**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spiolto Respimat 2,5 μικρογραμμάρια/2,5 μικρογραμμάρια, εισπνεόμενο διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Η χορηγούμενη δόση είναι 2,5 μικρογραμμάρια tiotropium (ως bromide monohydrate) και 2,5  μικρογραμμάρια olodaterol (ως hydrochloride) ανά εισπνοή.

Η χορηγούμενη δόση είναι η δόση που δίνεται στον ασθενή αφού περάσει από το επιστόμιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Εισπνεόμενο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο, εισπνεόμενο διάλυμα

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Spiolto Respimat ενδείκνυται ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για χρήση δια εισπνοής. Το φυσίγγιο μπορεί να εισαχθεί και να χρησιμοποιηθεί μόνο με την αναπνευστική συσκευή Respimat.

Δύο εισπνοές από την αναπνευστική συσκευή Respimat αποτελούν μία θεραπευτική δόση.

*Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 μικρογραμμάρια tiotropium και 5 μικρογραμμάρια olodaterol που χορηγούνται με δύο εισπνοές από την αναπνευστική συσκευή Respimat μια φορά ημερησίως, την ίδια ώρα της ημέρας.

Η συνιστώμενη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

*Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιούν το Spiolto Respimat στη συνιστώμενη δόση.

*Ηπατική δυσλειτουργία και Νεφρική δυσλειτουργία*

Το Spiolto Respimat περιέχει tiotropium το οποίο αποβάλλεται κατά κύριο λόγο από τους νεφρούς και olodaterol, το οποίο μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το ήπαρ.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να χρησιμοποιούν το Spiolto Respimat στη συνιστώμενη δόση.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για χρήση του olodaterol σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μπορούν να χρησιμοποιούν το Spiolto Respimat στη συνιστώμενη δόση.

Για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50ml/ λεπτό) βλ. 4.4 και 5.2.

Το Spiolto Respimat περιέχει olodaterol. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του olodaterol σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Spiolto Respimat στον παιδιατρικό πληθυσμό (κάτω των 18 ετών).

Τρόπος χορήγησης

Για τη διασφάλιση της σωστής χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος, θα πρέπει να γίνει επίδειξη της χρήσης της εισπνευστικής συσκευής στον ασθενή από γιατρό ή άλλο επαγγελματία υγείας.

***Οδηγίες του ασθενή για τη χρήση και το χειρισμό***



**Εισπνευστική συσκευή Spiolto Respimat και φυσίγγιο Spiolto Respimat**

1. **Εισαγωγή του φυσιγγίου**

Τα παρακάτω βήματα 1-6 είναι απαραίτητα πριν την πρώτη χρήση:

|  |  |
| --- | --- |
| \\ATHFS01\vol1\USERS\MEDICAL\DRA\Greece\SPIOLTO RESPIMAT\Day 160 Version of the SPC PL Label for preparation of translations\100_Spiolto_Respimat_141021_EU2.jpg 1 | 1. Με κλειστό το πώμα ανοιχτού πράσινου χρώματος (A), πατήστε το κουμπί ασφάλισης (Ε) ενώ τραβάτε τη διαφανή βάση (Ζ).
 |
|  |  |
|  2α2β | 1. Αφαιρέστε το φυσίγγιο (Η) από το κουτί. Σπρώξτε τη **στενή** άκρη του φυσιγγίου στην αναπνευστική συσκευή έως ότου τοποθετηθεί στη σωστή θέση (ήχος «**κλικ**»). Το φυσίγγιο θα πρέπει να το σπρώξετε **σταθερά** έναντι μιας σταθερής επιφάνειας για να διασφαλιστεί ότι έχει εισαχθεί πλήρως (2β).

**Το φυσίγγιο δε θα είναι στην ίδια ευθεία με την αναπνευστική συσκευή, θα εξακολουθείτε να βλέπετε το ασημένιο δαχτυλίδι του κατώτερου μέρους του φυσιγγίου.**Μην αφαιρέσετε το φυσίγγιο εφόσον έχει εισαχθεί στην εισπνευστική συσκευή. |
|  3 | 1. Επανατοποθετήστε τη διαφανή βάση (Ζ).

Μην αφαιρέσετε ξανά τη διαφανή βάση. |

1. **Προετοιμασία της εισπνευστικής συσκευής Spiolto Respimat για την πρώτη χρήση**

|  |  |
| --- | --- |
|  4 | 1. Κρατήστε την εισπνευστική συσκευή Spiolto Respimat σε όρθια θέση, με το πώμα ανοιχτού πράσινου χρώματος (Α) κλειστό. Γυρίστε τη βάση (Ζ) προς την κατεύθυνση που δείχνουν τα μαύρα βέλη στην ετικέτα έως ότου ακουστεί ο ήχος «**κλικ**» (μισή στροφή).
 |
|  |  |
|  5 | 1. Ανοίξτε το πώμα ανοιχτού πράσινου χρώματος μέχρι να ασφαλίσει στη θέση που είναι πλήρως ανοιχτό (Α).
 |
|  |  |
|  6 | 1. Γυρίστε την εισπνευστική συσκευή Spiolto Respimat προς το έδαφος.

Πατήστε το κουμπί απελευθέρωσης της δόσης (Δ). Κλείστε το πώμα ανοιχτού πράσινου χρώματος (Α).**Επαναλάβετε τα βήματα 4, 5 και 6 έως ότου εμφανιστεί ένα νέφος.****Μετά επαναλάβετε τα βήματα 4, 5 και 6 τρεις φορές ακόμα για να διασφαλίσετε ότι η εισπνευστική συσκευή είναι έτοιμη προς χρήση.****Η εισπνευστική σας συσκευή Spiolto Respimat είναι τώρα έτοιμη προς χρήση.**Αυτά τα βήματα δε θα επηρεάσουν τον αριθμό των δόσεων που είναι διαθέσιμες. Μετά την προετοιμασία, από την εισπνευστική σας συσκευή Spiolto Respimat θα μπορούν να σας χορηγηθούν 60 εισπνοές (30 θεραπευτικές δόσεις). |

**Καθημερινή χρήση της εισπνευστικής σας συσκευής Spiolto Respimat**

**Θα χρειάζεται να χρησιμοποιείτε αυτή την εισπνευστική συσκευή ΜΟΝΟ ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ.**

**Σε κάθε χρήση θα κάνετε ΔΥΟ ΕΙΣΠΝΟΕΣ.**

|  |  |
| --- | --- |
|  Ι | 1. Κρατήστε την εισπνευστική συσκευή Spiolto Respimat σε όρθια θέση, με το πώμα ανοιχτού πράσινου χρώματος (Α) κλειστό, για να αποφύγετε τυχαία απελευθέρωση της δόσης. Γυρίστε τη βάση (Ζ) προς την κατεύθυνση που δείχνουν τα μαύρα βέλη στην ετικέτα έως ότου ακουστεί ο ήχος «κλικ» (μισή στροφή).
 |
|  |  |
| \\ATHFS01\vol1\USERS\MEDICAL\DRA\Greece\SPIOLTO RESPIMAT\Day 160 Version of the SPC PL Label for preparation of translations\100_Spiolto_Respimat_141021_EU10.jpg ΙΙ | 1. Ανοίξτε πλήρως το πώμα ανοιχτού πράσινου χρώματος (Α). Εκπνεύστε αργά και όσο μπορείτε πιο βαθιά και στη συνέχεια κλείστε τα χείλη σας ερμητικά γύρω από το επιστόμιο, χωρίς να καλύψετε τους αεροθαλάμους (Γ). Σημαδέψτε με την εισπνευστική συσκευή Spiolto Respimat το πίσω μέρος του φάρυγγά σας.

Ενώ εισπνέετε αργά και βαθιά, πατήστε το κουμπί απελευθέρωσης της δόσης (Δ) και συνεχίστε να εισπνέετε αργά για όσο περισσότερο μπορείτε. Κρατήστε την αναπνοή σας για 10 δευτερόλεπτα ή για όση ώρα μπορείτε χωρίς να δυσκολευθείτε. |
|  | 1. **Επαναλάβετε τα βήματα Ι και ΙΙ, ώστε να λάβετε την πλήρη δόση.**

**Θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε αυτή την εισπνευστική συσκευή μόνο ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ.****Κλείστε το πώμα ανοιχτού πράσινου χρώματος μέχρι την επόμενη χρήσης της εισπνευστικής συσκευής Spiolto Respimat.**Εάν η εισπνευστική συσκευή του Spiolto Respimat δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 7 ημέρες, απελευθερώστε μία δόση στο έδαφος. Εάν η εισπνευστική συσκευή του Spiolto Respimat δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 21 ημέρες επαναλάβετε τα βήματα 4 έως 6 μέχρι να εμφανισθεί ένα νέφος. Ακολούθως, επαναλάβετε τα βήματα 4 έως 6 τρεις ακόμη φορές. |

**Πότε να προμηθευτείτε μία νέα εισπνευστική συσκευή Spiolto Respimat**

|  |  |
| --- | --- |
| \\ATHFS01\vol1\USERS\MEDICAL\DRA\Greece\SPIOLTO RESPIMAT\Day 160 Version of the SPC PL Label for preparation of translations\100_Spiolto_Respimat_141021_EU11.jpg | Η εισπνευστική συσκευή Spiolto Respimat περιέχει 60 εισπνοές (30 θεραπευτικές δόσεις). Ο δείκτης δόσης δείχνει περίπου πόσο φάρμακο έχει απομείνει. Όταν ο δείκτης φτάσει στην κόκκινη περιοχή της κλίμακας, υπάρχει φάρμακο για περίπου 7 ημέρες (14 εισπνοές). Τότε θα πρέπει να λάβετε μία νέα συνταγή για την εισπνευστική συσκευή Spiolto Respimat.Όταν ο δείκτης δόσης έχει φτάσει στο τέλος της κόκκινης κλίμακας (δηλ. όλες οι 30 δόσεις έχουν χορηγηθεί), η εισπνευστική συσκευή Spiolto Respimat κλειδώνεται αυτόματα - δεν μπορούν να απελευθερωθούν περαιτέρω δόσεις. Σε αυτό το σημείο, η βάση δεν μπορεί πλέον να περιστραφεί. Το αργότερο μετά από τρεις μήνες χρήσης, η εισπνευστική συσκευή Spiolto Respimat θα πρέπει να απορρίπτεται ακόμα και αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί όλο το φάρμακο.  |

**Πώς να φροντίζετε την εισπνευστική σας συσκευή**

Καθαρίστε το επιστόμιο συμπεριλαμβανομένου του μεταλλικού τμήματος εντός του επιστομίου με ένα υγρό ύφασμα ή χαρτομάντηλο μόνο, τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα.

Οποιοσδήποτε μικρός αποχρωματισμός του επιστομίου δεν επηρεάζει την απόδοση της εισπνευστικής σας συσκευής Spiolto Respimat.

Εάν είναι απαραίτητο, σκουπίστε την εξωτερική επιφάνεια της εισπνευστικής σας συσκευής Spiolto Respimat με ένα υγρό πανί.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στο tiotropium ή το olodaterol ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό υπερευαισθησίας στην ατροπίνη ή τα παράγωγά της, π.χ. ιπρατρόπιο ή οξιτρόπιο.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Άσθμα

Το Spiolto Respimat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο άσθμα. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Spiolto Respimat δεν έχει μελετηθεί στο άσθμα.

Όχι για χρήση σε οξέα επεισόδια

Το Spiolto Respimat δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία των οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου, δηλαδή ως θεραπεία διάσωσης.

Παράδοξος βρογχόσπασμος

Όπως με άλλα εισπνεόμενα φάρμακα το Spiolto Respimat μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα παράδοξο βρογχόσπασμο που μπορεί να είναι απειλητικός για τη ζωή. Εάν εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος το Spiolto Respimat θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αντικατασταθεί με άλλη θεραπεία.

Αντιχολινεργικές επιδράσεις σχετιζόμενες με το tiotropium

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερπλασία του προστάτη ή απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστεως

Σύμφωνα με την αντιχολινεργική δράση του tiotropium, το Spiolto Respimat θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερπλασία του προστάτη ή απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστεως.

Οφθαλμικά συμπτώματα

Στους ασθενείς πρέπει να εφιστάται η προσοχή ώστε να αποφεύγουν την επαφή του διαλύματος του ψεκασμού με τους οφθαλμούς τους. Πρέπει να ενημερωθούν ότι κάτι τέτοιο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιτάχυνση της εμφάνισης ή επιδείνωση του γλαυκώματος κλειστής γωνίας, οφθαλμικό άλγος ή δυσφορία, παροδικό θάμβος οράσεως, οπτική άλω ή έγχρωμες εικόνες σε συνδυασμό με ερυθρότητα των οφθαλμών λόγω συμφόρησης του επιπεφυκότα και οιδήματος του κερατοειδούς. Εάν εμφανιστεί οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών των οφθαλμικών συμπτωμάτων, οι ασθενείς πρέπει να διακόψουν τη λήψη του Spiolto Respimat και να συμβουλευτούν άμεσα έναν ειδικό.

Οδοντική τερηδόνα

Η ξηροστομία, η οποία έχει παρατηρηθεί με την αντιχολινεργική θεραπεία, μπορεί μακροπρόθεσμα να συσχετιστεί με τερηδόνα στα δόντια.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η συγκέντρωση του tiotropium στο πλάσμα αυξάνει με την ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/λεπτό) το Spiolto Respimat θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον ενδεχόμενο κίνδυνο. Δεν υπάρχει μακρόχρονη εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. 5.2).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Η εμπειρία με το Spiolto Respimat είναι περιορισμένη σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους, μη σταθερή ή απειλητική για τη ζωή καρδιακή αρρυθμία, που νοσηλεύτηκαν για καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους ή με διάγνωση παροξυσμικής ταχυκαρδίας (>100 παλμούς ανά λεπτό) επειδή αυτοί οι ασθενείς αποκλείσθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Το Spiolto Respimat θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

Όπως και άλλοι β2-αδρενεργικοί αγωνιστές, το olodaterol μπορεί να έχει κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή επίδραση σε ορισμένους ασθενείς όπως έχει μετρηθεί από αυξήσεις της συχνότητας του καρδιακού παλμού, της αρτηριακής πίεσης και/ή των συμπτωμάτων. Σε περίπτωση που τέτοιες επιδράσεις εμφανισθούν, είναι πιθανόν να χρειασθεί διακοπή της αγωγής. Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί ότι οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές προκαλούν μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG), όπως επιπέδωση του κύματος Τ και κατάσπαση του τμήματος ST, παρόλο που η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων είναι άγνωστη.

Μακράς διάρκειας β2-αδρενεργικοί αγωνιστές θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές, ιδιαίτερα ισχαιμική καρδιοπάθεια, σοβαρή αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακές αρρυθμίες, υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια, υπέρταση και ανεύρυσμα, σε ασθενείς με νοσήματα που προκαλούν σπασμούς ή θυρεοτοξίκωση, σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη παράταση του διαστήματος QT (δηλαδή QT> 0,44 δευτερόλεπτα) και σε ασθενείς που ανταποκρίνονται ασυνήθιστα στις συμπαθομιμητικές αμίνες.

Υποκαλιαιμία

Οι β2-αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να προκαλέσουν σημαντική υποκαλιαιμία σε ορισμένους ασθενείς, η οποία έχει τη δυναμική να προκαλέσει ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιδράσεις. Η μείωση του καλίου του ορού είναι συνήθως παροδική, χωρίς να απαιτείται η χορήγηση συμπληρώματος. Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, η υποξία και η συγχορηγούμενη αγωγή μπορεί να ενισχύσει το ενδεχόμενο υποκαλιαιμίας (βλ. παράγραφο 4.5), η οποία μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε καρδιακές αρρυθμίες.

Υπεργλυκαιμία

Εισπνοή υψηλών δόσεων β2-αδρενεργικών αγωνιστών μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις στη γλυκόζη του πλάσματος.

Αναισθησία

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην περίπτωση που έχει προγραμματισθεί χειρουργική επέμβαση με αναισθητικά αλογονωμένους υδρογονάνθρακες εξαιτίας αυξημένης ευαισθησίας στις ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιδράσεις των βρογχοδιασταλτικών β-αγωνιστών.

Το Spiolto Respimat δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οποιαδήποτε άλλη φαρμακευτική αγωγή που περιέχει μακράς διάρκειας β2-αδρενεργικούς αγωνιστές.

Ασθενείς που λαμβάνουν εισπνεόμενους, βραχείας διάρκειας β2-αδρενεργικούς αγωνιστές σε τακτική βάση (δηλαδή τέσσερις φορές την ημέρα) θα πρέπει να συμβουλεύονται να τους χρησιμοποιούν μόνο για συμπτωματική ανακούφιση των οξέων αναπνευστικών συμπτωμάτων.

To Spiolto Respimat δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται πιο συχνά από μία φορά ημερησίως.

Υπερευαισθησία

Όπως με όλες τις φαρμακευτικές αγωγές, άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανισθούν μετά τη χορήγηση του Spiolto Respimat.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Aν και δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές *in vivo* μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του Spiolto Respimat και άλλων φαρμάκων, το εισπνεόμενο Spiolto Respimat έχει συγχορηγηθεί με άλλα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική αγωγή της ΧΑΠ, περιλαμβανομένων βραχείας διάρκειας συμπαθητικομιμητικών βρογχοδιασταλτικών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών χωρίς κλινικά δεδομένα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες

Η συγχορήγηση του tiotropium bromide, του ενός δραστικού συστατικού του Spiolto Respimat, με άλλα φάρμακα που περιέχουν αντιχολινεργικές ουσίες δεν έχει μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστάται.

Αδρενεργικοί παράγοντες

Συγχορήγηση άλλων αδρενεργικών παραγόντων (μόνων ή ως μέρος θεραπείας συνδυασμού) μπορεί να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Spiolto Respimat.

Ξανθινοπαράγωγα, στεροειδή ή διουρητικά

Συγχορήγηση με ξανθινοπαράγωγα, στεροειδή ή μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά μπορεί να προκαλέσει οποιαδήποτε υποκαλιαιμική επίδραση των αδρενεργικών αγωνιστών (βλ. παράγραφο 4.4).

β-Aποκλειστές

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορεί να εξασθενίσουν ή να ανταγωνισθούν τη δράση του olodaterol. Οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές μπορούν να εξετασθούν ως ενδεχόμενο, παρόλο που πρέπει να χορηγηθούν με προσοχή.

Αναστολείς ΜΑΟ και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, φάρμακα που παρατείνουν το QTc διάστημα

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc μπορεί να ενισχύσουν τη δράση του Spiolto Respimat στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις Φαρμάκου-Φαρμάκου

Δεν έχει παρατηρηθεί σχετική επίδραση στη συστηματική έκθεση στο olodaterol σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου με τη συγχορήγηση φλουκοναζόλης, ως πρότυπου αναστολέα του CYP2C9.

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης ως δυνητικού αναστολέα της P-gp και του CYP3A4 αύξησε τη συστηματική έκθεση στο olodaterol κατά περίπου 70%. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης του Spiolto Respimat.

Έρευνες *in vitro* έδειξαν ότι το olodaterol δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP ή τους μεταφορείς του φαρμάκου στις συγκεντρώσεις πλάσματος που επιτυγχάνονται στην κλινική πρακτική.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

*Tiotropium*

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του tiotropium στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε κλινικά σχετικές δόσεις (βλέπε 5.3).

*Olodaterol*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση του οlodaterol στις έγκυες γυναίκες. Προκλινικά δεδομένα για το olodaterol έδειξαν τυπικές επιδράσεις για τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές σε μεγάλα πολλαπλάσια των θεραπευτικών δόσεων (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Spiolto Respimat κατά τη διάρκεια της κύησης.

Όπως άλλοι β2-αδρενεργικοί αγωνιστές, το olodaterol, το ένα δραστικό συστατικό του Spiolto Respimat, μπορεί να αναστείλει τον τοκετό εξαιτίας της χαλαρωτικής επίδρασης στις λείες μυϊκές ίνες της μήτρας.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από θηλάζουσες γυναίκες που έχουν εκτεθεί στο tiotropium και/ή το olodaterol.

Σε μελέτες σε ζώα για το tiotropium και το olodaterol οι ουσίες και/ή οι μεταβολίτες τους έχουν ανιχνευθεί στο γάλα θηλαζόντων επιμύων, αλλά δεν είναι γνωστό εάν το tiotropium και/ή το olodaterol απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Θα πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με το εάν πρέπει να γίνει συνέχιση/ διακοπή του θηλασμού ή συνέχιση/ διακοπή της θεραπείας με Spiolto Respimat, λαμβάνοντας υπόψιν το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Spiolto Respimat για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα για το tiotropium και το olodaterol ή για τον συνδυασμό των δύο δραστικών συστατικών. Οι προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με ξεχωριστά τα δραστικά συστατικά tiotropium και olodaterol δεν έδειξαν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια στη γονιμότητα (βλέπε 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες πάνω στην επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχουν αναφερθεί ζάλη και θάμβος οράσεως με τη χρήση του Spiolto Respimat. Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν τέτοια συμπτώματα, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

α. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Πολλές από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αποδοθούν στις αντιχολινεργικές ιδιότητες του tiotropium bromide ή στις β2-αδρενεργικές ιδιότητες του olodaterol, των δραστικών συστατικών του Spiolto Respimat.

β. Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες που αποδίδονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται στις αδρές συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (δηλαδή συμβάντα που αποδόθηκαν στο Spiolto Respimat) που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της δόσης των 5 μικρογραμμαρίων tiotropium/ 5 μικρογραμμαρίων olodaterol (1.302 ασθενείς), αθροιστικά από 5 ελεγχόμενες με δραστικό συστατικό ή εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, παράλληλων ομάδων σε ασθενείς με ΧΑΠ με περιόδους θεραπείας που κυμαίνονταν μεταξύ 4 και 52 εβδομάδων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε όλες τις κλινικές μελέτες με το Spiolto Respimat φαίνονται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος.

Αυτές περιλαμβάνουν επίσης όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προηγουμένως αναφερθεί με ένα από τα επιμέρους δραστικά συστατικά.

Η συχνότητα καθορίζεται με βάση τους ακόλουθους κανόνες:

*Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*

| **Κατηγορία Οργανικού Συστήματος** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** | **Συχνότητα** |
| --- | --- | --- |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** | Ρινοφαρυγγίτιδα | σπάνια |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | Αφυδάτωση | μη γνωστή |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Ζάλη | όχι συχνή |
| Αϋπνία | όχι συχνή |
| Κεφαλαλγία | όχι συχνή |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** | Θάμβος οράσεως | σπάνια |
| Γλαύκωμα  | μη γνωστή |
| Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση | μη γνωστή |
| **Καρδιακές διαταραχές** | Κολπική μαρμαρυγή  | όχι συχνή |
| Αίσθημα παλμών | όχι συχνή |
| Ταχυκαρδία | όχι συχνή |
| Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία | σπάνια |
| **Αγγειακές διαταραχές**  | Υπέρταση | όχι συχνή |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου** | Βήχας | όχι συχνή |
| Δυσφωνία | σπάνια |
| Επίσταξη | σπάνια |
| Λαρυγγίτιδα | σπάνια |
| Φαρυγγίτιδα | σπάνια |
| Βρογχόσπασμος | μη γνωστή |
| Κολπίτιδα | μη γνωστή |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** | Ξηροστομία | συχνή |
| Δυσκοιλιότητα | όχι συχνή |
| Ουλίτιδα | σπάνια |
| Ναυτία | σπάνια |
| Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα | σπάνια |
| Εντερική απόφραξη Ειλεός παραλυτικός | μη γνωστή |
| Οδοντική τερηδόνα | μη γνωστή |
| Δυσφαγία | μη γνωστή |
| Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση | μη γνωστή |
| Γλωσσίτιδα | μη γνωστή |
| Στοματίτιδα | μη γνωστή |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** | Αγγειοοίδημα | σπάνια |
| Κνίδωση | σπάνια |
| Υπερευαισθησία | σπάνια |
| Κνησμός | σπάνια |
| Αναφυλακτική αντίδραση | μη γνωστή |
| Εξάνθημα | μη γνωστή |
| Ξηροδερμία | μη γνωστή |
| Δερματική λοίμωξη και έλκος δέρματος | μη γνωστή |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | Οσφυαλγία1 | σπάνια |
| Αρθραλγία | σπάνια |
| Διόγκωση άρθρωσης | μη γνωστή |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** | Κατακράτηση ούρων | σπάνια |
| Δυσουρία | σπάνια |
| Ουρολοίμωξη | μη γνωστή |

1 ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Spiolto Respimat, αλλά όχι με τα μεμονωμένα δραστικά συστατικά

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Το Spiolto Respimat συνδυάζει τις αντιχολινεργικές και τις β2-αδρενεργικές ιδιότητες λόγω των δραστικών συστατικών του tiotropium και olodaterol.

Προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιχολινεργικών

Σε μακράς διάρκειας κλινικές μελέτες 52 εβδομάδων με το Spiolto Respimat, η πιο συχνά παρατηρούμενη αντιχολινεργική ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ξηροστομία, η οποία συνέβη σε περίπου 1,7% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Spiolto Respimat και σε 2,7% και 1% στο σκέλος του tiotropium 5 μικρογραμμάρια και του olodaterol 5 μικρογραμμάρια, αντίστοιχα. Η ξηροστομία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 1 από τους 1.029 ασθενείς (0,1%) υπό θεραπεία με Spiolto Respimat.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ως συνέπεια των αντιχολινεργικών δράσεων περιλαμβάνουν γλαύκωμα, δυσκοιλιότητα, απόφραξη εντέρου περιλαμβανομένου και του παραλυτικού ειλεού και κατακράτηση ούρων.

Προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών των β-αδρενεργικών

Σε μακράς διάρκειας κλινικές μελέτες 52 εβδομάδων με το Spiolto Respimat, οι πιο συχνά παρατηρούμενες β-αδρενεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το αίσθημα παλμών, η ταχυκαρδία και η υπέρταση.

Το olodaterol, το ένα δραστικό συστατικό του Spiolto Respimat, είναι μέλος της θεραπευτικής ομάδας των μακράς διάρκειας β2-αδρενεργικών αγωνιστών. Επομένως, η εμφάνιση άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ομάδα των β-αδρενεργικών αγωνιστών, που δεν παρουσιάζονται παραπάνω, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, όπως, αρρυθμία, ισχαιμία του μυοκαρδίου, στηθάγχη, υπόταση, τρόμος, νευρικότητα, μυϊκοί σπασμοί, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία και μεταβολική οξέωση.

δ. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Αύξηση των αντιχολινεργικών δράσεων μπορεί να συμβεί με την αύξηση της ηλικίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

**Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

**4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με Spiolto Respimat. Το Spiolto Respimat έχει μελετηθεί σε δόση έως 5 μικρογραμμάρια/ 10 μικρογραμμάρια (tiotropium/ olodaterol) σε ασθενείς με ΧΑΠ και έως 10 μικρογραμμάρια/ 40 μικρογραμμάρια (tiotropium/ olodaterol) σε υγιή άτομα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις. Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε εκσεσημασμένες αντιμουσκαρινικές επιδράσεις του tiotropium και/ ή εκσεσημασμένες επιδράσεις β2 αγωνιστών του olodaterol.

Συμπτώματα

*Υπερδοσολογία του αντιχολινεργικού tiotropium*

Μεγάλες δόσεις tiotropium μπορεί να οδηγήσουν σε αντιχολινεργικά σημεία και συμπτώματα.

Εν τούτοις, δεν υπήρχαν συστηματικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από εφάπαξ εισπνεόμενη δόση έως και 340 μικρογραμμαρίων tiotropium bromide σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από ξηροστομία/ ξηρότητα στο φάρυγγα και ξηρότητα του βλεννογόνου της μύτης μετά από χορήγηση σε υγιείς εθελοντές εισπνεόμενου διαλύματος tiotropium με δόση έως 40 μικρογραμμάρια για 14 ημέρες, με την εξαίρεση της έντονης μείωσης της παραγωγής σιέλου από την 7η ημέρα και μετά.

*Υπερδοσολογία του β2-αγωνιστή olodaterol*

Είναι πιθανόν υπερδοσολογία του olodaterol να οδηγήσει σε εκσεσημασμένες επιδράσεις τυπικές των β2-αδρενεργικών αγωνιστών, π.χ. ισχαιμία του μυοκαρδίου, υπέρταση ή υπόταση, ταχυκαρδία, αρρυθμίες, αίσθημα παλμών, ζάλη, νευρικότητα, αϋπνία, άγχος, κεφαλαλγία, τρόμος, ξηροστομία, μυϊκοί σπασμοί, ναυτία, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία, και μεταβολική οξέωση.

Θεραπεία υπερδοσολογίας

Η θεραπεία με το Spiolto Respimat θα πρέπει να διακοπεί. Ενδείκνυται υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία. Τα σοβαρά περιστατικά θα πρέπει να νοσηλεύονται. Μπορεί να ληφθεί υπόψη η χρήση καρδιοεκλεκτικών β-αποκλειστών, αλλά μόνο υπό υπερβολική προσοχή καθώς η χρήση της αγωγής με β-αδρενεργικούς αποκλειστές μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, αδρενεργικά σε συνδυασμό με αντιχολινεργικά

Κωδικός ATC: R03AL06

Μηχανισμός δράσης

*Spiolto Respimat*

Το Spiolto Respimat είναι ένα εισπνεόμενο διάλυμα σταθερού συνδυασμού δόσεων που περιέχει έναν μακράς δράσης ανταγωνιστή των μουσκαρινικών υποδοχέων, το tiotropium και έναν μακράς δράσης β2-αδρενεργικό αγωνιστή, το olodaterol (LAMA/ LABA), το οποίο μεταφέρεται μέσω της εισπνευστικής συσκευής ήπιου ψεκασμού του Spiolto Respimat.

Τα δύο δραστικά συστατικά προσφέρουν επιπρόσθετη βρογχοδιαστολή λόγω του διαφορετικού τρόπου δράσης τους. Εφόσον οι μουσκαρινικοί υποδοχείς φαίνονται περισσότερο κυρίαρχοι στις κεντρικές αεροφόρους οδούς ενώ οι β2 αδρενεργικοί υποδοχείς έχουν μεγαλύτερο επίπεδο έκφρασης στους περιφερικούς αεραγωγούς, ο συνδυασμός του tiotropium και του olodaterol θα πρέπει να παρέχει τη βέλτιστη βρογχοδιαστολή σε όλες τις περιοχές των πνευμόνων.

*Tiotropium*

Το tiotropium bromide είναι ένας μακράς δράσεως, ειδικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων. Έχει παρόμοια συγγένεια με τους υποτύπους των μουσκαρινικών υποδοχέων, Μ1 έως Μ5. Στους αεραγωγούς, το tiotropium bromide συνδέεται ανταγωνιστικά και αναστρέψιμα με τους υποδοχείς Μ3 των βρογχικών λείων μυών, ανταγωνιζόμενο τις χολινεργικές (βρογχοσυσπαστικές) επιδράσεις της ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα τη χάλαση των βρογχικών λείων μυών. Το αποτέλεσμα ήταν δοσοεξαρτώμενο και διήρκησε περισσότερο των 24 ωρών. Ως Ν-τεταρτοταγές αντιχολινεργικό, το tiotropium bromide είναι τοπικά (βρογχο-) εκλεκτικό, όταν χορηγείται μέσω εισπνοής, εκδηλώνοντας αποδεκτό θεραπευτικό εύρος πριν εμφανισθούν οι πιθανές συστηματικές αντιχολινεργικές επιδράσεις.

*Olodaterol*

Το olodaterol έχει υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τους ανθρώπινους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το olodaterol έχει 241 φορές μεγαλύτερη δράση αγωνιστή στους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς σε σύγκριση με τους β1-αδρενεργικούς υποδοχείς και 2.299 φορές μεγαλύτερη δράση αγωνιστή σε σύγκριση με τους β3-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Η δραστική ουσία ασκεί τις φαρμακολογικές της δράσεις μέσω σύνδεσης και ενεργοποίησης των β2-αδρενεργικών υποδοχέων μετά από τοπική χορήγηση με εισπνοή.

Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων στους αεραγωγούς έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση της ενδοκυτταρικής αδενυλικής κυκλάσης, ενός ενζύμου που μεσολαβεί στη σύνθεση της 3,5-κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Τα αυξημένα επίπεδα του cAMP επάγουν τη βρογχοδιαστολή μέσω χαλάρωσης των λείων μυϊκών κυττάρων των αεραγωγών.

Το olodaterol έχει το προκλινικό προφίλ ενός μακράς διάρκειας εκλεκτικού αγωνιστή του β2-αδρενεργικού υποδοχέα (LABA) με ταχεία έναρξη δράσης και διάρκεια δράσης τουλάχιστον 24 ωρών.

Οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς χωρίζονται σε τρεις υποκατηγορίες, τους β1-αδρενεργικούς υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στον καρδιακό μυ, τους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στους λείους μύες των αεραγωγών και τους β3-αδρενεργικούς υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στο λιπώδη ιστό. Οι β2-αγωνιστές προκαλούν βρογχοδιαστολή. Παρόλο που οι β2-αδρενεργικοί υποδοχείς είναι οι κυρίαρχοι αδρενεργικοί υποδοχείς στους λείους μύες των αεραγωγών, είναι επίσης παρόντες στην επιφάνεια μιας ποικιλίας άλλων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων του πνευμονικού επιθηλίου και των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην καρδιά. Η ακριβής λειτουργία των β2-υποδοχέων στην καρδιά δεν είναι γνωστή, αλλά η παρουσία τους αυξάνει την πιθανότητα ακόμα και οι υψηλά εκλεκτικοί β2-αδρενεργικοί αγωνιστές να έχουν καρδιακές επιδράσεις.

*Επιδράσεις στην καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία*

*Tiotropium*

Σε μία δοκιμή αποκλειστικά για τη μελέτη του διαστήματος QT η οποία αφορούσε σε 53 υγιείς εθελοντές, το tiotropium κόνις για εισπνοή 18 και 54 μικρογραμμάρια (δηλ. τρεις φορές η θεραπευτική δόση) για διάστημα άνω των 12 ημερών, δεν προκάλεσε σημαντική παράταση των διαστημάτων QT του ΗΚΓ.

*Olodaterol*

Η δράση του olodaterol στο διάστημα QT/διάστημα QTc του ΗΚΓ μελετήθηκε σε 24 υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές σε μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστική (μοξιφλοξασίνη), μελέτη. Το olodaterol σε μονές δόσεις των 10, 20, 30 και 50 μικρογραμμαρίων έδειξε ότι, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι μέσες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο διάστημα QT πάνω από 20 λεπτά έως 2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης αυξήθηκαν δοσοεξαρτώμενα από 1,6 (10 μικρογραμμάρια olodaterol) σε 6,5 ms (50 μικρογραμμάρια olodaterol), με το ανώτερο όριο του δύο-πλευρών διαστήματος εμπιστοσύνης 90% να είναι λιγότερο από 10 ms σε όλα τα επίπεδα δόσεων για τα ανεξάρτητα διορθωμένα διαστήματα QT (QTcI).

Η δράση των 5 μικρογραμμαρίων και των 10 μικρογραμμαρίων olodaterol στην καρδιακή συχνότητα και ρυθμό εκτιμήθηκε με τη χρήση της 24ωρης καταγραφής ΗΚΓ (παρακολούθηση Holter) σε ένα υποσύνολο 772 ασθενών την 48η εβδομάδα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών Φάσης 3. Δεν παρατηρήθηκαν δοσο- ή χρονο-σχετιζόμενες τάσεις ή μοντέλα για το εύρος των μέσων μεταβολών στην καρδιακή συχνότητα ή σε έκτακτες συστολές. Οι μεταβολές από την τιμή αναφοράς έως το τέλος της θεραπείας σε έκτακτες συστολές δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του olodaterol 5 μικρογραμμαρίων, 10 μικρογραμμαρίων και εικονικού φαρμάκου.

*Spiolto Respimat*

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, διάρκειας 52 εβδομάδων μελέτες με τη χρήση του Spiolto Respimat ενέταξαν 5.162 ασθενείς με ΧΑΠ. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση ο αριθμός των ατόμων με μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο διορθωμένο QTcF (διόρθωση κατά Fridericia) διάστημα >30 msec στα 40 λεπτά μετά τη δόση την ημέρα 85, 169, και 365, είχε εύρος από 3,1%, 4,7%, και 3,6% για την ομάδα του Spiolto Respimat σε σύγκριση με 4,1%, 4,4%, και 3,6% για το olodaterol 5 μικρογραμμάρια και 3,4%, 2,3%, και 4,6% για την ομάδα του tiotropium 5 μικρογραμμάρια, αντίστοιχα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης Φάσης ΙΙΙ για το Spiolto Respimat περιελάμβανε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές μελέτες:

1. δύο πανομοιότυπες, παράλληλων ομάδων, 52 εβδομάδων δοκιμές, συγκρίνοντας το Spiolto Respimat με tiotropium 5 μικρογραμμάρια και olodaterol 5 μικρογραμμάρια (1.029 έλαβαν Spiolto Respimat) [Δοκιμές 1 και 2].
2. Μία 6 εβδομάδων δοκιμή με διασταυρούμενη λήψη, συγκρίνοντας το Spiolto Respimat με tiotropium 5 μικρογραμμάρια και olodaterol 5 μικρογραμμάρια και εικονικό φάρμακο (139 έλαβαν Spiolto Respimat) [Δοκιμή 3].

Στις μελέτες αυτές, τα συγκριτικά προϊόντα, tiotropium 5 μικρογραμμάρια, olodaterol 5 μικρογραμμάρια και εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν μέσω της εισπνευστικής συσκευής Respimat.

*Χαρακτηριστικά ασθενών*

Η πλειοψηφία των 5.162 ασθενών που συμμετείχαν στις παγκόσμιες, 52 εβδομάδων δοκιμές [Δοκιμές 1 και 2] ήταν άντρες (73%), λευκοί (71%) ή Ασιάτες (25%), με μέση ηλικία τα 64 έτη. Ο μέσος μετα-βρογχοδιαστολής FEV1 ήταν 1,37 L (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). Η μέση αποκρισιμότητα των β2-αγωνιστών ήταν 16,6% της τιμής αναφοράς (0,171 L). Οι θεραπείες για το αναπνευστικό επιτρέπονταν ως συγχορηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των εισπνεόμενων στεροειδών [47%] και των ξανθινών [10%]).

Η 6 εβδομάδων δοκιμή [Δοκιμή 3] διεξήχθη στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Η πλειοψηφία των 219 ασθενών που συμμετείχαν ήταν άντρες (59%) και λευκοί (99%), με μέση ηλικία τα 61,1 έτη. Ο μέσος μετα-βρογχοδιαστολής FEV1 ήταν 1,55 L (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). Η μέση αποκρισιμότητα των β2-αγωνιστών ήταν 15,9% της τιμής αναφοράς (0,193 L). Οι θεραπείες για το αναπνευστικό επιτρέπονταν ως συγχορηγούμενη θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των εισπνεόμενων στεροειδών [41%] και των ξανθινών [4%]).

*Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία*

Στις 52 εβδομάδων δοκιμές, το Spiolto Respimat χορηγούμενο μία φορά ημερησίως το πρωί, παρείχε σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία εντός 5 λεπτών από την πρώτη δόση σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια (μέση αύξηση 0,137 L στο FEV1 για τοSpiolto Respimat έναντι

0,058 L για το tiotropium 5 μικρογραμμάρια [p<0,0001] και 0,125 L για το olodaterol 5 μικρογραμμάρια [p=0,16]).

Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στην FEV1 AUC0-3h απόκριση και την κατώτερη FEV1 απόκριση μετά από 24 εβδομάδες (κύρια τελικά σημεία της πνευμονικής λειτουργίας) για το Spiolto Respimat σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια και το olodaterol 5 μικρογραμμάρια (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1 Διαφορά στην FEV1 AUC0-3h και την κατώτερη FEV1 απόκριση για το Spiolto Respimat σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια, το olodaterol 5 μικρογραμμάρια μετά από 24 εβδομάδες (Δοκιμές 1 και 2)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **FEV1 AUC0-3h απόκριση** | **Κατώτερη FEV1 απόκριση** |
|  | **Δοκιμή 1** | **Δοκιμή 2** | **Δοκιμή 1** | **Δοκιμή 2** |
|  | **n** | **Μέση τιμή** | **n** | **Μέση τιμή** | **n** | **Μέση τιμή** | **n** | **Μέση τιμή** |
| **Spiolto Respimat έναντι** | 522 | **--** | 502 | **--** | 521 | **--** | 497 | **--** |
| **Tiotropium 5 μικρογραμμάρια** | 526 | 0,117 L | 500 | 0,103 L | 520 | 0,071 L | 498 | 0,050 L |
| **Olodaterol 5 μικρογραμμάρια** | 525 | 0,123 L | 507 | 0,132 L | 519 | 0,082 L | 503 | 0,088 L |

τιμή αναφοράς πριν την αγωγή FEV1: Δοκιμή 1 = 1,16 L, Δοκιμή 2 = 1,15 L

p≤ 0,0001 για όλες τις συγκρίσεις

n= αριθμός ασθενών

Ασθενείς με υψηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας στην έναρξη πέτυχαν γενικά υψηλότερο βαθμό βρογχοδιασταλτικής απόκρισης με το Spiolto Respimat σε σχέση με ασθενείς με χαμηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας στην έναρξη.

Οι αυξημένες βρογχοδιασταλτικές δράσεις του Spiolto Respimat σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια και το olodaterol 5 μικρογραμμάρια διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου των 52 εβδομάδων. Το Spiolto Respimat βελτίωσε επίσης τον πρωινό και βραδινό PEFR (ρυθμός μέγιστης εκπνευστικής ροής) σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια και το olodaterol 5 μικρογραμμάρια όπως μετρήθηκε από τα ημερήσια αρχεία των ασθενών.

Στην 6 εβδομάδων δοκιμή, το Spiolto Respimat έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη απόκριση του FEV1 σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια, το olodaterol 5 μικρογραμμάρια και το εικονικό φάρμακο (p<0,0001) κατά τη διάρκεια του συνεχούς 24ωρου διαστήματος μεταξύ της λήψης της κάθε δόσης (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2 Μέσες τιμές διαφορών στο FEV1 (L) μετά από 3 ώρες, 12 ώρες και 24 ώρες και διαφορά στην κατώτερη τιμή FEV1 (L) για το Spiolto Respimat σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια, το olodaterol 5 μικρογραμμάρια και το εικονικό φάρμακο μετά από 6 εβδομάδες (Δοκιμή 3)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **n** | **Μέση τιμή 3 ωρών** | **n** | **Μέση τιμή 12 ωρών** | **Μέση τιμή 24 ωρών 1** | **Κατώτερη τιμή** |
| **Spiolto Respimat έναντι** | 138 |  | 138 |  |  |  |
| **Tiotropium 5 μικρογραμμάρια** | 137 | 0,109 | 135 | 0,119  | 0,110  | 0,079  |
| **Olodaterol 5 μικρογραμμάρια** | 138 | 0,109 | 136 | 0,126  | 0,115  | 0,092  |
| **Εικονικό φάρμακο** | 135 | 0,325 | 132 | 0,319  | 0,280  | 0,207  |

τιμή αναφοράς πριν την αγωγή FEV1 = 1,30 L

1 κύριο τελικό σημείο

p< 0,0001 για όλες τις συγκρίσεις

n= αριθμός ασθενών

*Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής*

Το Spiolto Respimat έδειξε βελτίωση στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως φαίνεται στη μείωση της συνολικής βαθμολογίας του δείκτη St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Μετά από 24 εβδομάδες υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση στη μέση συνολική βαθμολογία του δείκτη SGRQ για το Spiolto Respimat σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια και το olodaterol 5 μικρογραμμάρια (Πίνακας 3). Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε όλες τις παραμέτρους του δείκτη SGRQ. Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Spiolto Respimat είχαν κλινικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του δείκτη SGRQ (MCID, καθορισμένο ως μείωση τουλάχιστον 4 μονάδων από την τιμή αναφοράς) σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 48,7%, p=0,0001) και το olodaterol 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 44,8%, p<0,0001).

**Πίνακας** **3 Συνολική βαθμολογία του δείκτη SGRQ μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | n | **Μέσος όρος για την αγωγή****(μεταβολή από την τιμή αναφοράς)** | **Διαφορά ως προς το Spiolto Respimat** |
|  |  | **Μέσος όρος (τιμή p)** |
| **Συνολική βαθμολογία** | **Τιμή αναφοράς** |  | 43,5 |  |
|  | **Spiolto Respimat** | 979 | 36,7 (-6,8)  |  |
|  | **Tiotropium 5 μικρογραμμάρια**  | 954 | 37,9 (-5,6) | -1,23 (p=0,025)  |
|  | **Olodaterol 5 μικρογραμμάρια**  | 954 | 38,4 (-5,1) | -1,69 (p=0,002) |

n= αριθμός ασθενών

*Δύσπνοια*

Μετά από 24 εβδομάδες, ο μέσος όρος της συγκεντρωτικής βαθμολογίας του δείκτη TDI (Transition Dyspnea Index) ήταν 1,98 μονάδες για το Spiolto Respimat, με σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή διαφοράς 0,36, p=0,008) και το olodaterol 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή διαφοράς 0,42, p=0,002).

Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με το Spiolto Respimat είχαν κλινικά σημαντική βελτίωση στην συγκεντρωτική βαθμολογία του TDI (MCID, καθορισμένο ως τιμή τουλάχιστον 1 μονάδας) σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια (54,9% έναντι 50,6%, p=0,0546) και το olodaterol 5 μικρογραμμάρια (54,9% έναντι 48,2%, p=0,0026).

*Χρήση Αγωγής Διάσωσης*

Ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Spiolto Respimat χρησιμοποίησαν λιγότερη κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά τη διάρκεια της νύχτας σαλβουταμόλη ως θεραπεία διάσωσης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν tiotropium 5 μικρογραμμάρια και olodaterol 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή χρήσης αγωγής διάσωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας για το Spiolto Respimat 0,76 περιπτώσεις την ημέρα σε σύγκριση με 0,97 περιπτώσεις την ημέρα για το tiotropium 5 μικρογραμμάρια και 0,87 περιπτώσεις την ημέρα για το olodaterol 5 μικρογραμμάρια, p<0,0001, μέση τιμή χρήσης αγωγής διάσωσης κατά τη διάρκεια της νύχτας για το Spiolto Respimat 1,24 περιπτώσεις την ημέρα σε σύγκριση με 1,69 περιπτώσεις την ημέρα για το tiotropium 5 μικρογραμμάρια και 1,52 περιπτώσεις την ημέρα για το olodaterol 5 μικρογραμμάρια, p<0,0001).

*Παγκόσμια Βαθμολογία Ασθενή*

Ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Spiolto Respimat εμφάνισαν σημαντικότερη βελτίωση στην αναπνευστική τους κατάσταση σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια και το olodaterol 5 μικρογραμμάρια, όπως μετρήθηκε με την κλίμακα της Παγκόσμιας Βαθμολογίας Ασθενή (PGR).

*Παροξύνσεις*

Το tiotropium 5 μικρογραμμάρια έχει προηγουμένως δείξει στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου παρόξυνσης της ΧΑΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ είχαν συμπεριληφθεί ως ένα επιπρόσθετο τελικό σημείο στις 52 εβδομάδων πιλοτικές δοκιμές (Δοκιμές 1 και 2). Στο συνδυασμένο σύνολο δεδομένων, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον μία μέτρια/ σοβαρή παρόξυνση της ΧΑΠ ήταν 27,7% για το Spiolto Respimat και 28,8% για το tiotropium 5 μικρογραμμάρια (p=0,39). Αυτές οι μελέτες δεν είχαν σχεδιαστεί ειδικά για να αξιολογηθεί η επίδραση των θεραπειών επί παροξύνσεων της ΧΑΠ.

*Εισπνευστική χωρητικότητα, δυσφορία στην αναπνοή και αντοχή στην άσκηση*

Η επίδραση του Spiolto Respimat στην εισπνευστική χωρητικότητα, τη δυσφορία στην αναπνοή και την λόγω συμπτωμάτων περιορισμένη αντοχή στην άσκηση διερευνήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές μελέτες σε ασθενείς με ΧΑΠ:

1. δύο πανομοιότυπες, 6 εβδομάδων με διασταυρούμενη λήψη δοκιμές που συνέκριναν το Spiolto Respimat με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια, το olodaterol 5 μικρογραμμάρια και το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια ποδηλασίας με σταθερό ρυθμό (450 έλαβαν Spiolto Respimat) [Δοκιμές 4 και 5]
2. μία 12 εβδομάδων παράλληλων ομάδων μελέτη που συνέκρινε το Spiolto Respimat με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια ποδηλασίας με σταθερό ρυθμό (139 έλαβαν Spiolto Respimat) και βαδίσματος σταθερής ταχύτητας (υπο-ομάδα ασθενών) [Δοκιμή 6]

Το Spiolto Respimat βελτίωσε σημαντικά την εισπνευστική χωρητικότητα σε ανάπαυση δύο ώρες μετά τη δόση σε σύγκριση με το tiotropium 5 μικρογραμμάρια (0,114 L, p <0,0001, Δοκιμή 4, 0,088 L, p = 0,0005, Δοκιμή 5), το olodaterol 5 μικρογραμμάρια (0,119 L, p <0,0001, Δοκιμή 4, 0,080 L, p=0,0015, Δοκιμή 5) και το εικονικό φάρμακο (0,244 L, p <0,0001, Δοκιμή 4, 0,265 L, p <0,0001, Δοκιμή 5) μετά από 6 εβδομάδες.

Στις δοκιμές 4 και 5, το Spiolto Respimat βελτίωσε σημαντικά το χρόνο αντοχής κατά τη διάρκεια ποδηλασίας με σταθερό ρυθμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 6 εβδομάδες (Δοκιμή 4: γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου αντοχής 454 s για το Spiolto Respimat σε σύγκριση με 375 δευτερόλεπτα για το εικονικό φάρμακο (βελτίωση 20,9%, p < 0,0001), Δοκιμή 5: γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου αντοχής 466 δευτερόλεπτα για Spiolto Respimat σε σύγκριση με 411 δευτερόλεπτα για το εικονικό φάρμακο (βελτίωση 13,4%, p <0,0001).

Στη Δοκιμή 6, το Spiolto Respimat βελτίωσε σημαντικά το χρόνο αντοχής κατά τη διάρκεια ποδηλασίας με σταθερό ρυθμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 12 εβδομάδες (γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου αντοχής 528 δευτερόλεπτα για Spiolto Respimat σε σύγκριση με 464 δευτερόλεπτα για το εικονικό φάρμακο (βελτίωση 13,8%, p=0,021).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Spiolto Respimat σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) σύμφωνα με την απόφαση για τις απαλλαγές κατηγορίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

α. Γενική Εισαγωγή

Όταν το tiotropium και το olodaterol χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με την εισπνεόμενη οδό, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για το κάθε δραστικό συστατικό ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν όταν κάθε δραστική ουσία χορηγήθηκε ξεχωριστά.

Το tiotropium και το olodaterol παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινητική εντός του θεραπευτικού εύρους. Σε επαναλαμβανόμενη άπαξ ημερησίως χορήγηση της εισπνοής, η σταθεροποιημένη κατάσταση του tiotropium επιτυγχάνεται την7η ημέρα. Η σταθεροποιημένη κατάσταση του olodaterol επιτυγχάνεται μετά από 8 ημέρες άπαξ ημερησίως εισπνοή, και η συσσώρευση είναι έως 1,8 φορές σε σύγκριση με μία μόνο δόση.

β. Γενικά Χαρακτηριστικά της Δραστικής Ουσίας μετά από Χορήγηση του Φαρμακευτικού Προϊόντος

Απορρόφηση

*Tiotropium:* Στοιχεία απέκκρισης δια των ούρων από νέους υγιείς εθελοντές υποδηλώνουν ότι περίπου το 33% της εισπνεόμενης δόσης μέσω της εισπνευστικής συσκευής RESPIMAT φτάνει στην συστηματική κυκλοφορία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από ένα από του στόματος χορηγούμενο διάλυμα βρέθηκε να είναι 2-3%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος του tiotropium παρατηρήθηκαν 5-7 λεπτά μετά την εισπνοή μέσω RESPIMAT.

*Olodaterol:* Σε υγιείς εθελοντές η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του olodaterol μετά την εισπνοή εκτιμήθηκε να είναι περίπου 30%, ενώ η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν λιγότερο από 1% όταν χορηγήθηκε ως πόσιμο διάλυμα. Γενικά οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος του olodaterol επιτυγχάνονται μεταξύ 10 και 20 λεπτών ύστερα από την εισπνοή του φαρμάκου μέσω RESPIMAT.

Κατανομή

Το *tiotropium* συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 72% και εμφανίζει όγκο κατανομής ίσο με 32 L/kg. Μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι το tiotropium δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε οποιοδήποτε σημαντικό βαθμό.

To *olodaterol* συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 60% και εμφανίζει όγκο κατανομής ίσο με 1.110 L. To olodaterol είναι υπόστρωμα για τους P-gp, OAT1, OAT3 και OCT1 μεταφορείς. Το olodaterol δεν είναι υπόστρωμα για τους παρακάτω μεταφορείς: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 και OCT3.

Βιομετασχηματισμός

*Tiotropium*: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απέκκριση του φαρμάκου δια των ούρων κατά 74% ως αμετάβλητο μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του tiotropium δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylscopine και dithienylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδεόμενα σε μουσκαρινικούς υποδοχείς. *In vitrο* πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα υποδεικνύουν ότι κάποιο επιπλέον φάρμακο (<20% της δόσης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση) μεταβολίζεται με την εξαρτώμενη από το κυτόχρωμα P450 (CYP) 2D6 και 3A4 οξείδωση και διαδοχική σύζευξη με γλουταθειόνη προς μία ποικιλία μεταβολιτών της Φάσης ΙΙ.

Το *olodaterol* μεταβολίζεται ουσιαστικά μέσω άμεσης γλυκουρονιδίωσης και μέσω Ο-απομεθυλίωσης στο μέθοξυ τμήμα του μορίου ακολουθούμενη από σύζευξη. Από τους έξι μεταβολίτες που αναγνωρίσθηκαν, μόνο το ασύζευκτο προϊόν της απομεθυλίωσης συνδέεται με τους β2-υποδοχείς. Αυτός ο μεταβολίτης ωστόσο δεν είναι ανιχνεύσιμος στο πλάσμα μετά από χρόνια εισπνοή της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης ή δόσεων υψηλότερων έως 4 φορές. Τα ισοένζυμα CYP2C9 και CYP2C8 του κυτοχρώματος P450, με αμελητέα συνδρομή του CYP3A4, εμπλέκονται στην Ο-απομεθυλίωση του olodaterol, ενώ οι ισομορφές της διφωσφορικής ουριδίνης γλυκοζύλο τρανσφεράσης UGT2B7, UGT1A1, 1A7 και 1Α9 φάνηκε να εμπλέκονται στη σύνθεση των γλυκουρονιδίων του olodaterol.

Αποβολή

*Tiotropium:* Η ολική κάθαρση σε υγιείς εθελοντές είναι 880 mL/min. Το χορηγούμενο ενδοφλεβίως tiotropium αποβάλλεται κατά κύριο λόγο αμετάβλητο στα ούρα (74%). Μετά από εισπνοή από ασθενείς με ΧΑΠ στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η δια των ούρων αποβολή είναι 18,6% της δόσης, με το υπόλοιπο να αποτελεί κατά κύριο λόγο φάρμακο που δεν απορροφάται στο έντερο και το οποίο αποβάλλεται μέσω των κοπράνων. Η νεφρική κάθαρση του tiotropium υπερβαίνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, υποδεικνύοντας ενεργητική απέκκριση στα ούρα. Η αποτελεσματική ημίσεια ζωή του tiotropium μετά την εισπνοή από ασθενείς με ΧΑΠ κυμαίνεται μεταξύ 27 και 45 ωρών.

*Olodaterol:* Η συνολική κάθαρση της ολοδατερόλης σε υγιείς εθελοντές είναι 872 mL/min και η νεφρική κάθαρση είναι 173 mL/min. Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση επισημασμένου με [14C] olodaterol, το 38% της ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και το 53% στα κόπρανα. Η ποσότητα του αμετάβλητου olodaterol που ανακτήθηκε στα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 19%. Έπειτα από του στόματος χορήγηση, μόνο το 9% της ραδιενέργειας (0,7% αμετάβλητο olodaterol) ανακτήθηκε στα ούρα, ενώ το μεγαλύτερο μέρος ανακτήθηκε στα κόπρανα (84%). Περισσότερο από 90% της δόσης εκκρίθηκε μέσα σε 6 και 5 ημέρες έπειτα από την ενδοφλέβια και την από του στόματος χορήγηση, αντίστοιχα. Έπειτα από εισπνοή, η έκκριση του αμετάβλητου olodaterol στα ούρα μέσα στο διάστημα μεταξύ της λήψης της κάθε δόσης σε υγιείς εθελοντές σε σταθεροποιημένη κατάσταση αναλογούσε στο 5-7% της δόσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του olodaterol μετά την εισπνοή μειώνονται κατά πολυφασικό τρόπο με τελική ημίσεια ζωή περίπου 45 ωρών.

γ. Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς

*Tiotropium:* Όπως αναμένεται για όλα τα αποβαλλόμενα κατά κύριο λόγο από τους νεφρούς φάρμακα, η προχωρημένη ηλικία σχετίστηκε με μείωση της νεφρικής κάθαρσης του tiotropium από 347 mL/min σε ασθενείς με ΧΑΠ <65 ετών σε 275 mL/min σε ασθενείς με ΧΑΠ ≥65 ετών. Αυτό δεν οδήγησε σε μία αντίστοιχη αύξηση των τιμών της AUC0-6,ss  ή της Cmax,ss.

*Olodaterol:* Μια φαρμακοκινητική μετα-ανάλυση με τη χρήση δεδομένων από 2 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που συμπεριελάμβαναν 405 ασθενείς με ΧΑΠ και 296 ασθενείς με άσθμα έδειξε ότι δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης με βάση την επίδραση της ηλικίας, του γένους και του σωματικού βάρους στη συστηματική έκθεση στο olodaterol.

*Φυλή*

*Olodaterol:* Η σύγκριση των φαρμακοκινητικών δεδομένων εντός και σε όλη την έκταση των μελετών με olodaterol αποκάλυψε τάση για υψηλότερη συστηματική έκθεση σε Γιαπωνέζους και άλλους Ασιάτες από ότι σε Καυκάσιους.

Δεν εντοπίστηκαν θέματα ασφάλειας σε κλινικές μελέτες με olodaterol με Καυκάσιους και Ασιάτες διάρκειας έως ενός χρόνου με λήψη olodaterol Respimat σε δόσεις έως διπλάσιες της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης.

*Νεφρική Ανεπάρκεια*

*Tiotropium:* Μετά από εφάπαξ ημερήσια εισπνεόμενη χορήγηση του tiotropium σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς με ΧΑΠ με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLCR 50-80 mL/min) οδήγησε σε ελαφρώς υψηλότερη AUC0-6,ss (μεταξύ 1,8 και 30% ψηλότερη) και παρόμοια Cmax,ss σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CLCR> 80 mL/min). Σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCR <50 ml/min) ενδοφλέβια χορήγηση του tiotropium οδήγησε σε διπλάσια υψηλότερη συνολική έκθεση (82% υψηλότερη AUC0-4h και 52% υψηλότερη Cmax) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η οποία επιβεβαιώθηκε από παρατηρήσεις μετά από εισπνοή ξηράς κόνεως.

*Olodaterol:* Δεν υπήρχαν κλινικά σχετικές αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

*Ηπατική ανεπάρκεια*

*Tiotropium:* Η ηπατική ανεπάρκεια δεν αναμένεται να έχει οποιαδήποτε σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική του tiotropium. Η κάθαρση από το tiotropium γίνεται κυρίως μέσω νεφρικής αποβολής (74% σε νέους υγιείς εθελοντές) και απλής μη ενζυμικής εστερικής διάσπασης προς φαρμακολογικά αδρανή προϊόντα.

*Olodaterol:* Δεν υπάρχουν στοιχεία για διαφορές στην αποβολή του olodaterol, ούτε η σύνδεση με τις πρωτεΐνες διαφέρει, μεταξύ ατόμων με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και του υγιούς πληθυσμού ελέγχου. Δε διεξήχθη μελέτη σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

*Tiotropium + Olodaterol*

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες με τον συνδυασμό tiotropium/ olodaterol παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

*Tiotropium*

Μελέτες του δυναμικού γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

Επιβλαβείς επιδράσεις, όσον αφορά στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου/ κυήματος, στον τοκετό ή στην ανάπτυξη μετά τον τοκετό θα μπορούσαν μόνο να καταδειχθούν σε επίπεδα δόσεων τοξικά για τη μητέρα. Το tiotropium bromide δεν υπήρξε τερατογόνο σε επίμυες ή κουνέλια. Οι αναπνευστικές (ερεθισμός) και ουρογεννητικές (προστατίτιδα) μεταβολές και η αναπαραγωγική τοξικότητα παρατηρήθηκαν σε τοπικές ή συστηματικές εκθέσεις μεγαλύτερες από 5 φορές της θεραπευτικής δόσης.

*Olodaterol*

Μελέτες του δυναμικού γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

Αυξημένη συχνότητα λειομυώματος του μεσοωοθηκικού συνδέσμου παρατηρήθηκε σε αρουραίους και λειομυώματος μήτρας και λειομυoσαρκώματος στους επίμυες. Αυτό θεωρείται μια επίδραση της κατηγορίας των φαρμάκων η οποία παρατηρείται σε τρωκτικά μετά από μακροχρόνια έκθεση σε υψηλές δόσεις των β2-αγωνιστών. Έως τώρα, οι β2-αγωνιστές δεν έχουν συσχετισθεί με καρκίνο σε ανθρώπους.

Στους επίμυες, δεν εμφανίσθηκαν τερατογόνες δράσεις μετά από εισπνοή δόσεων 1.054 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα (>2.600 φορές από την ανθρώπινη έκθεση (AUC(0-24h)) στη δόση των 5 mcg). Σε εγκυμονούντες λευκούς κόνικλους Νέας Ζηλανδίας (NZW) η χορηγούμενη εισπνεόμενη δόση 2.489 μικρογραμμάρια/ kg/ ημέρα (περίπου 7.130 φορές η ανθρώπινη έκθεση στα 5 μικρογραμμάρια βασισμένη στην AUC(0-24h)) olodaterol επέδειξε εμβρυϊκή τοξικότητα που χαρακτηριστικά προέρχεται από διέγερση του β-αδρενεργικού υποδοχέα. Αυτά συμπεριελάμβαναν ανομοιόμορφη οστεοποίηση, κοντά/ κυρτά οστά, μερικώς ανοιχτό οφθαλμό, λυκόστομα, καρδιαγγειακές ανωμαλίες. Δεν εμφανίσθηκαν σημαντικές επιδράσεις σε εισπνεόμενη δόση των 974 μικρογραμμαρίων/kg/ημέρα (περίπου 1.353 φορές η δόση 5 μικρογραμμαρίων βασισμένη στην AUC(0-24h)).

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Benzalkonium chloride

Disodium edetate

Water, purified

1M Hydrochloric acid (για τη ρύθμιση του pH)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Χρόνος ζωής κατά τη χρήση: 3 μήνες

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μην καταψύχετε.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Είδος και υλικό του περιέκτη που έρχεται σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν:

Το διάλυμα τοποθετείται σε ένα φυσίγγιο πολυαιθυλενίου/πολυπροπυλενίου με πώμα από πολυπροπυλένιο και ενσωματωμένο δακτύλιο σφράγισης από σιλικόνη. Το φυσίγγιο εσωκλείεται σε έναν κύλινδρο από αλουμίνιο.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 4 ml εισπνεόμενο διάλυμα.

Μεγέθη συσκευασιών και παρεχόμενες συσκευές:

Μονή συσκευασία: 1 εισπνευστική συσκευή Respimat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Διπλή συσκευασία: 2 μονές συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 1 εισπνευστική συσκευή Respimat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Τριπλή συσκευασία: 3 μονές συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 1 εισπνευστική συσκευή Respimat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Οκταπλή συσκευασία: 8 μονές συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 1 εισπνευστική συσκευή Respimat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Γερμανία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**