

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Спиолто Респимат 2,5 микрограма/2,5 микрограма разтвор за инхалация
Spiolto Respimat 2.5 microgram/2.5 microgram inhalation solution

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20150259
Разрешение №	67351
BG/MA/MP -	17-12-2024
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Доставената доза е 2,5 микрограма тиотропиум (tiotropium) (като бромид монохидрат) и 2,5 микрограма олодатерол (olodaterol) (като хидрохлорид) на впръскване.

Доставена доза е дозата, достигаща до пациента след преминаване през накрайника за уста.

Помощни вещества с известно действие: Този лекарствен продукт съдържа 0,0011 mg бензалкониев хлорид на впръскване.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инхалация

Бистър, безцветен разтвор за инхалация

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Спиолто Респимат е показан за поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лекарственият продукт е предназначен само за инхалаторно приложение. Пълнителят може да бъде поставян и използван само с инхалаторно устройство Респимат.

Две впръсквания от инхалаторното устройство Респимат съдържат една лекарствена доза.

Възрастни

Препоръчителната доза е 5 микрограма тиотропиум и 5 микрограма олодатерол, прилагана като две впръсквания с инхалаторното устройство Респимат, веднъж дневно, по едно и също време от деня.

Препоръчителната доза не трябва да бъде надвишавана.

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст могат да използват Спиолто Респимат в препоръчителната доза.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Спиолто Респимат съдържа тиотропиум, който предимно се екскретира през бъбреците и олодатерол, който предимно се метаболизира в черния дроб.



Чернодробно увреждане

Пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане могат да използват Спиолто Респимат в препоръчителната доза.

Липсват данни за употреба на олодатерол при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Пациенти с бъбречно увреждане могат да използват Спиолто Респимат в препоръчителната доза.

За пациенти с умерено до тежко увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min) вижте точки 4.4 и 5.2.

Спиолто Респимат съдържа олодатерол. Данните за употреба на олодатерол при пациенти с тежко бъбречно увреждане са ограничени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Спиолто Респимат в педиатричната популация (под 18 години).

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е само за инхалаторно приложение. Пълнителят може да се поставя и използва само в инхалатор за многократна употреба Респимат. Респимат е инхалаторно устройство, което генерира спрей за инхалация. Предвиден е за употреба от един пациент и е предназначен за многократни дози, доставяни от един пълнител.

Инхалаторът за многократна употреба Респимат позволява смяна на пълнителя, като може да се използва с до 6 пълнителя.

Пациентите трябва да прочетат указанията за това как да използват инхалатора за многократна употреба Респимат, преди да започнат да използват Спиолто Респимат.

За да се осигури правилното приложение на лекарствения продукт, на пациента трябва да бъде показано от лекар или друг медицински специалист как да използва инхалатора.

Указания за работа и употреба на инхалатора за многократна употреба Респимат

Пациентът трябва да използва този инхалатор САМО ВЕДНЪЖ ДНЕВНО. При всяко използване се прилагат ДВЕ ВПРЪСКВАНИЯ.



- Ако Спиолто Респимат не е използван повече от 7 дни, трябва да се пръсне веднъж към земята.
- Ако Спиолто Респимат не е използван повече от 21 дни, трябва да се повторят стъпки 4 до 6 от „Подготовка за употреба“ до появата на аерозолна мъгла. След това да се повторят стъпки 4 до 6 още три пъти.

Как пациентът да се грижи за инхалатора за многократна употреба Респимат

Мундшукът се почиства, включително металната част в него, с навлажнен мек плат или само с кърпа поне веднъж седмично.

Всяка слаба промяна в цвета на накрайника за уста не се отразява на работата с инхалатора Респимат за многократна употреба.

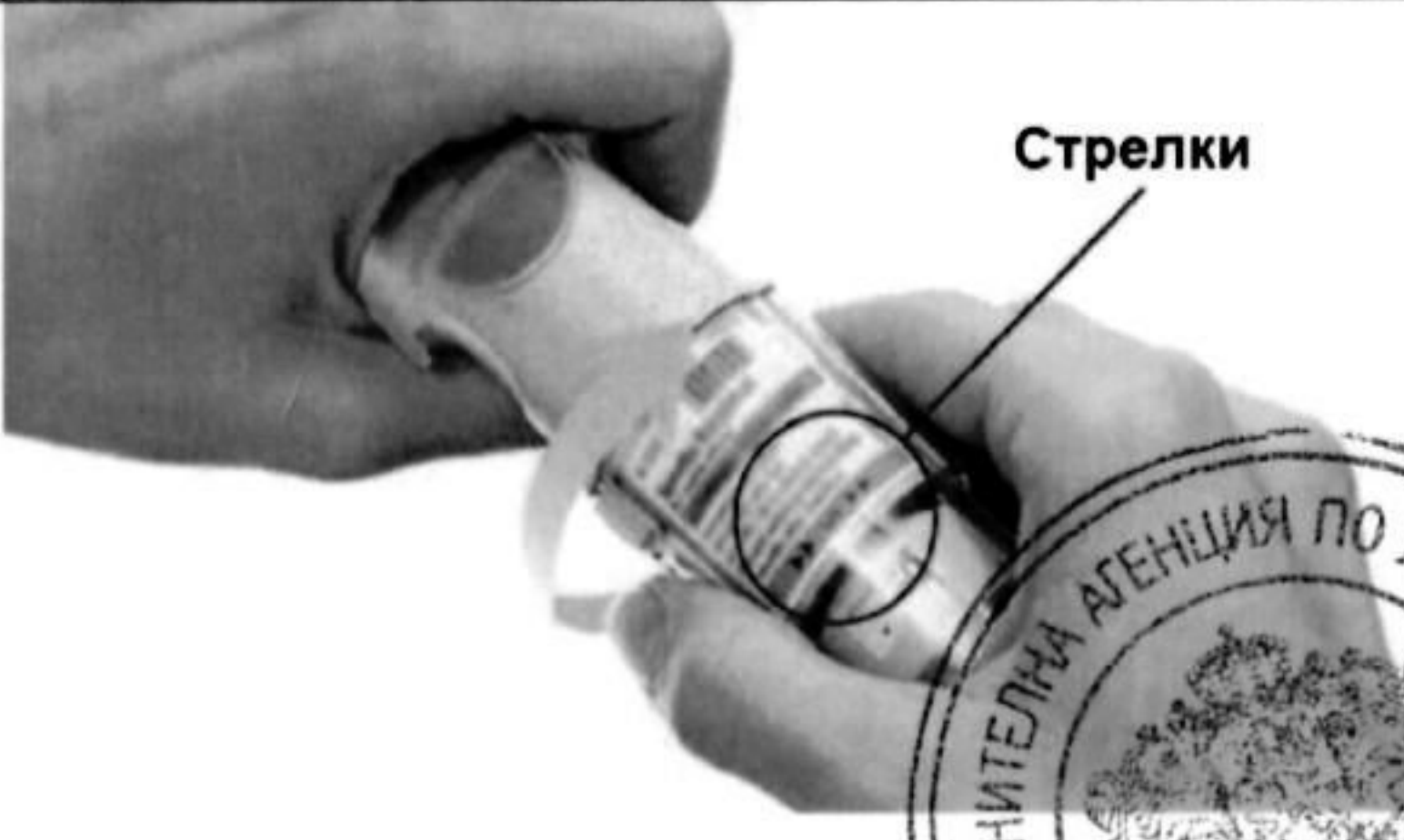
Ако е необходимо, инхалаторът Респимат за многократна употреба се почиства от външната част с навлажнен мек плат.

Кога да се смени инхалатора

Ако пациентът е използвал инхалатор с 6 пълнителя, трябва да вземе нова опаковка Спиолто Респимат, съдържаща инхалатор. Инхалаторът за многократна употреба Респимат не трябва да се използва повече от една година, след поставянето на първия пълнител.



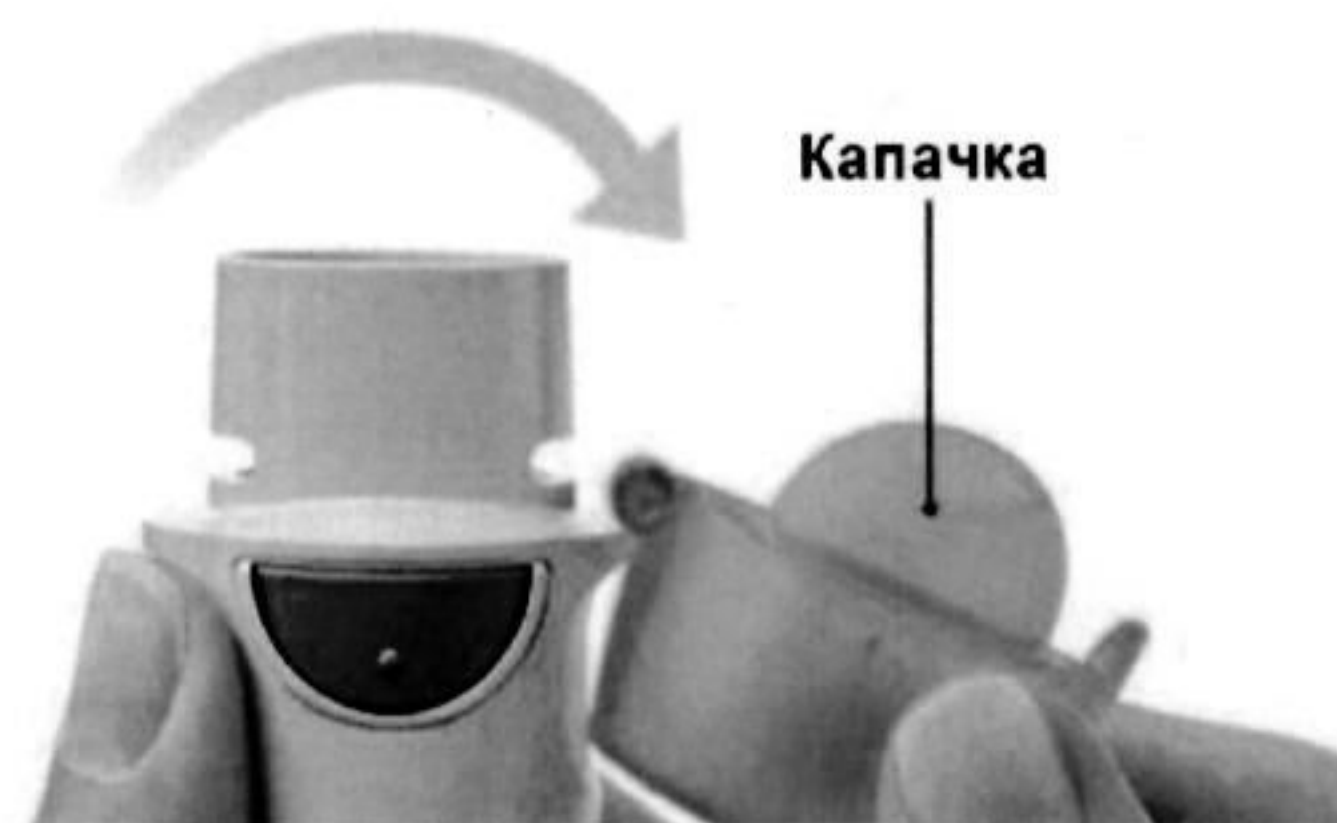
Подготовка за употреба

1. Отстраняване на прозрачната основа - Капачката трябва да е затворена. - Натиснете обезопасяващия елемент и едновременно с това, издърпайте прозрачната основа с другата ръка.	
2. Поставяне на пълнителя - Поставете пълнителя в инхалатора. - Поставете инхалатора върху твърда повърхност и притиснете здраво, докато се чуе щракване.	
3. Следене на пълнителите и поставяне на прозрачната основа - Отбележете в полетата върху етикета на инхалатора броя на пълнителите. - Поставете прозрачната основа обратно на мястото ѝ и натиснете, докато щракне.	
4. Завъртане - Капачката трябва да е затворена. - Завъртете прозрачната основа по посока на стрелките върху етикета, докато се чуе щракване (половин оборот).	



5. Отваряне

- Капачката трябва да се отвори напълно.



6. Натискане

- Насочете инхалатора към земята.
- Натиснете бутона за освобождаване на дозата.
- Затворете капачката.
- Повторете стъпки 4-6 до поява на аерозолна мъгла.
- След появата на аерозолна мъгла, повторете стъпки 4-6 още три пъти.

Сега инхалаторът е готов за употреба и ще достави 60 впръсквания (30 дози).



Ежедневна употреба

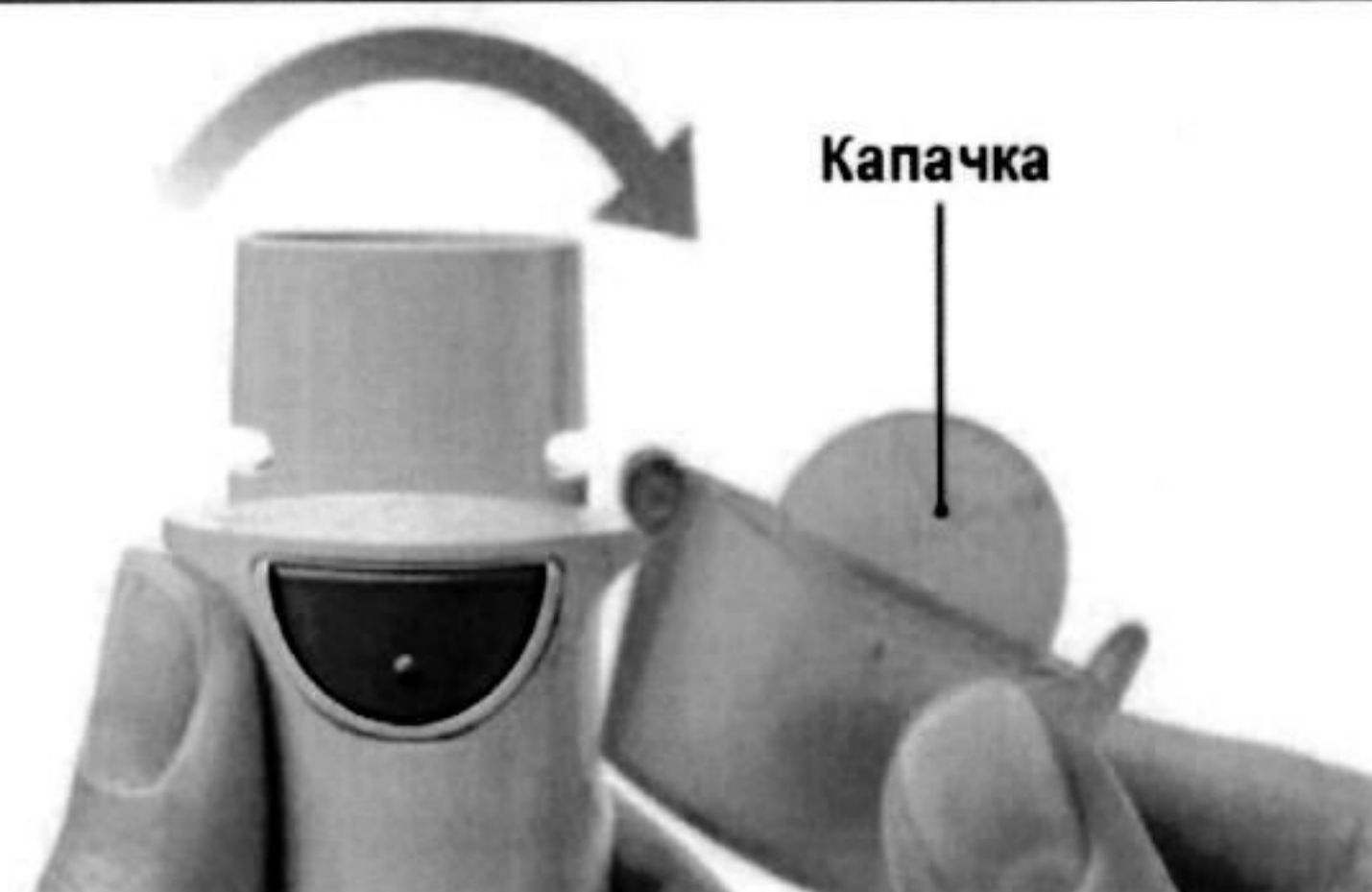
ЗАВЪРТАНЕ

- Капачката трябва да е затворена.
- **ЗАВЪРТЕТЕ** прозрачната основа по посока на стрелките върху етикета, докато се чуе щракване (половин оборот).



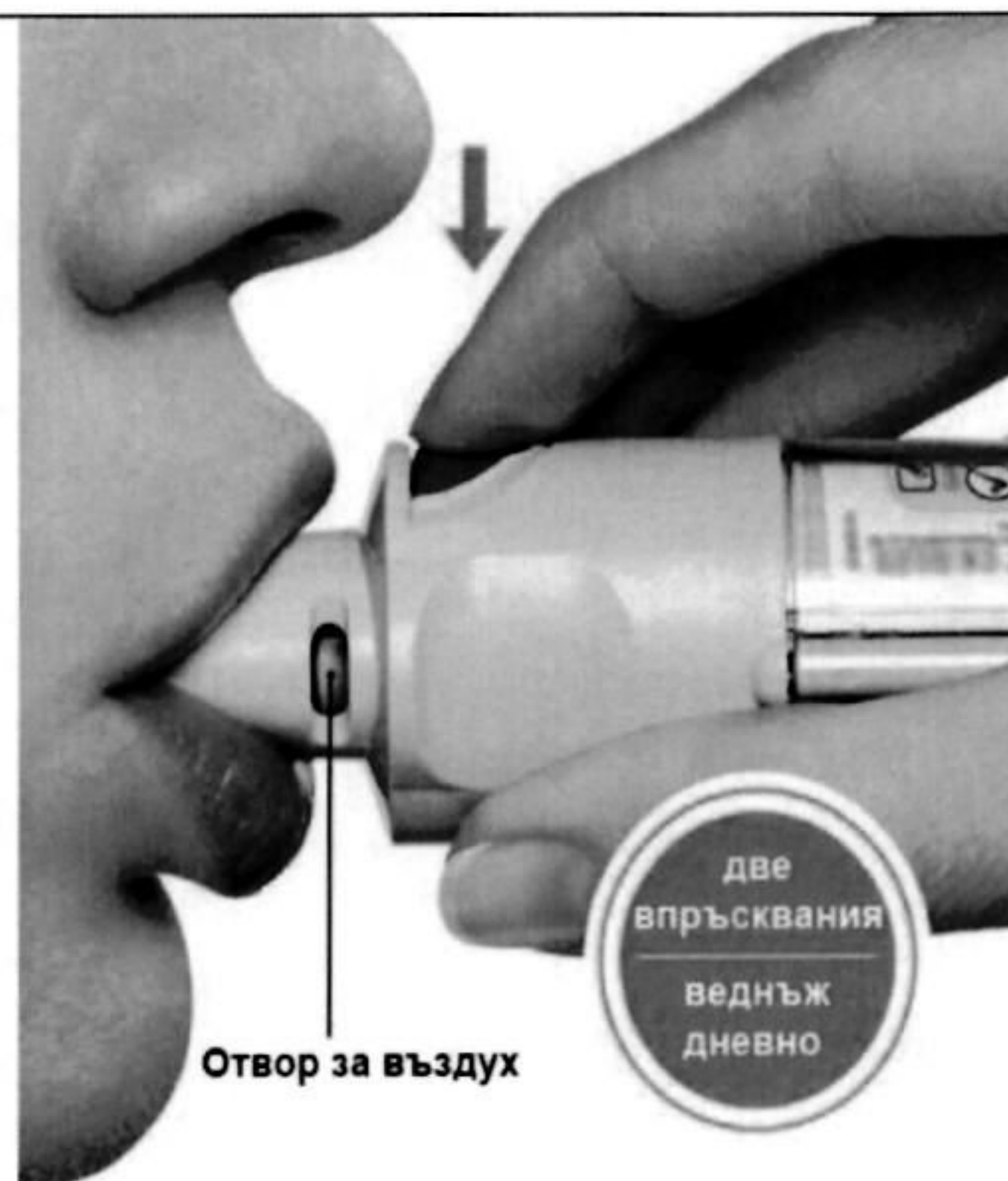
ОТВАРЯНЕ

- **ОТВОРЕТЕ** напълно капачката.



НАТИСКАНЕ

- Издишайте бавно и дълбоко.
- Поставете устните си плътно около мундщука, без да закривате отворите за въздух. Насочете инхалатора към гърлото си.
- Докато вдишвате бавно и дълбоко през устата, **НАТИСНЕТЕ** бутона за освобождаване на дозата и продължете да вдишвате бавно, толкова дълго, доколкото е възможно.
- Задръжте дишането за 10 секунди или докато можете.
- Повторете стъпки „ЗАВЪРТАНЕ“, „ОТВАРЯНЕ“ и „НАТИСКАНЕ“, за приемане на пълната доза, осигурена от 2 впръсквания.
- Затворете капачката на инхалатора до следващата му употреба.



Кога да се замени пълнителя на Спиолто Респимат



Индикаторът за дозите показва колко впръсквания остават в пълнителя.

Остават 60 впръсквания





Остават по-малко от 10 впръсквания. Необходимо е, да се вземе нов пълнител.



Пълнителят е свършил. Завъртете прозрачната основа, за да се разхлаби пълнителя. Сега инхалаторът е в заключена позиция. Извадете пълнителя от инхалатора. Поставете нов пълнител, докато той щракне (направете справка със стъпка 2). Новият пълнител ще е малко по-издаден в сравнение с първия (продължете от стъпка 3). Не забравяйте да поставите обратно прозрачната основа, за да отключите инхалатора.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за свръхчувствителност към атропин или неговите производни, например ипратропиум или окситропиум.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Астма

Спиолто Респимат не трябва да бъде използван при астма. Ефикасността и безопасността на Спиолто Респимат при астма не са проучени.

Не е за спешна употреба

Спиолто Респимат не е показан за лечение на остри пристъпи на бронхоспазм, т.е. като спешна терапия.

Парадоксален бронхоспазм

Както и други лекарствени продукти за инхалаторно приложение, Спиолто Респимат може да доведе до парадоксален бронхоспазм, който може да е животозастрашаващ. При настъпване на парадоксален бронхоспазм, лечението със Спиолто Респимат трябва да бъде спряно веднага и да се започне алтернативно лечение.

Антихолинергични ефекти, свързани с тиотропиум

Закритоъгълна глаукома, хиперплазия на простатната жлеза или обструкция на шийката на пикочния мехур

В съответствие с антихолинергичната активност на тиотропиум, Спиолто Респимат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома, хиперплазия на простатната жлеза или обструкция на шийката на пикочния мехур.

Симптоми от страна на очите

Пациентите трябва да бъдат предупреждени да избягват попадане на спрея в очите. Те трябва да бъдат предупреждени, че това може да доведе до ускорено клинично протичане или влошаване на закритоъгълна глаукома, болка или дискомфорт в очите, временно замъгляване на зрението, кръгове или цветни петна, свързани със зачервяване на очите поради конюнктивална конгестия и корнеален оток. Пациентите трябва незабавно да прекратят употребата на Спиолто Респимат и да се консултират със специалист, ако се прояви каквато и да е комбинация от тези очни симптоми.



Зъбни кариеси

Сухотата в устата, наблюдавана по време на антихолинергична терапия, може в дългосрочен план да е свързана със зъбни кариеси.

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като плазмените концентрации на тиотропиум се увеличават при намалена бъбречна функция при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min), Спиолто Респимат може да се прилага само ако очакваната полза надвишава потенциалния риск. Няма дългосрочни данни за употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Сърдечно-съдови ефекти

Опитът със Спиолто Респимат е ограничен при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт през предходната година, нестабилна или животозастрашаваща сърдечна аритмия, хоспитализация за сърдечна недостатъчност през последната година или с диагноза пароксизмална тахикардия (>100 удара в минута), тъй като тези пациенти са били изключени от клиничните проучвания. Спиолто Респимат трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Както и други бета₂-адренергични агонисти, при някои пациенти олодатерол може да доведе до клинично значим сърдечно-съдов ефект, изразяващ се в повишение на сърдечната честота, артериалното налягане и/или симптоми. В случай, че се появят такива ефекти, може да се наложи прекратяване на лечението. Допълнително, при лечение с бета-адренергични агонисти се съобщава за промени в електрокардиограмата (ЕКГ), като изглаждане на Т-вълната и депресия на ST сегмента, въпреки че клиничната значимост на тези наблюдения не е известна.

Дългодействащите бета₂-адренергични агонисти трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, особено исхемична болест на сърцето, тежка сърдечна декомпенсация, сърдечна аритмия, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, хипертония и аневризма, при пациенти с конвулсивни разстройства или тиреотоксикоза, при пациенти с известно или подозирано удължаване на QT интервала (напр. $QT > 0,44$ s) и при пациенти, които са необичайно чувствителни към симпатомиметични амини.

Хипокалиемия

При някои пациенти бета₂-адренергичните агонисти могат да доведат до значима хипокалиемия, потенциално водеща до нежелани сърдечно-съдови ефекти. Понижаването на серумния калий обикновено е преходно и не изисква прием на калиеви добавки. При пациенти с тежка ХОББ, хипокалиемията може да бъде потенцирана от хипоксия и съпътстващо лечение (вж. точка 4.5), което може да повиши риска от сърдечни аритмии.

Хипергликемия

Инхалирането на високи дози бета₂-адренергични агонисти може да доведе до повишение на плазмените нива на глюкоза.

Анестезия

Необходимо е повишено внимание в случай на планирана операция с анестезия с халогенирани въглеводороди, поради повишена податливост към нежелани сърдечни ефекти, дължаща се на бронходилататорни бета-агонисти.

Спиолто Респимат не трябва да се използва едновременно с други лекарства, съдържащи дългодействащи бета₂-адренергични агонисти.

Пациенти, които редовно приемат инхалаторни, кратко-действащи бета₂-адренергични агонисти (напр. четири пъти дневно), трябва да бъдат инструктирани да ги използват само за облекчаване на остри респираторни симптоми.

Спиолто Респимат не трябва да се използва повече от веднъж дневно.



Свръхчувствителност

Както и при всички лекарствени средства, след прилагане на Спиолто Респимат могат да се появят реакции на свръхчувствителност от бърз тип.

Помощни вещества

Бензалкониевият хлорид може да причини хрипове и затруднено дишане. Пациентите с астма имат повишен риск за тези нежелани реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че не са провеждани официални *in vivo* проучвания относно взаимодействията между Спиолто Респимат и други лекарства, Спиолто Респимат за инхалаторно приложение е прилаган едновременно с други лекарствени продукти за ХОББ, включително кратко-действащи симпатикомиметични бронходилататори и инхалаторни кортикостероиди, без клинични доказателства за лекарствени взаимодействия.

Антихолинергични средства

Не се препоръчва едновременното приложение на тиотропиум бромид, една от съставките на Спиолто Респимат, с други антихолинергични лекарствени средства, тъй като до този момент лекарственото взаимодействие не е проучено.

Адренергични средства

Едновременното приложение на други адренергични средства (самостоятелно или като част от комбинирано лечение) може да доведе до усилване на нежеланите ефекти на Спиолто Респимат.

Ксантинови производни, стероиди или диуретици

Едновременното лечение с ксантинови производни, стероиди или калий-изчерпващи диуретици могат да усилят хипокалиемичния ефект на адренергичните агонисти (вж. точка 4.4).

Бета-блокери

Бета-адренергичните блокери могат да отслабят или антагонизират ефекта на олодатерол. Може да се обсъди лечение с кардиоселективни бета-блокери, но въпреки това те трябва да се прилагат с повишено внимание.

МАО инхибитори и трициклични антидепресанти, лекарства, удължаващи QTc интервала

Инхибиторите на моноаминоксидазата, трицикличните антидепресанти или други лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала, могат да усилят действието на Спиолто Респимат върху сърдечно-съдовата система.

Фармакокинетични лекарствени взаимодействия

При проучване на лекарственото взаимодействие с флуконазол, използван като модел за инхибитор на CYP2C9, не е установен значим ефект върху системната експозиция на олодатерол.

Едновременното приложение на кетоназол, като мощен инхибитор на Р-гликопротеин и CYP3A4, повишава системната експозиция на олодатерол с приблизително 70%. Не е необходимо коригиране на дозата на Спиолто Респимат.

Изследванията *in vitro* са показали, че олодатерол в плазмени концентрации, достигани в клиничната практика, не инхибира CYP ензимите или лекарствените транспортери.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Тиотропиум

Има много ограничени данни за употребата на тиотропиум при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или косвени негативни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност при дози от клинично значение (вж. точка 5.3).

Олодатерол

Няма клинични данни за експозиция на олодатерол при бременни жени. Предклиничните данни за олодатерол показват ефекти, типични за бета-адренергичните агонисти при многократно приложение на високи терапевтични дози (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на Спиолто Респимат по време на бременност.

Както и други бета₂-адренергични агонисти, олодатерол, компонента на Спиолто Респимат, може да потисне родовата дейност поради релаксиращия ефект върху гладката мускулатура на матката.

Кърмене

Няма клинични данни за експозиция на кърмещи жени на тиотропиум и/или олодатерол.

При проучвания с животни на тиотропиум и олодатерол, в кърмата на кърмещи плъхове се откриват активните вещества и/или техните метаболити, но не е известно дали тиотропиум и/или олодатерол преминава в кърмата при хора.

Когато се взема решение за продължаване/прекратяване на кърменето или продължаване/прекратяване на лечението със Спиолто Респимат, трябва да се вземе под внимание очакваната за детето полза от кърменето и очакваната за майката полза от лечението със Спиолто Респимат.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно ефекта на тиотропиум, олодатерол или на тяхната комбинация върху фертилитета. Проведените предклинични изпитвания с отделните вещества тиотропиум и олодатерол не показват нежелан ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупредени, че при употребата на Спиолто Респимат са съобщавани замаяване и замъглено виждане. Затова се препоръчва повишено внимание при шофиране или работата с машини. Ако пациентите получат такива симптоми, те трябва да избягват потенциално опасни действия, като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщение на профила за безопасност

Много от изброените нежелани лекарствени реакции могат да се свържат с антихолинергичните свойства на тиотропиум бромид или на бета₂-адренергичните свойства на олодатерол, компонентите на Спиолто Респимат.



6. Обобщение на нежеланите реакции в таблична форма

Честотата, определена за нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, се базира на необработени данни за честотата на възникване на нежелани лекарствени реакции (т.е. реакции, които се отдават на Спиолто Респимат), наблюдавани в групата, лекувана с тиотропиум 5 микрограма/олодатерол 5 микрограма (5 646 пациента), обобщени в 8 активно или плацебо-контролирани, паралелно групови клинични проучвания при пациенти с ХОББ, с период на лечение, вариращ между 4 и 52 седмици.

Нежеланите реакции, съобщени във всички клинични проучвания със Спиолто Респимат, са описани по-долу според системо-органен клас.

Нежеланите реакции включват също и всички нежелани реакции, вече съобщавани при една от отделните съставки на продукта.

Честотата е определена като е използвана следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни)

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Назофарингит	с неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Дехидратация	с неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Замаяност	нечести
	Безсъние	редки
	Главоболие	нечести
Нарушения на очите	Замъглено виждане	редки
	Глаукома	с неизвестна честота
	Повишено вътреочно налягане	с неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене	редки
	Тахикардия	нечести
	Палпитации	редки
	Суправентрикуларна тахикардия	редки
Съдови нарушения	Хипертония	редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	нечести
	Дисфония	нечести
	Ларингит	редки
	Фарингит	редки
	Епистаксис	редки
	Бронхоспазъм	редки
	Синузит	с неизвестна честота



Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	нечести
	Запек	редки
	Орофарингеална кандидоза	редки
	Гингивит	редки
	Гадене	редки
	Чревна обструкция Паралитичен илеус	с неизвестна честота
	Дисфагия	с неизвестна честота
	Гастроезофагеална рефлуксна болест	с неизвестна честота
	Глосит	с неизвестна честота
	Стоматит	редки
	Зъбни кариези	с неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан, Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	редки
	Ангioneвротичен оток	редки
	Уртикария	редки
	Пруритус	редки
	Анафилактична реакция	с неизвестна честота
	Обрив	редки
	Кожна инфекция и кожна язва	с неизвестна честота
	Сухота на кожата	с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	редки
	Болка в гърба ¹	редки
	Подуване на ставите	редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Ретенция на урина	редки
	Инфекция на пикочните пътища	редки
	Дизурия	редки

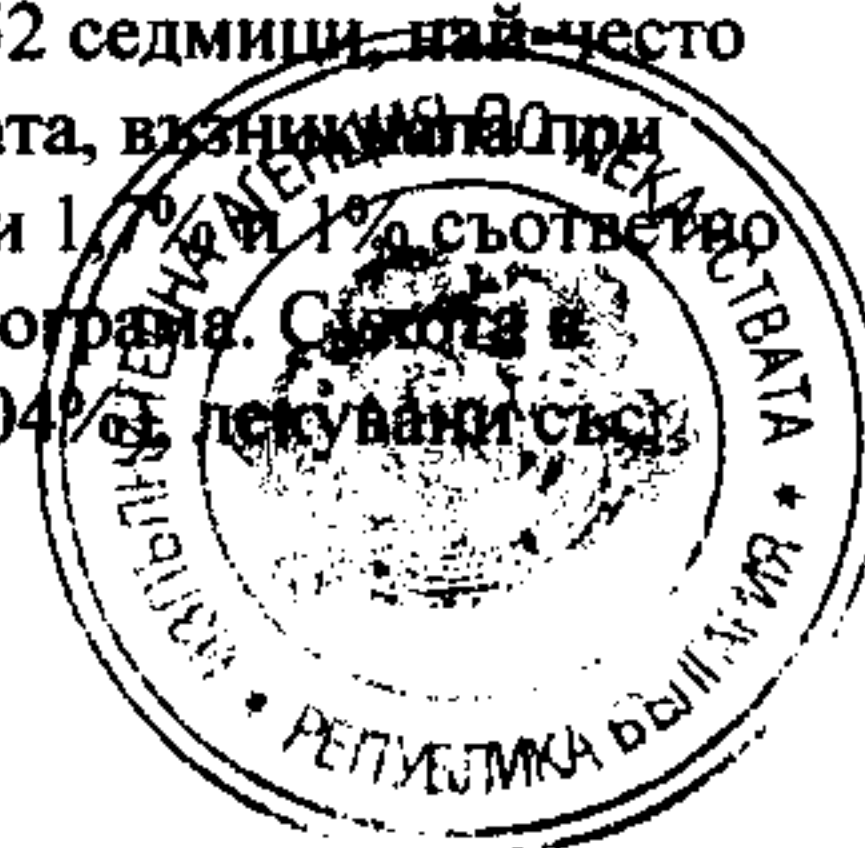
¹ нежелани реакции, съобщавани при Спиолто Респимат, но не и при отделните съставки

в. Описание на избрани нежелани реакции

Спиолто Респимат притежава комбинирани антихолинергични и β_2 -адренергични свойства, дължащи се на неговите компоненти тиотропиум и олодатерол.

Профил на антихолинергичните нежеланите реакции

В дългосрочни проучвания на Спиолто Респимат, с продължителност от 52 седмици, най-често наблюдаваните нежелани антихолинергични ефекти са били сухота в устата, възникнала при приблизително 1,3% от пациентите, лекувани със Спиолто Респимат и при 1,7% и 1% съответно от пациентите, лекувани с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма. Сухота в устата е довела до прекратяване на лечението при 2 от 4 968 пациенти (0,04%) лекувани със Спиолто Респимат.



Сериозните нежелани реакции, свързани с антихолинергични ефекти, включват глаукома, констипация и чревна обструкция, включително паралитичен илеус и ретенция на урина.

Профил на нежеланите реакции, свързани с β -адренергичните свойства

Олодатерол, една от съставните части на Спиолто Респимат, е от терапевтичния клас на дългодействащите бета₂-адренергични агонисти. Затова трябва да се има предвид възникването на други нежелани реакции, свързани с класа на бета-адренергичните агонисти, които не са изброени по-горе, като аритмия, миокардна исхемия, ангина пекторис, хипотония, тремор, нервност, мускулни спазми, умора, неразположение, хипокалиемия, хипергликемия и метаболитна ацидоза.

г. Други специални популации

Възможна е повишена честота на възникване на антихолинергични нежелани реакции с напредване на възрастта.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има ограничена информация за предозиране със Спиолто Респимат. Спиолто Респимат е проучен до 5 микрограма / 10 микрограма (тиотропиум/олодатерол) при пациенти с ХОББ и до 10 микрограма/40 микрограма (тиотропиум/олодатерол) при здрави хора, като не са наблюдавани клинично значими ефекти. Предозирането може да доведе до засилване на анти-мускариновите ефекти на тиотропиум или до засилване на β_2 -агонистичните ефекти на олодатерол.

Симптоми

Предозиране с антихолинергичния тиотропиум

Високи дози тиотропиум могат да предизвикат антихолинергични признаци и симптоми.

Въпреки това, не са наблюдавани системни антихолинергични нежелани ефекти при здрави доброволци, след приложение на еднократна инхалаторна доза от 340 микрограма тиотропиум бромид. В допълнение, след 14-дневно приложение на до 40 микрограма тиотропиум разтвор за инхалация при здрави доброволци не са наблюдавани значими нежелани лекарствени реакции, освен пресъхване на устата/гърлото и суха носна лигавица, с изключение на изразено намаление на слюноотделянето след 7^{-ия} ден.

Предозиране с β_2 -агониста олодатерол

Предозирането с олодатерол може да доведе до засилване на ефектите, типични за бета₂-адренергичните агонисти, т.е. миокардна исхемия, хипертония или хипотония, тахикардия, аритмии, палпитации, замаяност, нервност, безсъние, тревожност, главоболие, тремор, сухота в устата, мускулни спазми, гадене, умора, неразположение, хипокалиемия, хипергликемия и метаболитна ацидоза.

Лечение при предозиране

Лечението със Спиолто Респимат трябва да бъде прекратено. Показано е и поддържащо симптоматично лечение. Тежките случаи трябва да бъдат хоспитализирани. Може да бъде обмислено прилагане на кардиоселективни бета-блокери, но само при изключително повишено



внимание, тъй като употребата на бета-адренергични блокери може да провокира бронхоспазм.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергетични средства в комбинация с антихолинергетични средства

ATC код: R03AL06

Механизъм на действие

Спиолто Респимат

Спиолто Респимат е разтвор за инхалация с фиксирана дозова комбинация, съдържаща дългодействащ антагонист на мускариновите рецептори, тиотропиум, и дългодействащ бета₂-адренергичен агонист, олодатерол (ДДМА/ДДБА), която се доставя чрез Спиолто Респимат, инхалаторно устройство тип „фина мъгла“.

Двете активни вещества осигуряват адитивна бронходилатация, дължаща се на техните различни механизми на действие. Тъй като мускариновите рецептори, изглежда са по-важни за централните въздухоносни пътища, а β₂-адренорецепторите имат по-високо изразени нива в периферните въздухоносни пътища, комбинацията от тиотропиум и олодатерол трябва да осигури оптимална бронходилатация във всички области на белите дробове.

Тиотропиум

Тиотропиум бромид е дългодействащ, специфичен антагонист на мускариновите рецептори. Притежава сходен афинитет към подтиповете мускаринови рецептори M₁ до M₅. Във въздухоносните пътища тиотропиум бромид конкурентно и обратимо се свързва с M₃ рецепторите в гладката мускулатура на бронхите, като антагонизира холинергичния (бронхоконстриктивния) ефект на ацетилхолина, което води до релаксация на бронхиалната мускулатура. Ефектът е дозозависим и продължителността му е повече от 24 часа. Като N-четвъртичен антихолинергичен агент, тиотропиум бромид е локално (бронхо-) селективен след инхалаторно приложение, като демонстрира приемливи терапевтични граници, преди проявата на системни антихолинергични ефекти.

Олодатерол

Олодатерол има висок афинитет и висока селективност на свързване към човешките бета₂-адренорецептори.

In vitro проучванията показват, че олодатерол има 241 пъти по-висока агонистична активност към бета₂-адренорецепторите в сравнение с бета₁-адренорецепторите и 2 299 пъти по-висока агонистична активност в сравнение с бета₃-адренорецепторите.

Съединението упражнява фармакологичните си ефекти чрез свързване и активиране на бета₂-адренорецепторите след локално приложение чрез инхалация.

Активирането на тези рецептори във въздухоносните пътища води до стимулиране на вътреклетъчната аденилатциклаза, ензим, медиращ синтеза на цикличния-3',5' аденозин монофосфат (цАМФ). Повишените нива на цАМФ индуцират бронходилатация чрез релаксация на гладкомускулните клетки на въздухоносните пътища.

Олодатерол има предклиничен профил на дългодействащ селективен бета₂-адренорецепторен агонист (ДДБА) с бързо настъпване на действието и продължителност на действие поне 24 часа.

Бета-адренорецепторите се разделят на три подтипа: бета₁-адренорецептори, предимно изразени в сърдечната мускулатура, бета₂-адренорецептори, предимно изразени в гладката



мускулатура на въздухоносните пътища и бета₂-адренорецептори, предимно изразени в мастната тъкан. Бета₂-агонистите предизвикват бронходилатация. Въпреки че бета₂-адренорецептори са преобладаващите адренергични рецептори в гладката мускулатура на въздухоносните пътища, те се намират също и върху повърхността на редица други клетки, включително белодробните епителни клетки и ендотелните клетки на сърцето. Точната функция на бета₂-адренорецепторите не е известна, но тяхното наличие повишава възможността за сърдечни ефекти дори и при високо-селективните бета₂-адренорецепторни агонисти.

Сърдечни електро-физиологични ефекти

Тиотропиум

В едно, посветено на QT проучване, включващо 53 здрави доброволци, прилагането на тиотропиум прах за инхалация в доза 18 микрограма и 54 микрограма (т.е. три пъти терапевтичната доза) в продължение на 12 дни не удължава значимо QT интервалите на електрокардиограмата.

Олодатерол

Ефектът на олодатерол върху QT/QTc интервала при ЕКГ е изследван при 24 здрави мъже и жени доброволци в двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо- и активно (моксифлоксацин) контролирано проучване. Резултатите в сравнение с плацебо показват зависимо от дозата средно увеличение от изходното ниво на QT интервала от 1,6 (10 микрограма олодатерол) до 6,5 ms (50 микрограма олодатерол), в рамките на 20 минути до 2 часа след прилагане на олодатерол в еднократни дози от 10, 20, 30 и 50 микрограма, при горна граница на двустранните 90% доверителни интервали по-ниска от 10 ms при всички дози за индивидуално коригиран QT (QTcI).

Ефектът на олодатерол в дози 5 микрограма и 10 микрограма върху сърдечната честота и ритъм е бил оценен чрез непрекъснат 24-часов ЕКГ запис (мониториране с Холтер ЕКГ) в подгрупа от 772 пациенти в 48-седмични, плацебо-контролирани проучвания Фаза 3. Не са наблюдавани зависимости от дозата или свързани с времето тенденции или модели във величината на средните промени на сърдечната честота или преждевременните сърдечни удари. Отклонението в преждевременните удари от изходното ниво до края на лечението не е показало значими разлики между олодатерол 5 микрограма, олодатерол 10 микрограма и плацебо.

Спиолто Респимат

В две 52-седмични рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания, включващи 5 162 пациенти с ХОББ е използван Спиолто Респимат. В обобщен анализ на броя пациенти с промени в коригирания спрямо изходното ниво QTcF (корекция по Fridericia) интервал от >30 msec 40 минути след прилагане на дозата на 85^{-ия}, 169^{-ия} и 365^{-ия} ден, варират от 3,1%, 4,7% и 3,6% в групата на Спиолто Респимат в сравнение съответно с 4,1%, 4,4% и 3,6% за групата на олодатерол 5 микрограма и 3,4%, 2,3% и 4,6% в групата на тиотропиум 5 микрограма.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната програма Фаза III за разработване на Спиолто Респимат е включвала три рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания:

- (i) две дублирани, 52-седмични, паралелно групови проучвания, сравняващи Спиолто Респимат с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма (1 029 пациента са получавали Спиолто Респимат) [Проучване 1 и 2]
- (ii) едно 6 седмично, кръстосано проучване, сравняващо Спиолто Респимат с тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма и плацебо (139 пациента са получавали Спиолто Респимат) [Проучване 3]

В тези проучвания продуктите за сравнение - тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма и плацебо, са прилагани чрез инхалаторно устройство Respimat.



Характеристики на пациентите

По-голямата част от общо 5 162 пациенти, включени в 52-седмичните клинични проучвания [Проучване 1 и 2] са мъже (73%), от бялата (71%) или от азиатската (25%) раса, на средна възраст 64,0 години. Средната стойност на пост-бронходилататорен FEO_1 е 1,37 l (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). Средното ниво на повлияване от лечението с β_2 -агонист е 16,6% от изходното ниво (0,171 l). Лекарствените продукти за белодробно лечение, които са разрешени за употреба като съпътстващо лечение, са включвали инхалаторни стероиди [47%] и ксантини [10%].

6-седмичното клинично проучване [Проучване 3] е проведено в Европа и Северна Америка. По-голяма част от включените 219 пациенти са били мъже (59%) от бялата (99%) раса, на средна възраст 61,1 години. Средната стойност на пост-бронходилататорен FEO_1 е 1,55 l (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). Средното ниво на повлияване от лечението с β_2 -агонист е 15,9% от изходното ниво (0,193 l). Лекарствените продукти за белодробно лечение, които са разрешени за употреба като съпътстващо лечение, са включвали инхалаторни стероиди [41%] и ксантини [4%].

Ефекти на функцията на бял дроб

В 52-седмичните клинични проучвания, Спиолто Респимат прилаган веднъж дневно сутрин, е довел до видимо подобрение на белодробната функция в рамките на 5 минути след първата доза, в сравнение с тиотропиум 5 микрограма (средно повишаване на FEO_1 от 0,137 l за Спиолто Респимат спрямо 0,058 l за тиотропиум 5 микрограма [$p < 0,0001$] и 0,125 l за олодатерол 5 микрограма [$p = 0,16$]).

В двете проучвания е наблюдавано значимо подобрение при промяната на AUC_{0-3h} за FEO_1 и на най-ниската стойност на FEO_1 след 24 седмици (първична крайна цел - белодробна функция) за Спиолто Респимат в сравнение с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма (Таблица 1).

Таблица 1 Разлики в промяната на AUC_{0-3h} за FEO_1 и най-ниска стойност на FEO_1 при Спиолто Респимат в сравнение с тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма след 24 седмици (Проучвания 1 и 2)

	Промяна на AUC_{0-3h} за FEO_1				Промяна на най-ниската стойност на FEO_1			
	Проучване 1		Проучване 2		Проучване 1		Проучване 2	
	n	Средно	n	Средно	n	Средно	n	Средно
Спиолто Респимат спрямо	522	--	502	--	521	--	497	--
Тиотропиум 5 микрограма	526	0,117 l	500	0,103 l	520	0,071 l	498	0,050 l
Олодатерол 5 микрограма	525	0,123 l	507	0,132 l	519	0,082 l	503	0,088 l

Изходна стойност преди лечението на FEO_1 : Проучване 1 = 1,16 l; Проучване 2 = 1,15 l
 $p < 0,0001$ за всички сравнения
n = брой пациенти

Пациенти с по-висока степен на обратимост при изходна стойност, като цяло показват по-висок бронходилататорен отговор със Спиолто Респимат, в сравнение с пациенти с по-ниска степен на обратимост при изходна стойност.

Повишеният бронходилататорен ефект на Спиолто Респимат в сравнение с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма е поддържан през целия период на лечение от 52 седмици. Спиолто Респимат подобрява също сутрешната и вечерна скорост на върховия



експираторен дебит (PEFR) в сравнение с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма, измерен чрез ежедневните записи на пациентите.

В 6-седмичното проучване Спиолто Респимат показва значително по-голяма промяна на FEO_1 в сравнение с тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма и плацебо ($p < 0,0001$) в продължение на целия 24-часов интервал на дозиране (Таблица 2).

Таблица 2 Средни разлики във FEO_1 (L) в продължение на 3 h, 12 h и 24 h и разлика в най-ниската стойност на FEO_1 (L) при Спиолто Респимат в сравнение с тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма и плацебо след 6 седмици (Проучване 3)

	n	3 h средно	n	12 h средно	24 h средно ¹	Най-ниска стойност на FEO_1
Спиолто Респимат спрямо	138		138			
Тиотропиум 5 микрограма	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Олодатерол 5 микрограма	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Плацебо	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

Изходна стойност преди лечението на $\text{FEO}_1 = 1,30$ l

¹ първична крайна цел

$p < 0,0001$ за всички сравнения

n = брой пациенти

Диспнея

След 24 седмици (Проучвания 1 и 2) резултатът на фокалната оценка на средния индекс за транзиторна диспнея (TDI) е бил 1,98 единици за Спиолто Респимат със значително подобрение в сравнение с тиотропиум 5 микрограма (средна разлика 0,36, $p = 0,008$) и олодатерол 5 микрограма (средна разлика 0,42, $p = 0,002$).

Повечето пациенти, лекувани със Спиолто Респимат, са имали значително подобрение в резултата на фокалната оценка на TDI (MCID, определен като стойност от поне 1 единица) в сравнение с тиотропиум 5 микрограма (54,9% спрямо 50,6%, $p = 0,0546$) и олодатерол 5 микрограма (54,9% спрямо 48,2%, $p = 0,0026$).

Употреба на животоспасяващи лекарства

Пациентите, лекувани със Спиолто Респимат, са използвали по-рядко през деня и нощта салбутамол като спешно лечение в сравнение с пациентите, лекувани с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма (средната употреба като спешно лечение през деня при Спиолто Респимат е била 0,76 случая на ден в сравнение с 0,97 случая на ден при тиотропиум 5 микрограма и 0,87 случая на ден при олодатерол 5 микрограма, $p < 0,0001$; средната употреба като спешно лечение през нощта при Спиолто Респимат е била 1,24 случая на ден в сравнение с 1,69 случая на ден за тиотропиум 5 микрограма и 1,52 случая на ден за олодатерол 5 микрограма, $p < 0,0001$, Проучвания 1 и 2).

Обща оценка на пациентите

Пациентите, лекувани със Спиолто Респимат, постигат по-добро подобрение на респираторното състояние в сравнение с тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма, което е измерено чрез скалата за Обща оценка на пациентите (PGR) (Проучвания 1 и 2).



Екзацербации

Тиотропиум 5 микрограма преди е показал задоволително значимо понижение на риска от екзацербация на ХОББ спрямо плацебо. Екзацербациите при ХОББ са включени като допълнителна крайна цел в 52-седмичните първоначални проучвания (Проучвания 1 и 2). В комбинирания данни процентът на пациентите, получили поне една средно тежка/тежка екзацербация при ХОББ е бил 27,7% за Спиолто Респимат и 28,8% за тиотропиум 5 микрограма ($p=0,39$). Тези проучвания не са били специално предназначени да оценят ефекта на лечението върху екзацербациите при ХОББ.

В едногодишно, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, паралелно групово клинично проучване (Проучване 9) Спиолто Респимат е сравнен с тиотропиум 5 микрограма за екзацербации при ХОББ. Всички респираторни лекарствени средства, с изключение на антихолинергични средства, продължително действащи бета агонисти и тяхната комбинация, са били позволени по време на лечението, т.е. бързодействащи бета агонисти, инхалаторни кортикостероиди и ксантини. Първичната крайна точка е била годишната честота на средно тежките и тежки екзацербации на ХОББ (3 939 пациенти получават Спиолто Респимат и 3 941 пациенти, получават тиотропиум 5 микрограма).

Голяма част от пациентите са били мъже (71,4%) от европейската (79,3%) раса. Средната възраст е била 66,4 години, като средният пост-бронходилататорен FEV_1 е бил 1,187 l (SD 0,381), а 29,4% от пациентите са били с анамнеза за клинично значимо сърдечно-съдово заболяване.

Средно тежките и тежки екзацербации на ХОББ са определени като „комплекс от събития/симптоми, засягащи долните дихателни пътища (увеличени или новопоявили се), свързани с подлежащата ХОББ, с продължителност три или повече дни, налагащи лечение с антибиотици и/или системни кортикостероиди и/или хоспитализация”.

Лечението със Спиолто Респимат е довело до 7% понижаване на годишната честота на средно тежките и тежки екзацербации на ХОББ спрямо тиотропиум 5 микрограма (процент честота (RR) 0,93, 99% доверителен интервал (ДИ), 0,85-1,02, $p=0,0498$). Проучването не е достигнало предварително определеното ниво на значимост $p<0,01$.

Качество на живот, свързано със здравето

Спиолто Респимат показва подобряване на свързаното със здравето качество на живот, което се определя чрез намаляване на общия скор на въпросника St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). След 24 седмици (Проучвания 1 и 2) се наблюдава статистически значимо подобрене в средния общ скор на SGRQ за Спиолто Респимат спрямо тиотропиум 5 микрограма и олодатерол 5 микрограма (Таблица 3), като подобрения се отчитат във всички области на SGRQ. Повече пациенти, лекувани със Спиолто Респимат, имат клинично значимо подобрене в общия скор на SGRQ (MCID се дефинира като понижаване в общия скор с поне 4 единици от изходното ниво) спрямо тиотропиум 5 микрограма (57,5% спрямо 48,7%, $p=0,0001$) и олодатерол 5 микрограма (57,5% спрямо 44,8%, $p<0,0001$).



Таблица 3: Общ SGRQ резултат след 24-седмично лечение (Проучвания 1 и 2)

		n	Лечение Средна стойност (промяна от изходното ниво)	Разлика спрямо Спиолто Респимат
				Средно (p-стойност)
Общ резултат	Изходно ниво		43,5	
	Спиолто Респимат	979	36,7 (-6,8)	
	Тиотропиум 5 микрограма	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)
	Олодатерол 5 микрограма	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0,002)

n= брой пациенти

В две допълнителни 12-седмични, плацебо-контролирани клинични проучвания (Проучвания 7 и 8), общият скор на SGRQ на 12-та седмица също е включен като първична крайна цел като показател за качеството на живот, свързано със здравето.

В 12-седмичните проучвания, Спиолто Респимат демонстрира подобрене в средния общ скор на SGRQ (първична крайна цел) с -4,9 (95%ДИ: -6,9, -2,9; $p < 0,0001$) и -4,6 (95%ДИ: -6,5, -2,6; $p < 0,0001$), спрямо плацебо на 12-та седмица. В обобщен подкрепящ анализ на 12-седмичните проучвания, процентът на пациентите с клинично значимо понижаване в общия скор на SGRQ (дефиниран като понижаване с поне 4 единици от изходно ниво) на 12-та седмица е по-голям за Спиолто Респимат (52% [206/393]), спрямо тиотропиум 5 микрограма (41% [159/384]; съотношение на шансовете: 1,56 (95% ДИ: 1,17, 2,07), $p = 0,0022$) и плацебо (32% [118/370]; съотношение на шансовете: 2,35 (95% ДИ: 1,75, 3,16), $p < 0,0001$).

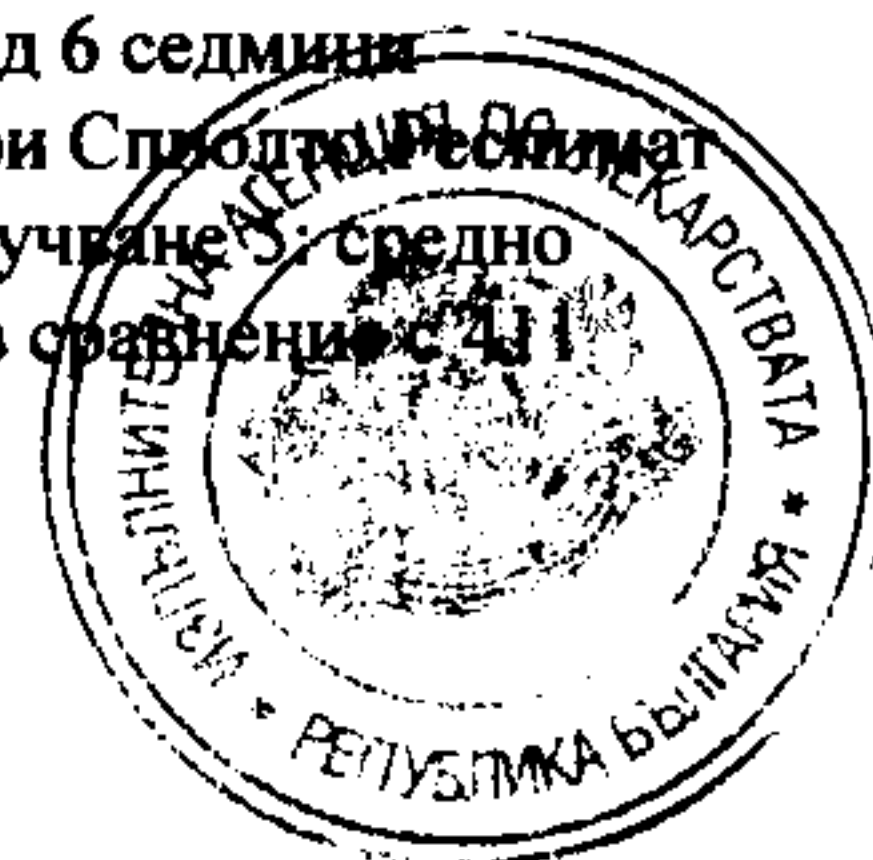
Инспираторен капацитет, дискомфорт при дишане и издръжливост при физическо натоварване

Действието на Спиолто Респимат върху инспираторния капацитет, дискомфорта при дишане и ограничената от симптомите издръжливост при физическо натоварване, са изследвани в три рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания при пациенти с ХОББ:

- две дублирани, 6-седмични, кръстосани клинични проучвания, сравняващи Спиолто Респимат с тиотропиум 5 микрограма, олодатерол 5 микрограма и плацебо по време на непрекъснат тест с велоергометър (450 пациенти са получили Спиолто Респимат) [Проучвания 4 и 5]
- едно 12-седмично, паралелно групово клинично проучване, сравняващо Спиолто Респимат и плацебо по време на непрекъснат тест с велоергометър (139 пациенти са получили Спиолто Респимат) и непрекъснато бързо ходене (подгрупа пациенти) [Проучване 6]

Спиолто Респимат значително подобрява инспираторния капацитет при покой два часа след прилагане на дозата в сравнение с тиотропиум 5 микрограма (0,114 l, $p < 0,0001$; Проучване 4, 0,088 l, $p = 0,0005$; Проучване 5), олодатерол 5 микрограма (0,119 l, $p < 0,0001$; Проучване 4, 0,080 l, $p = 0,0015$; Проучване 5) и плацебо (0,244 l, $p < 0,0001$; Проучване 4, 0,265 l, $p < 0,0001$; Проучване 5) след 6 седмици.

В Проучвания 4 и 5 Спиолто Респимат значително подобрява продължителността на натоварване в непрекъснат тест с велоергометър в сравнение с плацебо след 6 седмици (Проучване 4: средно геометрично време на натоварване от 454 секунди при Спиолто Респимат в сравнение с 375 секунди при плацебо (20,9% подобрене, $p < 0,0001$); Проучване 5: средно геометрично време на натоварване от 466 секунди при Спиолто Респимат в сравнение с 411 секунди при плацебо (13,4% подобрене, $p < 0,0001$).



В Проучване 6 Спиолто Респимат значително подобрява продължителността на натоварване при непрекъснат тест с велоергометър в сравнение с плацебо след 12 седмици (геометрично време на натоварване от 528 секунди при Спиолто Респимат в сравнение с 464 секунди при плацебо (13,8% подобрене, $p=0,021$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Спиолто Респимат във всички подгрупи на педиатричната популация при хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), поради решение за освобождаване на класа лекарствени средства (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

а. Общо въведение

Тъй като тиотропиум и олодатерол са прилагани в комбинация чрез инхалаторно приложение, фармакокинетичните параметри за всяко вещество са сходни с тези, наблюдавани, когато всяко активно вещество е прилагано поотделно.

Тиотропиум и олодатерол показват линейна фармакокинетика в терапевтични дози. При многократно инхалаторно прилагане веднъж дневно тиотропиум достига равновесно състояние на 7^{-ия} ден. Олодатерол достига равновесно състояние след 8 дни инхалаторно прилагане веднъж дневно и се натрупва до 1,8 пъти в сравнение с еднократна доза.

б. Обща характеристика на активното вещество след прилагане на лекарствения продукт

Абсорбция

Тиотропиум: Данните от уринарна екскреция при здрави млади доброволци предполагат, че приблизително 33% от приложената инхалаторна доза чрез инхалатор Респимат достигат системното кръвообращение. Установена е абсолютна бионаличност при перорално приложен разтвор от 2–3%. Максималните плазмени концентрации на тиотропиум се наблюдават 5-7 минути след инхалация чрез Респимат.

Олодатерол: След инхалация на олодатерол при здрави доброволци изчислената абсолютна бионаличност е приблизително 30%, докато абсолютната бионаличност при перорален разтвор е под 1%. Максималните плазмени концентрации на олодатерол по принцип се достигат в рамките на 10 до 20 минути след инхалация чрез Респимат.

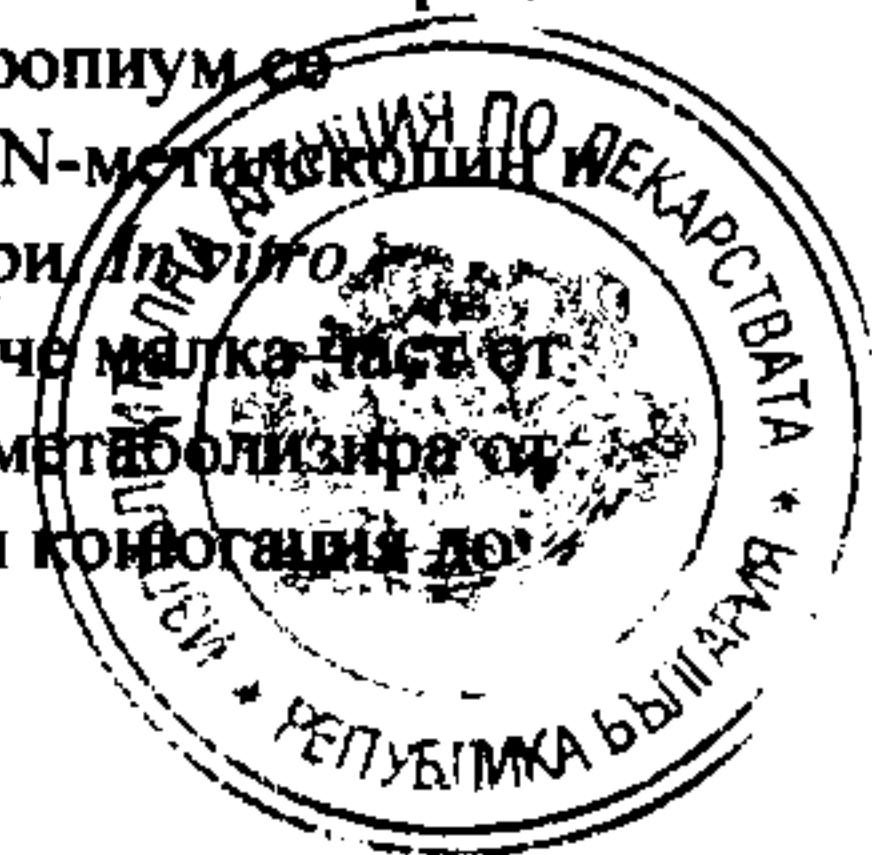
Разпределение

Тиотропиум се свързва 72 % с плазмените протеини и показва обем на разпределение от 32 l/kg. Проучвания при плъхове са показали, че тиотропиум не преминава кръвно-мозъчната бариера в значителна степен.

Олодатерол се свързва с плазмените протеини приблизително 60% и показва обем на разпределение от 1 110 l. Олодатерол е субстрат на P-gp, OAT1, OAT3 и OCT1 транспортерите. Олодатерол не е субстрат на следните транспортери: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 и OCT3.

Биотрансформация

Тиотропиум: Степента на метаболизиране е ниска. Доказателство за това е уринната екскреция на 74 % непроменено вещество след интравенозно приложение. Естерът тиотропиум се разгражда неензимно до алкохолния и киселинния си компоненти (съответно N-метилпиперидиниленгликолова киселина), които не се свързват с мускариновите рецептори. **Олодатерол:** Данните от експерименти с човешки чернодробни микrozоми и хепатоцити предполагат, че малка част от лекарственото вещество (<20 % от дозата след интравенозно приложение) се метаболизира от цитохром P450 (CYP) 2D6 и 3A4 зависимо окисление и последваща глутатион конюгация до множество Фаза II-метаболити.



Олодатерол се метаболизира основно чрез пряка глюкоронидация и чрез О-деметилация на метокси-групата, последвани от конюгация. От шестте идентифицирани метаболита, само неконюгирания продукт на деметиляцията се свързва с β_2 -рецепторите. Този метаболит обаче не се открива в плазмата след дългосрочно инхалиране на лекарствения продукт в препоръчаната терапевтична доза или до 4 пъти по-високи дози. В О-деметилацията на олодатерол участват цитохром Р450 изоензимите CYP2C9 и CYP2C8, с пренебрежимо слабо допринасяне на CYP3A4, докато изоформите на уридин дифосфат гликозил трансфераза UGT2B7, UGT1A1, 1A7 и 1A9 са показали, че участват в образуването на глюкорониди на олодатерол.

Елиминиране

Тиотропиум: Общият клирънс при здрави доброволци е 880 ml/min. Тиотропиум предимно се екскретира в непроменена форма в урината (74%) след интравенозно приложение. След инхалация при пациенти с ХОББ в стабилно състояние, екскрецията в урината е 18,6% от дозата, а остатъкът е предимно неабсорбирано лекарство в червата и се елиминира чрез фекалиите. Бъбречният клирънс на тиотропиум надвишава степента на гломерулна филтрация, което показва активно отделяне в урината. Ефективният полуживот на тиотропиум след инхалация при пациенти с ХОББ варира между 27 и 45 часа.

Олодатерол: Общият клирънс на олодатерол при здрави доброволци е 872 ml/min, а бъбречният клирънс е 173 ml/min. След интравенозно приложение на [14 C]-белязан олодатерол, 38% от радиоактивната доза се открива в урината и 53% във фекалиите. Количеството непроменен олодатерол, откривано в урината след интравенозно приложение е 19%. След перорално приложение в урината се откриват само 9% от радиоактивността (0,7% непроменен олодатерол), докато по-голяма част се открива в изпражненията (84%). След интравенозно и перорално приложение над 90% от дозата се екскретират съответно в рамките на 6 и 5 дни. След инхалация при здрави доброволци, екскретираният непроменен олодатерол с урината в рамките на дозовия интервал при равновесно състояние отговаря на 5-7% от дозата. След инхалация, плазмените концентрации на олодатерол намаляват многофазово при терминален полуживот от приблизително 45 часа.

в. Характеристика при пациентите

Тиотропиум: Както се очаква за всички лекарства, екскретирани предимно през бъбреците, напредването на възрастта е свързано с понижаване на бъбречния клирънс на тиотропиум от 347 ml/min при пациенти с ХОББ <65 години до 275 ml/min при пациенти с ХОББ $\geq$ 65 години. Това не води до съответно повишаване на стойностите на $AUC_{0-6,ss}$ или $C_{max,ss}$.

Олодатерол: Резултатите от проведения фармакокинетичен мета-анализ, в който са използвани данни от 2 контролирани клинични проучвания, включващи 405 пациенти с ХОББ и 296 пациенти с астма, показват че не се налага коригиране на дозата поради влияние на възрастта, пола и телесното тегло върху системната експозиция на олодатерол.

Раса

Олодатерол: Сравняването на фармакокинетичните данни в рамките на дадено изпитване и между различните изпитвания с олодатерол показва тенденция за по-висока системна експозиция при японци и други пациенти от азиатски произход в сравнение с пациенти от европейската раса.

Няма данни за повишен риск по отношение на безопасността в клинични проучвания с олодатерол при пациенти от европейската и азиатската раса, лекувани до една година с олодатерол Респимат в дози, надвишаващи до два пъти препоръчаната терапевтична доза.

Бъбречна недостатъчност

Тиотропиум: След инхалаторно приложение веднъж дневно на тиотропиум при пациенти с ХОББ в стабилно състояние с леко бъбречно увреждане (CL_{CR} 50-80 ml/min) води до леко увеличение на $AUC_{0-6,ss}$ (между 1,8 до 30% увеличение) и подобно $C_{max,ss}$ в сравнение с



пациенти с нормална бъбречна функция ($CL_{Cr} > 80 \text{ mL/min}$). При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 50 \text{ mL/min}$), интравенозното приложение на тиотропиум води до два пъти по-висока обща експозиция (82% по-висока AUC_{0-4h} и 52% по-висока C_{max}) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, което се потвърждава от наблюденията след инхалация на сух прах.

Олодатерол: Няма клинично значимо повишаване на системната експозиция при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробна недостатъчност

Тиотропиум: Не се очаква чернодробната недостатъчност да има значимо влияние върху фармакокинетиката на тиотропиум. Тиотропиум предимно се отстранява чрез бъбречно елиминиране (74% при млади здрави доброволци) и чрез просто не-ензимно разграждане до фармакологично неактивни продукти.

Олодатерол: Няма данни за разлики в елиминирането на олодатерол или за свързването към протеините между пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави участници. Не е провеждано проучване при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тиотропиум + олодатерол

При неклиничните проучвания с комбинация тиотропиум/олодатерол само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които са от малко значение за клиничната употреба.

Тиотропиум

Проучванията за генотоксичност и карциногенен потенциал не показват особен риск за хора. Вредните ефекти, по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, биха могли да се демонстрират само при дозови нива, токсични за майката. Тиотропиум бромид не показва тератогенност при плъхове и зайци. Респираторните (дразнене) и урогениталните (простатит) промени, както и репродуктивната токсичност, са наблюдавани при локална или системна експозиция пет пъти над терапевтичната.

Олодатерол

Проучванията за генотоксичност и карциногенен потенциал не показват особен риск за хора. Наблюдавана е повишена честота на мезовариална лейомиома при плъхове и маточна лейомиома и лейомиосаркома при мишки. Счита се, че това е ефект на класа лекарства, наблюдаван при гризачи след продължителна експозиция на високи дози β_2 -агонисти. До момента β_2 -агонистите не са свързвани с ракови заболявания при хора.

При плъхове не са наблюдавани тератогенни ефекти след прилагане на инхалаторна доза от 1 054 микрограма/kg/ден [$> 2 600$ пъти експозицията при хора ($AUC_{(0-24h)}$) при доза от 5 микрограма]. При бременни новозеландски бели зайци (NZW) инхалаторна доза олодатерол от 2 489 микрограма/kg/ден (приблизително 7 130 пъти експозицията при хора при доза 5 микрограма въз основа на $AUC_{(0-24h)}$) е показала фетална токсичност, характерна за бета-адренорецепторна стимулация, в това число частична осификация, къси/огънати кости, частично отворено око, цепнато небце, сърдечно-съдови аномалии. Не са наблюдавани значими ефекти при инхалаторна доза от 974 микрограма/kg/ден (приблизително 1 353 пъти доза от 5 микрограма въз основа на $AUC_{(0-24h)}$).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензалкониев хлорид
Динатриев едетат
Пречистена вода
1M хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност на пълнителя след първоначална употреба: 3 месеца

Срок на годност на инхалатора след първоначална употреба: 1 година

Препоръчителна употреба: 6 пълнителя за един инхалатор

Забележка: функционирането на Респимат за многократна употреба е доказано при изпитвания за 540 впръсквания (което съответства на 9 пълнителя).

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Вид и материал на опаковката в контакт с лекарствения продукт:

Разтвор, напълнен в полиетиленов/полипропиленов пълнител с полипропиленова капачка с вграден силиконов запечатващ пръстен. Пълнителят е поставен в алуминиев цилиндър.

Всеки пълнител съдържа 4 ml разтвор за инхалация.

Видове опаковки и устройства:

Единична опаковка: 1 инхалатор за многократна употреба Респимат и 1 пълнител, осигуряващ 60 впръсквания (30 лекарствени дози).

Тройна опаковка: 1 инхалатор за многократна употреба Респимат и 3 пълнителя, всеки осигуряващ 60 впръсквания (30 лекарствени дози).

Единична опаковка пълнител: 1 пълнител, съдържащ 60 впръсквания (30 лекарствени дози).

Тройна опаковка пълнител: 3 пълнителя, всеки съдържащ 60 впръсквания (30 лекарствени дози).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150259

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05 Август 2015
Дата на последно подновяване: 28 Май 2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

