je zřejmé z vylučování močí, kdy je 74 % sloučeniny vyloučeno v nezměněné podobě po intravenózním podání. Ester tiotropia je neenzymaticky štěpen na alkohol (N-methylskopin) a na kyselinu (dithienylglykolová kyselina), které na muskarinové receptory nepůsobí. Studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy a lidskými hepatocyty ukazují, že jistá část léku (< 20 % dávky po intravenózním podání) je metabolizována oxidací závislou na cytochromu P450 (CYP) 2D6 a 3A4 a následnou konjugací s glutathionem na řadu metabolitů II. řádu.

*Olodaterol* je významně metabolizován přímou glukuronidací a O-demethylací na své methoxy skupině, poté následuje konjugace. Ze šesti identifikovaných metabolitů se pouze nekonjugovaný produkt demethylace váže na beta<sub>2</sub>-receptory. Tento metabolit však nelze detekovat v plazmě při chronické inhalaci doporučené terapeutické dávky nebo dávek až 4x vyšších. Do O-demethylace olodaterolu jsou zapojeny izoenzymy CYP2C9 a CYP2C8 cytochromu P450 se zanedbatelným

příspěvkem CYP3A4, zatímco do tvorby glukuronidů olodaterolu bylo prokázáno zapojení izoform uridindifosfátglykosyltransferázy UGT2B7, UGT1A1, 1A7 a 1A9.

### Eliminace

*Tiotropium*: Celková clearance u zdravých dobrovolníků je 880 ml/min. Intravenózně podané tiotropium je vylučováno hlavně močí v nezměněné formě (74 %). Po inhalačním podání roztoku pacientům s CHOPN činí vylučování močí v rovnovážném stavu 18,6 % dávky, zbytek představuje zejména nevstřebaný lék ze střeva, vylučovaný stolicí. Renální clearance tiotropia překračuje rychlost glomerulární filtrace, což svědčí o jeho aktivní sekreci do moči. Efektivní poločas tiotropia nastává u pacientů s CHOPN mezi 27-45 hodinami po inhalaci.

*Olodaterol*: Celková clearance olodaterolu u zdravých dobrovolníků je 872 ml/min a renální clearance je 173 ml/min. Po intravenózním podání olodaterolu značeného [ $^{14}\text{C}$ ] se 38 % radioaktivní dávky zjistilo v moči a 53 % bylo zjištěno ve stolici. Množství nezměněného olodaterolu zjištěného v moči po intravenózním podání bylo 19 %. Po perorálním podání pouze 9 % radioaktivní látky (0,7 % nezměněného olodaterolu) bylo zjištěno v moči, zatímco hlavní část byla zjištěna ve stolici (84 %). Více než 90 % dávky bylo vyloučeno během 6 respektive 5 dní po intravenózním respektive perorálním podání. Po inhalaci představovalo vylučování nezměněného olodaterolu močí během dávkového intervalu u zdravých dobrovolníků v rovnovážném stavu 5-7 % dávky. Plazmatické koncentrace olodaterolu po inhalaci klesají multifázicky s terminálním poločasem přibližně 45 hodin.

### c. Charakteristiky u pacientů

*Tiotropium*: Jak lze očekávat u všech převážně ledvinami vylučovaných léků, vyšší věk byl spojen s poklesem renální clearance tiotropia z 347 ml/min u pacientů s CHOPN ve věku < 65 let na 275 ml/min u pacientů s CHOPN ve věku  $\geq$  65 let. To nicméně nevedlo k odpovídajícímu zvýšení hodnot  $\text{AUC}_{0-6,ss}$  nebo  $\text{C}_{\text{max},ss}$ .

*Olodaterol*: Farmakokinetická meta-analýza byla provedena s využitím údajů ze 2 kontrolovaných klinických studií, které zahrnovaly 405 pacientů s diagnózou CHOPN a 296 pacientů s diagnózou astmatu. Analýza ukázala, že není potřeba žádná úprava dávky s ohledem na věk, pohlaví a tělesnou hmotnost a systémovou expozici olodaterolu.

### Rasa

*Olodaterol*: Srovnání farmakokinetických údajů ve studiích a napříč studiemi s olodaterolem odhalilo trend k vyšší systémové expozici u Japonců a dalších Asiatů oproti bělochům. Nebyly identifikovány žádné bezpečnostní problémy v klinických studiích s délkou až jednoho roku u bělochů a Asiatů s olodaterolem podaným pomocí inhalátoru Respimat v dávkách až dvojnásobných oproti doporučené terapeutické dávce.

### Porucha funkce ledvin

*Tiotropium*: Inhalační podávání tiotropia jednou denně do dosažení rovnovážného stavu u pacientů s CHOPN s mírnou poruchou funkce ledvin ( $\text{CL}_{\text{CR}}$  50-80 ml/min) vedlo k mírně vyšší  $\text{AUC}_{0-6,ss}$  (zvýšení v rozmezí 1,8 až 30 %) a k podobnému  $\text{C}_{\text{max},ss}$  ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin ( $\text{CL}_{\text{CR}} > 80$  ml/min). U jedinců se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CL}_{\text{CR}} < 50$  ml/min) mělo nitrožilní podávání tiotropia za následek dvojnásobně vyšší celkovou expozici (o 82 % vyšší  $\text{AUC}_{0-4h}$  a o 52 % vyšší  $\text{C}_{\text{max}}$ ) ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin, což bylo potvrzeno pozorováním po inhalaci suchého prášku.

*Olodaterol*: Nenastalo žádné klinicky významné zvýšení systémové expozice u pacientů s poruchou funkce ledvin.

### Porucha funkce jater

*Tiotropium*: Nepředpokládá se, že porucha funkce jater má nějaký významný vliv na farmakokinetiku tiotropia. Tiotropium je přednostně eliminováno renálně (74 % u mladých zdravých dobrovolníků) a prostým neenzymatickým esterickým štěpením na farmakologicky neaktivní metabolity.

*Olodaterol*: Neobjevily se žádné důkazy svědčící pro rozdílnou eliminaci olodaterolu a nelišila se ani vazba na proteiny mezi jedinci s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater a jejich zdravými kontrolami. Studie u jedinců s těžkou poruchou funkce jater nebyla provedena.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### *Tiotropium + olodaterol*

Účinky v neklinických studiích s kombinací tiotropium/olodaterol byly pozorovány pouze při expozicích, které jsou považovány za dostatečně nadhodnocené oproti maximální expozici u lidí, což svědčí pro malý význam v rámci klinického používání.

#### *Tiotropium*

Studie genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nežádoucí účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj, bylo možno demonstrovat jen při úrovni dávek toxických pro matky. Tiotropium-bromid nevedl k projevům teratogenity u potkanů nebo králíků. Respirační změny (iritace), urogenitální změny (prostatitida) a reprodukční toxicita byly pozorovány při lokálních nebo systémových expozicích vyšších než pětinašobek terapeutické expozice.

#### *Olodaterol*

Studie genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Byl pozorován zvýšený výskyt mesovariálního leiomyomu u potkanů a děložního leiomyomu a leiomyosarkomu u myši. To je považováno za účinek celé lékové třídy, který je pozorován u hlodavců při dlouhodobé expozici vysokým dávkám  $\beta_2$ -agonistů. Až do současnosti nejsou  $\beta_2$ -agonisté spojováni se vznikem zhoubných nádorů u člověka.

U potkanů se neobjevily žádné teratogenní účinky po inhalaci dávek 1054 mikrogramů/kg/den (>2600násobek expozice u člověka ( $AUC_{(0-24)}$ ) u dávky 5 mikrogramů). U březích králíků plemene NZW vedla podaná inhalovaná dávka 2489 mikrogramů/kg/den (přibližně 7130násobek expozice u člověka u dávky olodaterolu 5 mikrogramů na základě  $AUC_{(0-24)}$ ) k charakteristické fetální toxicitě vyplývající ze stimulace beta-adrenergických receptorů; která zahrnovala nerovnoměrné osifikace, zkrácení/ohnutí kostí, částečné rozevření oka, rozštěp patra, kardiovaskulární abnormality. Žádné významné účinky nenastaly při inhalaci dávky 974 mikrogramů/kg/den (přibližně 1353násobek dávky 5 mikrogramů na základě  $AUC_{(0-24)}$ ).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid  
Dihydrát dinatrium-edetátu  
Čištěná voda  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky  
Doba použitelnosti náplně od prvního použití: 3 měsíce

Doba použitelnosti inhalátoru od prvního použití: 1 rok

Doporučené použití: 6 náplní na jeden inhalátor

Poznámka: Správné fungování inhalátoru Respimat pro opakované použití bylo ověřeno testy při použití inhalátoru pro uvolnění 540 vstříků (což odpovídá použití 9 náplní).

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Chraňte před mrazem.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Druh a materiál obalu, který je v kontaktu s přípravkem:

Roztok je naplněn do polyethylen/polypropylenového zásobníku s polypropylenovým víčkem se vsazeným silikonovým těsnícím kroužkem. Zásobník je vložen do hliníkové nádoby.

Jedna náplň obsahuje 4 ml roztoku k inhalaci.

Velikosti balení a inhalátory v balení:

Jednoduché balení: 1 inhalátor Respimat pro opakované použití a 1 náplň poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Trojité balení: 1 inhalátor Respimat pro opakované použití a 3 náplně, každá poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Balení s jednou náplní: 1 náplň poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Balení se třemi náplněmi: 3 náplně, každá poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

14/362/15-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 29. 7. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 3. 2020

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 12. 2024