

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir Bakınız Bölüm "4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması".

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPIOLTO RESPIMAT 2.5 mikrogram/ 2.5 mikrogram inhalasyon çözeltisi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir püskürtme (puf) ile inhalerden alınan doz, tiotropium (bromür monohidrat şeklinde) 2.5 mikrogram ve olodaterol (hidroklorür şeklinde) 2.5 mikrogramdır.

Inhalerden alınan doz, ağızlık parçasından geçtikten sonra hastaya ulaşan miktardır.

#### Yardımcı maddeler:

Disodyum EDTA: 0.001100 mg/puf

Benzalkonyum klorür: 0.0011 mg/puf (0.0022 mg benzalkonyum klorür çözeltisine eşdeğer) içerir. Bu maddelerle ilgili uyarılar için Bkz: Bölüm 4.4.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Inhalasyon çözeltisi

Berrak, renksiz inhalasyon çözeltisi

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

SPIOLTO RESPIMAT, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda, semptomlarını rahatlatmak için idame bronkodilatör tedavi olarak endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bu ilaç, sadece inhalasyon yoluyla kullanım için tasarlanmıştır. Kartuş, sadece RESPIMAT inhaler içine yerleştirilerek kullanılabilir.

Respimat inhalerden püskürtülen iki puf, bir tedavi dozuna karşılık gelir.

Erişkinler

Önerilen doz, günde bir kez, her gün aynı saatte olmak üzere, RESPIMAT inhalerden iki puf olarak verilen 5 mikrogram tiotropium ve 5 mikrogram olodateroldür.

Önerilen doz aşılmamalıdır.

### **Uygulama şekli:**

Bu ilacın doğru şekilde uygulanmasını sağlamak üzere, hastaya inhalelerin nasıl kullanılacağı bir doktor veya diğer bir sağlık profesyoneli tarafından gösterilmelidir.

### **Kullanım Talimatı**

#### **Önsöz**

SPIOLTO RESPIMAT (tiotropium bromür ve olodaterol)'ı kullanmaya başlamadan önce Kullanım Talimatlarını okuyunuz.

SPIOLTO RESPIMAT GÜNDE SADECE BİR KEZ kullanılır. Her kullanımda, İKİ PUF alınır.



- SPIOLTO RESPIMAT 7 günden daha fazla kullanılmamışsa bir pufu zemine doğru püskürtünüz.
- SPIOLTO RESPIMAT 21 günden daha fazla kullanılmamışsa 4 ila 6. basamaklarda verilen “ilk kullanım için hazırlanması” işlemlerini bir bulut görünceye dek tekrarlayınız. Sonra basamak 4 ila 6'yı üç kez daha tekrarlayınız.
- Saydam tabandaki delici iğneye dokunmayınız.

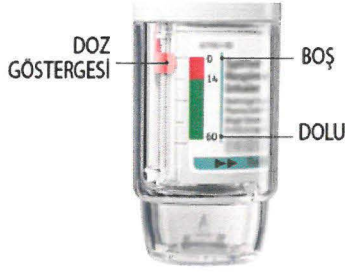
#### **SPIOLTO RESPIMAT'ınızın bakımı nasıl olmalıdır?**

En az haftada bir kez, ağızlık parçasını ve içinde bulunan metal bölümünü sadece nemli bir bez ile temizleyiniz.

Ağızlık parçasındaki herhangi bir hafif renk değişimi, SPIOLTO RESPIMAT inhalelerinizin performansını etkilemez.

Gerektiğinde, SPIOLTO RESPIMAT inhalelerinizin dış kısmını nemli bir bez ile siliniz.

## Ne zaman yeni bir SPIOLTO RESPIMAT almalısınız?



- SPIOLTO RESPIMAT inhaleleriniz, önerilen şekilde (iki puf/günde bir kez) kullanıldığında 60 puf (30 doz) içerir.
- Doz göstergesi ne kadar ilacın kaldığını yaklaşık olarak gösterir.
- Doz göstergesi kırmızı bölüme girdiğinde yeni bir reçete yazdırmalısınız; yaklaşık 7 günlük (14 puf) ilacınız kalmıştır.
- Doz göstergesi kırmızı ölçeğin sonuna geldiğinde SPIOLTO RESPIMAT inhaleleriniz otomatik olarak kilitlenir; daha fazla doz salınamaz. Bu durumda saydam taban daha fazla döndürülemez.
- İlk kullanımdan üç ay sonra, içindeki ilacın tamamı kullanılmamış bile olsa, SPIOLTO RESPIMAT atılmalıdır.

## İlk Kullanım için Hazırlanması

<p><b>1. Saydam tabanı çekiniz</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kapağı kapalı tutunuz.</li><li>• Diğer elinizle saydam tabanı hafifçe çekerken güvenlik kilidine bastırınız.</li></ul>	
<p><b>2. Kartuşun yerleştirilmesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kartuşun dar ucunu inhalelerin içine doğru itiniz.</li><li>• İnhaleri sert bir zemine koyunuz ve nazikçe "tık" sesi duyana dek bastırınız.</li><li>• Kartuşu inhalelere bir kez yerleştirdikten sonra, kartuşu çıkarmayınız.</li></ul>	

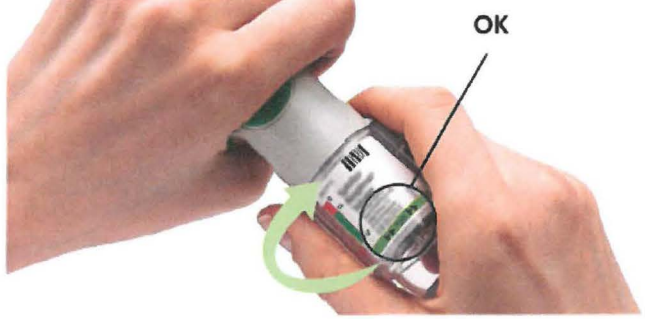
### 3. Saydam tabanın yerleştirilmesi

- “Tık” sesi gelinceye kadar saydam zemini itiniz.
- Saydam zemini tekrar geri çıkarmayınız.



### 4. Çevir

- Kapağı kapalı tutunuz.
- Saydam zemini etiket üzerindeki oklar yönünde “tık” sesini duyana kadar çeviriniz.



### 5. Aç

- Tamamen açılacak şekilde kapağı yana kaydırınız.



### 6. Bas

- İnhaleri yere doğru tutunuz.
- Doz serbestleşme düğmesine basınız.
- Kapağı kapatınız
- Bir bulut görünene dek 4 ila 6. basamakları tekrarlayınız.
- **Bir bulut görüldükten sonra** 4 ila 6. basamakları üç kez daha tekrarlayınız

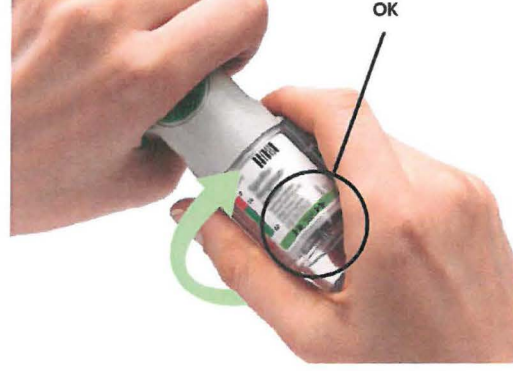
Artık inhalleriniz kullanım için hazırdır. Bu basamaklar bulunan doz sayısını etkilemeyecektir. İnhaleriniz hazırlandıktan sonra 60 puf (30 tedavi dozu) içermektedir.



## Günlük Kullanım

### ÇEVİR

- Kapağı kapalı tutunuz.
- Saydam tabanı etiket üzerindeki okların yönünde “tık” sesi duyana dek **ÇEVİRİNİZ** (yarım tur).



### AÇ

- Kapağı tamamen yana kaydırarak **AÇINIZ**.



### BAS

- Nefesinizi yavaşça ve tam olarak dışarı veriniz.
- Cihazın hava deliklerini kapatmadan dudaklarınızı ağızlığın çevresine kapatınız. İnhaleri boğazınızın arkasına doğru yönlendiriniz.
- Ağızınızdan yavaş ve derin bir nefes alırken doz serbestleme düğmesine **BASINIZ** ve alabildiğiniz kadar yavaşça nefes almaya devam ediniz.
- Nefesinizi 10 saniye ya da sizi zorlamayacak bir süre boyunca tutunuz..
- Toplam 2 doz almak için **ÇEVİR, AÇ, BAS** işlemlerini tekrarlayınız..



- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• İnhalerinizi tekrar kullanana dek kapağını kapatınız.</li></ul> |  |
|---|--|

### Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

**Böbrek yetmezliği:** SPIOLTO RESPIMAT bileşimindeki tiotropium, başlıca böbrekler yoluyla atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalar SPIOLTO RESPIMAT'ı önerilen dozda kullanabilir. Orta - şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatin klerensi  $\leq$  50 ml/dakika) için 4.4 ve 5.2'ye bakınız.

SPIOLTO RESPIMAT, olodaterol de içerir. Olodaterolun şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanımını hakkında deneyim sınırlıdır

**Karaciğer yetmezliği:** SPIOLTO RESPIMAT bileşiminde bulunan olodaterol, başlıca karaciğerde metabolize olur. Hafif - orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar SPIOLTO RESPIMAT'ı önerilen dozda kullanabilir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda SPIOLTO RESPIMAT kullanımına dair veri yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:** SPIOLTO RESPIMAT'ın bu endikasyonda pediyatrik popülasyonda (18 yaş altı) kullanımını yoktur.

**Geriatrik popülasyon:** Yaşlı hastalar, SPIOLTO RESPIMAT'ı önerilen dozda kullanabilir.

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

SPIOLTO RESPIMAT, tiotropium veya olodaterol veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

SPIOLTO RESPIMAT ayrıca atropin veya türevlerine, örneğin ipratropium veya oxitropiuma, aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda da kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Astım

SPIOLTO RESPIMAT astımda kullanılmamalıdır. SPIOLTO RESPIMAT'ın astım hastalığında kullanımının etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır.

##### Akut bronkospazm

SPIOLTO RESPIMAT, bronkospazmın akut episodlarında, yani kurtarma tedavisi olarak, kullanılmamalıdır.

##### Aşırı duyarlılık

Tüm ilaçlarla olduğu gibi, SPIOLTO RESPIMAT uygulamasından hemen sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir.

##### Paradoksal bronkospazm

SPIOLTO RESPIMAT, inhale edilen diğer ilaçlarla olduğu gibi, hayati tehdit yaratabilecek paradoksal bronkospazma neden olabilir. Paradoksal bronkospazm görülürse, SPIOLTO RESPIMAT derhal kesilmeli ve alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

#### Dar-açılı glokom, prostatik hiperplazi veya mesane boynu obstrüksiyonu

Tiotropiumun antikolinergik etkisine bağlı olarak SPIOLTO RESPIMAT, dar açılı glokom, prostatik hiperplazi veya mesane boynu obstrüksiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar

Tiotropiumun plazma konsantrasyonu, orta - şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi  $\leq 50$  ml/dakika) azalmış böbrek fonksiyonuyla beraber artar. Bu nedenle SPIOLTO RESPIMAT, sadece beklenen yarar potansiyel riskten ağır basarsa kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda hiçbir uzun dönem deneyimi yoktur (Bkz. 5.2).

#### Göz semptomları

Hastalar, püskürtmenin gözlerine gelmesini önlemek için uyarılmalıdır. Bu durumun, dar açılı glokomun presipitasyonu veya kötüleşmesi, gözde ağrı veya rahatsızlık, geçici bulanık görme, konjuktival konjesyon ve korneal ödemden kaynaklanan kızarmış gözlerle ilişkili görsel halolar veya renkli görüntülerle sonuçlanabileceği konusunda hastalar uyarılmalıdırlar. Eğer bu göz semptomlarının herhangi bir kombinasyonu gelişirse, hastalar SPIOLTO RESPIMAT kullanımını kesip derhal bir uzman hekime danışmalıdırlar.

#### Diş çürükleri

Antikolinergik tedavi ile gözlenen ağız kuruması, uzun dönemde diş çürükleri ile ilişkili olabilir.

#### Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler hastalıkları, özellikle de iskemik kalp hastalığı, şiddetli kardiyak dekompenstasyon, kardiyak aritmileri, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, hipertansiyonu veya anevrizması olan hastalarda, konvülsif hastalıkları veya tirotoksikozu olan hastalarda, QT aralığı uzaması olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda (örneğin,  $QT > 0,44$  saniye) ve semptomatik aminlere olağan dışı şekilde cevap veren hastalarda, uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler dikkatli kullanılmalıdır.

Önceki yıl içinde miyokard infarktüsü hikayesi olan hastalar, stabil olmayan veya hayati tehlike oluşturan kardiyak aritmili hastalar, önceki yıl içinde kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar ve paroksizmal taşikardi tanısı olan hastalar (dakikada 100 atımdan fazla), klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle, bu hasta gruplarındaki deneyim sınırlıdır. SPIOLTO RESPIMAT bu hasta gruplarında dikkatle kullanılmalıdır.

Olodaterol, diğer beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler gibi, bazı hastalarda, artmış kalp atım hızı, yükselmiş kan basıncı ve/veya diğer semptomlarla ortaya çıkan klinik açıdan önemli kardiyovasküler etkilere yol açabilir. Eğer böyle etkiler meydana gelirse, tedavinin kesilmesi gerekebilir. Ayrıca, klinik önemi bilinmemekle birlikte, beta-adrenerjik agonistlerin, T dalgasının düzleşmesi ve ST segmentinin baskılanması gibi elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri yaptığı bildirilmiştir.

#### Hipokalemi

Beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler, bazı hastalarda belirgin hipokalemiye neden olabilir. Bu durum ise, advers kardiyovasküler etkilere yol açabilir. Serum potasyumundaki azalma, genellikle

geçicidir, suplementasyon gerektirmez. Ağır KOAH'ı olan hastalarda hipokalemi, hipoksi ve eşlik eden tedaviyle potansiyalize olabilir (Bkz.4.5). Bu ise kardiyak aritmilere yatkınlığı artırabilir.

#### Hiperglisemi

Beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerin yüksek dozlarda inhalasyonu, kan glikozunda artışa neden olabilir.

#### Anestezi

Halojenli hidrokarbon anesteziklerle anestezinin uygulanacağı bir operasyon geçirecek olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Çünkü bu durumda, beta<sub>2</sub>-adrenerjik bronkodilatörlerin kardiyak advers etkilerine yatkınlık artabilir.

SPIOLTO RESPIMAT, herhangi bir diğer uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistle birlikte kullanılmamalıdır.

Düzenli olarak (örneğin günde dört kez) kısa etkili bir beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonisti inhalasyonla alan hastalara, bu ilaçların sadece akut solunum semptomlarının semptomatik olarak rahatlatılması için kullanılması gerektiği öğretilmelidir.

SPIOLTO RESPIMAT, günde bir kereden daha sık kullanılmamalıdır.

SPIOLTO RESPIMAT, 0.001100 mg/puf (= maksimum günlük doz başına 0.0022 mg) disodyum EDTA içerir. Bu ilaç inhalasyonla kullanıldığından uyarı gerekmez.

SPIOLTO RESPIMAT, her bir pufta 0.0011 mg benzalkonyum klorüre (= önerilen günlük doz başına 0.0022 mg benzalkonyum klorür) karşı gelen 0.0022 mg benzalkonyum klorür çözeltisi içerir. Bu madde solunum yoluyla doz başına 10 mg alındığında bronkospazma yol açabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Tiotropium bromür, resmi hiçbir ilaç etkileşmesi çalışması yapılmamış olmasına rağmen, metilksantinler, oral ve inhale steroidler dahil KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlarla birlikte, klinik ilaç etkileşmesi bulgusu olmadan kullanılmıştır.

#### Antikolinergik ajanlar

Bir SPIOLTO RESPIMAT bileşeni olan tiotropium bromürün, diğer antikolinergik içeren ilaçlarla birlikte verilmesi çalışılmamıştır ve bu nedenle önerilmemektedir.

#### Adrenerjik ajanlar

Diğer adrenerjik ajanlarla birlikte kullanımı (tek başına veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak) SPIOLTO RESPIMAT'ın istenmeyen etkilerini artırabilir.

#### Ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler

Ksantin türevleri, steroidler veya potasyum tutucu olmayan diüretiklerle birlikte tedavi, adrenerjik agonistlerin herhangi bir hipokalemik etkisini artırabilir (Bkz.4.4).

#### Beta-blokörler

Beta-adrenerjik blokörler, olodaterolün etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Dikkatle uygulanmaları koşuluyla, kardiyoselektif beta-blokörler düşünülebilir.



MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, QTc intervalini uzattığı bilinen ilaçlar  
Monoaminoksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar veya QTc aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlar, SPIOLTO RESPIMAT'ın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisini artırabilir.

#### Farmakokinetik ilaç - ilaç etkileşimleri

CYP2C9'un model inhibitörü olarak kullanılan flukonazolle birlikte kullanımıyla yürütülen ilaç-ilaç etkileşmesi çalışmalarında olodaterole sistemik maruziyet üzerinde hiçbir ilgili etki gözlenmemiştir.

Potent bir P-glikoprotein ve CYP inhibitörü olan ketokonazolün birlikte verilmesi, olodaterole sistemik maruziyeti yaklaşık %70 artırmıştır. SPIOLTO RESPIMAT'ın doz ayarlaması gerekmez.

*In-vitro* araştırmalar, olodaterolün klinik uygulamada ulaşılan plazma konsantrasyonlarında, CYP enzimlerini veya ilaç taşıyıcılarını inhibe etmediğini göstermiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Gebelik kategorisi: C**

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Spiriva Respimat'ın doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

#### **Gebelik dönemi**

Tiotropiumun hamile kadınlarda kullanımına dair kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır. Olodaterol için maruz kalan gebelere dair hiçbir klinik veri mevcut değildir.

Tiotropiumla yapılan prelinik çalışmalar, klinik açıdan uygun dozlarda üreme toksisitesi ile ilgili direkt veya indirekt hiçbir zararlı etki göstermemektedir. Olodaterol için yapılan prelinik çalışmalar, terapötik dozların yüksek katlarında beta adrenerjik agonistlere tipik etkiler ortaya koymuştur (Bkz. 5.3).

Koruyucu bir önlem olarak, SPIOLTO RESPIMAT'ın gebelik süresince kullanımından kaçınılmalıdır.

SPIOLTO RESPIMAT'ın bir bileşeni olan olodaterol, diğer beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler gibi, uterus düz kasındaki gevşetici etkisi nedeniyle doğumu inhibe edebilir.

#### **Laktasyon dönemi**

Tiotropium ve/veya olodaterole maruz kalan emziren kadınlardan gelen klinik veri bulunmamaktadır.

Tiotropium ve olodaterol için yapılan hayvan çalışmalarında, emziren sıçanların sütünde bu maddeler ve/veya metabolitleri saptanmıştır. Ancak tiotropium ve/veya olodaterolün insan anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Bu nedenle, beklenen yarar, bebekte oluşabilecek herhangi olası bir riske ağır basmadıkça, SPIOLTO RESPIMAT emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

## Üreme yeteneği/ Fertilite

Tiotropium ve olodaterol veya bu iki bileşenin kombinasyonu için fertilite üzerine klinik veriler mevcut değildir. Aynı ayrı bileşenler olan tiotropium ve olodaterolle yapılan prelinik çalışmalar, fertilite üzerine hiçbir advers etki göstermemiştir (Bkz. 5.3).

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Araç sürebilme ve makine kullanabilme üzerine etkilere dair hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Ancak, hastalar SPIOLTO RESPIMAT kullanımı ile baş dönmesi ve bulanık görme bildirildiğine dair uyarılmalıdır. Bu nedenle, araç ve makine kullanıldığında dikkatli olunması tavsiye edilmelidir. Hastada böyle semptomlar ortaya çıkarsa, araç veya makine kullanma gibi potansiyel olarak tehlikeli işlerden kaçınılmalıdır.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

### a) Güvenlilik profili özeti

Listelenmiş olan istenmeyen etkilerin birçoğu, SPIOLTO RESPIMAT bileşenleri olan tiotropium bromürün antikolinergik özelliklerine veya olodaterolün  $\beta_2$ -adrenerjik özelliklerine dayandırılabilir.

### b) Advers reaksiyonların tablosu özeti

Aşağıda listelenen istenmeyen etkiler için belirtilen sıklıklar, KOAH hastalarında yürütülen, 4 ve 52 hafta süreli tedavi periyodlarının uygulandığı 7 aktif veya plasebo kontrollü, paralel gruplu klinik çalışmaya ait havuzda, tiotropium 5 mikrogram/olodaterol 5 mikrogram doz grubunda (1707 hasta) gözlenen advers ilaç reaksiyonlarının (yani, SPIOLTO RESPIMAT ile ilişkili olduğu düşünülen olaylar) ham (crude) insidans oranlarına dayanmaktadır.

SPIOLTO RESPIMAT'la yapılan tüm klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına göre aşağıda gösterilmektedir. Bu veriler, bireysel bileşenler için daha önce bildirilen advers reaksiyonları da kapsamaktadır.

Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Listelenmiş advers ilaç reaksiyonları ve sıklıkları** (KOAH hastalarında yürütülen 5 klinik araştırmayı kapsayan havuzda SPIOLTO RESPIMAT ile ilişkili olduğu düşünülen advers ilaç reaksiyonları için):

Sistem Organ	Advers reaksiyon	Sıklık
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	Nazofarenjit	Seyrek
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	Hipersensitivite	seyrek
	Anjiyoödem	seyrek
	Anafilaktik reaksiyon	bilinmiyor
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Dehidratasyon	bilinmiyor
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş dönmesi	yaygın olmayan

	Uykusuzluk	yaygın olmayan
	Baş ağrısı	yaygın olmayan
<b>Göz hastalıkları</b>	Bulanık görme	Seyrek
	Glokom	bilinmiyor
	Göz içi basınçta artış	bilinmiyor
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	Atriyal fibrilasyon	yaygın olmayan
	Taşikardi	yaygın olmayan
	Palpitasyonlar	yaygın olmayan
	Supraventriküler taşikardi	seyrek
<b>Vasküler hastalıklar</b>	Hipertansiyon	yaygın olmayan
<b>Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar</b>	Öksürük	yaygın olmayan
	Disfoni	yaygın olmayan
	Larenjit	seyrek
	Farenjit	seyrek
	Epistaksis	seyrek
	Bronkospazm	bilinmiyor
	Sinüzit	bilinmiyor
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Ağız kuruluğu	yaygın
	Konstipasyon	yaygın olmayan
	Orofarenjiyal kandidiyaz	seyrek
	Gingivit	seyrek
	Mide bulantısı	seyrek
	İntestinal obstrüksiyon Paralitik ileus	bilinmiyor
	Disfaji	bilinmiyor
	Gastroözefagiyal reflü hastalığı	bilinmiyor
	Glossit	bilinmiyor
	Stomatit	bilinmiyor
	Diş çürümesi	bilinmiyor
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları,</b>	Ürtiker	seyrek
	Kaşıntı	seyrek
	Döküntü	bilinmiyor
	Deri enfeksiyonu ve deri ülseri	bilinmiyor
	Deride kuruluk	bilinmiyor
<b>Kas - iskelet bozuklukları, bağ doku</b>	Artralji	seyrek
	Sırt ağrısı <sup>1</sup>	seyrek

<b>ve kemik hastalıkları</b>	Eklemlerde şişlik	bilinmiyor
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	İdrar retansiyonu	seyrek
	İdrar yolu enfeksiyonu	Seyrek
	Dizüri	seyrek

<sup>1</sup> SPIOLTO RESPIMAT kullanımı ile bildirilmiş, ancak ayrı ayrı bileşenlerle bildirilmemiş istenmeyen etki

c) Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

SPIOLTO RESPIMAT, bileşenleri tiotropium ve olodaterole bağlı olarak, antikolinergik ve  $\beta_2$ -adrenerjik özellikleri birlikte taşır.

Antikolinergik advers reaksiyon profili

SPIOLTO RESPIMAT'la yapılan 52 haftalık uzun dönemli klinik çalışmalarda en sık gözlenen antikolinergik istenmeyen etki, ağız kuruluğudur. Bu etki, SPIOLTO RESPIMAT ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %1.7'sinde ve 5 mikrogram tiotropium ve 5 mikrogram olodaterol kollarında ise hastaların, sırasıyla, %2.7 ve %1'inde meydana gelmiştir. Ağız kuruluğu, SPIOLTO RESPIMAT ile tedavi edilen 1029 hastanın 1'inde (% 0.1) tedavinin kesilmesine yol açmıştır.

Antikolinergik etkilerle tutarlı ciddi istenmeyen etkiler arasında, glokom, kabızlık, intestinal obstrüksiyon (paralitik ileus dahil) ve üriner retansiyon bulunur.

$\beta$ -adrenerjik advers reaksiyon profili

SPIOLTO RESPIMAT ile yapılan 52 haftalık uzun dönemli klinik çalışmalarda en sık gözlenen  $\beta$ -adrenerjik özellikli istenmeyen etki, palpasyonlar, taşikardi ve hipertansiyondur.

Bir SPIOLTO RESPIMAT bileşeni olan olodaterol, uzun etkili beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler terapötik sınıfının bir üyesidir. Bu nedenle, beta-adrenerjik agonistlerin sınıf etkileri olarak bilinen ancak yukarıda listelenmeyen, aritmi, miyokardiyal iskemi, angina pectoris, hipotansiyon, tremor, sinirlilik, kas spazmları, bitkinlik, halsizlik, hipokalemi, hiperglisemi ve metabolik asidoz gibi istenmeyen etkilerin ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

d) Diğer özel popülasyonlar

İlerleyen yaşla birlikte antikolinergik etkilerde bir artış ortaya çıkabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

SPIOLTO RESPIMAT kullanımı ile ortaya çıkan aşırı doz hakkında sınırlı bilgi vardır. SPIOLTO RESPIMAT, KOAH hastalarında 5 mikrogram/10 mikrogram (tiotropium/olodaterol) doza kadar, sağlıklı gönüllülerde ise 10 mikrogram/40 mikrogram (tiotropium/olodaterol) doza kadar çalışılmış ve klinik önemi olan etkiler gözlenmemiştir.

Aşırı doz durumunda, tiotropiumun aşırı antimuskarinik etkileri ve/veya olodaterolün aşırı  $\beta_2$  agonist etkileri görülebilir.

### Semptomlar

#### Antikolinerjik Tiotropium Doz Aşımı

Tiotropiumun yüksek dozları, antikolinerjik belirti ve semptomlara yol açabilir.

Sağlıklı gönüllülerde 340 mikrograma kadar tiotropium bromür tek dozunun inhalasyonunu takiben hiç bir sistemik antikolinerjik advers etki gözlenmemiştir. Ek olarak, sağlıklı gönüllülerde 14 gün süreyle 40 mikrograma kadar tiotropium inhalasyon çözeltisi uygulamasından sonra, 7. günden itibaren ortaya çıkan tükürük salgısında belirgin azalma dışında, ağız kuruluğu, boğazda kuruluk ve burun mukozasında kurumanın ötesinde, başka ilişkili bir advers etki gözlenmemiştir.

#### Beta<sub>2</sub>-adrenerjik Olodaterol Doz Aşımı

Olodaterol doz aşımının, tipik beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerine ait etkilerin abartılmış semptomlarına yol açması beklenir (Örneğin, miyokardiyal iskemi, hipertansiyon veya hipotansiyon, taşikardi, aritmiler, palpasyon, baş dönmesi, asabiyet, uykusuzluk, anksiyete, baş ağrısı, tremor, ağız kuruluğu, kas spazmları, mide bulantısı, bitkinlik, halsizlik, hipokalemi, hiperglisemi ve metabolik asidoz).

#### Doz aşımının tedavisi

SPIOLTO RESPIMAT ile tedavi kesilmelidir. Destekleyici ve semptomatik tedavi endikedir. Ciddi vakalarda hasta hastanede tedavi edilmelidir. Kardiyoselektif beta-blokörlerin kullanımı düşünülebilir. Ancak, beta-blokör kullanımı bronkospazmı tetikleyebileceğinden, azami dikkat gösterilmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

ATC kodu: R03AL06

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarına yönelik ilaçlar; antikolinerjiklerle kombine adrenerjikler

#### Etki mekanizması

##### *SPIOLTO RESPIMAT*

SPIOLTO RESPIMAT uzun etkili muskarinik antagonist reseptörü olan tiotropium ve uzun etkili bir beta<sub>2</sub>-adrenerjik olan olodaterol içeren ve yumuşak buğu inhaler ile uygulanan sabit doz kombinasyonlu inhalasyon çözeltisidir.

Tiotropium, uzun etkili bir muskarinik antagonisttir. Olodaterol, uzun etkili bir beta<sub>2</sub>-adrenerjiktir. Bu iki madde SPIOLTO RESPIMAT yumuşak buğu inhaler içinde birlikte uygulanır. Bu iki etkin bileşen, farklı etki mekanizmaları ve akciğerlerde hedef reseptörlerin bulunduğu farklı yerler sayesinde aditif bronkodilatasyon sağlarlar.

#### *Tiotropium*

Tiotropium bromür, uzun etkili bir spesifik muskarinik reseptör antagonistidir. M<sub>1</sub> ve M<sub>5</sub> alt tiplerine benzer afiniteye sahiptir. Tiotropium bromür, solunum yolunda bronşiyal düz

kaslardaki M<sub>3</sub> reseptörlerine kompetitif ve geri dönüşlü şekilde bağlanır, asetilkolinin kolinerjik (bronkokonstrüktif) etkilerini antagonize eder, bu da bronşiyal düz kasların gevşemesi ile sonuçlanır. Etki doz bağımlıdır ve 24 saatten daha uzun sürmüştür. Tiotropium bromür, bir N-kuaterner antikolinerjik olarak, inhalasyon yolu ile uygulandığında topik (bronko-) olarak seçicidir ve sistemik antikolinerjik etkiler meydana gelmeden önce kabul edilebilir bir terapötik aralık sergiler.

#### *Olodaterol*

Olodaterol, insan beta<sub>2</sub>-adrenoseptörüne yüksek bir affinite ve yüksek selektiviteye sahiptir. *In-vitro* çalışmalar, olodaterolün, beta<sub>2</sub>-adrenoseptörlerde, beta<sub>1</sub>-adrenoseptörlere göre, 241 kat daha fazla agonist aktiviteye ve beta<sub>3</sub>-adrenoseptörlere göre ise 2299 kat daha fazla agonist aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bu etkin madde farmakolojik etkilerini, inhalasyonla topik uygulamadan sonra beta<sub>2</sub>-adrenoseptörlere bağlanması ve aktivasyonu gösterir.

Solunum yollarındaki bu reseptörlerin aktivasyonu, siklik 3',5'-adenozin monofosfat (cAMP) sentezine aracılık eden bir enzim olan intraselüler adenil siklazın stimülasyonu ile sonuçlanır. Artan cAMP düzeyleri, solunum yolu düz kas hücrelerinin gevşemesiyle bronkodilatasyonu indükler. Olodaterol, etkisi çabuk başlayan ve en az 24 saat devam eden, uzun etkili seçici bir beta<sub>2</sub>-adrenoseptör agonisti (LABA) prelinik profiline sahiptir.

Beta-adrenoseptörler üç alt gruba ayrılır: Beta<sub>1</sub>-adrenoseptörler (ağırlıklı olarak kalp kasında bulunur), beta<sub>2</sub>-adrenoseptörler (ağırlıklı olarak solunum yolu düz kasında bulunur) ve beta<sub>3</sub>-adrenoseptörler (başlıca adipoz dokuda bulunur). Beta<sub>2</sub>-agonistler bronkodilatasyona neden olurlar. Beta<sub>2</sub>-adrenoseptörler, her ne kadar solunum yolu düz kasında baskın adrenerjik reseptörler ise de, akciğer epitel ve endotel hücreleri ve kalp dahil bir dizi diğer hücrenin yüzeyinde de bulunur. Beta<sub>2</sub>-adrenoseptörlerin kalpteki kesin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, ancak buradaki mevcudiyeti, yüksek derecede seçici beta<sub>2</sub>-adrenerjik agonistlerin bile kardiyak etkileri olabileceği ihtimalini ortaya koymaktadır.

#### *Kardiyak elektrofizyoloji üzerine etkileri*

##### *Tiotropium*

53 sağlıklı gönüllüyle yürütülen ve tiotropiumun EKG'de QT aralığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada, 12 gün boyunca, 18 mikrogram ve 54 mikrogram (önerilen dozun üç katı) tiotropium inhalasyon tozu alan her iki grupta da EKG 'de QT aralığında anlamlı uzama görülmemiştir.

##### *Olodaterol*

Olodaterolün EKG'nin QT/QTc aralığı üzerindeki etkileri, 24 sağlıklı erkek ve kadın gönüllüde çift kör, randomize, plasebo ve aktif (moksifloksazin) kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. Plaseboyla kıyaslandığında, olodaterolün 10, 20, 30 ve 50 mikrogramlık tek doz uygulamasından sonraki 20 dakika ile 2 saat arasında, QT aralığının başlangıca göre ortalama değişiklikleri, doza bağımlı olarak, 1.6 milisaniyeden (10 mikrogram olodaterol) 6.5 milisaniyeye (50 mikrogram olodaterol) kadar artmıştır. İki yönlü %90 güven aralığı üst limiti, QT aralığı uzunluğunun (QTc1) bireysel düzeltmelerinden sonra, tüm doz seviyelerinde, 10 ms'den daha az olmuştur.

5 mikrogram ve 10 mikrogram olodaterolün kalp hızı ve kalp ritmi üzerindeki etkileri, 48 haftalık plasebo-kontrollü Faz III çalışmalarda 772 hastayı kapsayan bir alt kümede, 24 saat devamlı EKG kaydı (Holter görüntüleme) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kalp hızı veya

prematüre atımlardaki değişikliklerin ortalamasının büyüklüğü için, herhangi bir doza veya zamana bağımlı eğilim veya model gözlenmemiştir. Tedavinin sonuna doğru prematüre atımlarda başlangıç değerinden kaymalar, olodaterol 5 mikrogram, 10 mikrogram ve plasebo arasında anlamlı farklılıklar göstermemiştir.

### *SPIOLTO RESPIMAT*

Spiolto Respimat kullanan iki 52 haftalık randomize, çift-kör çalışmada KOAH'lı 5162 hasta incelenmiştir. Bir havuzlanmış analizde; 85, 169 ve 365. günde dozdan 40 dakika sonra "başlangıca göre düzeltilmiş" (baseline-corrected) QTcF (Fredericia düzeltmesi) aralığı > 30 milisaniyeden büyük olan deneklerin sayısı Spiolto Respimat grubu için % 3.1, % 4.7 ve % 3.6; ve sırasıyla olodaterol 5 mikrogram grubu için %4.1, %4.4, and %3.6 ve tiotropium 5 mikrogram grubu için %3.4, %2.3, ve %4.6 bulunmuştur.

### Klinik etkililik ve güvenlilik

SPIOLTO RESPIMAT için Faz III klinik gelişim programı, üç randomize, çift-kör çalışmayı kapsamaktadır:

- (i) SPIOLTO RESPIMAT'ı tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogram ile karşılaştıran (1029 hasta SPIOLTO RESPIMAT almıştır) iki adet tekrarlı, paralel gruplu, 52 haftalık çalışma (Çalışma 1 ve 2).
- (ii) SPIOLTO RESPIMAT'ı tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram ve plasebo ile karşılaştıran (139 hasta SPIOLTO RESPIMAT almıştır) bir adet 6 haftalık çapraz çalışma (Çalışma 3)

Bu çalışmalarda, karşılaştırma ilaçları olan tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram ve plasebo, Respimat inhaler aracılığı ile uygulanmıştır.

### Hasta özellikleri

52 haftalık global çalışmalara (Çalışma 1 ve 2) dahil edilen 5162 hastanın büyük çoğunluğu erkek (%73), beyaz ırktan (%71) veya Asyalıdır (%25), ortalama yaş 64.0'tür. Bronkodilatör sonrası ortalama FEV<sub>1</sub> 1,37 l'dir (GOLD II [%50], GOLD III [%39], GOLD IV [%11]). Beta<sub>2</sub>-agoniste bağlı ortalama değişiklik, başlangıç değerinin %16.6'sıdır (0,171 l). Eşlik eden tedavi olarak izin verilen pulmoner tedaviler, inhale steroidler [%47] ve ksantinleri [%10] içermiştir.

6 haftalık çalışma (Çalışma 3) Avrupa ve Kuzey Amerika'da yürütülmüştür. Çalışmaya alınan 219 hastanın büyük çoğunluğu, erkek (%59) ve beyaz ırktandır (%99), ortalama yaş 61.1'dir. Ortalama bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub> 1.55 l'dir (GOLD II [%64], GOLD III [%34], GOLD IV [%2]). Beta<sub>2</sub>-agoniste bağlı ortalama değişiklik, başlangıç değerinin %15.9'udur (0.193 l). Eşlik eden tedavi olarak izin verilen pulmoner tedaviler, inhale steroidler [%41] ve ksantinleri [%4] içermiştir.

### Akciğer fonksiyonu

52 hafta süreli çalışmalarda, günde bir kez sabahları uygulanan SPIOLTO RESPIMAT dozunu takiben, ilk dozu izleyen 5 dakika içinde tiotropium 5 mikrogram ile kıyaslandığında akciğer fonksiyonunda anlamlı bir iyileşme (SPIOLTO RESPIMAT için FEV<sub>1</sub>'de 0.137 l'lik ortalama artışa karşılık tiotropium 5 mikrogram için 0.058 l [p <0.0001] ve olodaterol 5mikrogram için 0.125 l [p = 0.16]) sağlanmıştır.

Her iki çalışmada da, tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5mikrogramla kıyaslandığında, SPIOLTO RESPIMAT için 24 hafta sonraki (akciğer fonksiyonu primer sonlanım noktaları) FEV<sub>1</sub>EAA<sub>0-3saat</sub> yanıtı ve çukur FEV<sub>1</sub> yanıtında önemli iyileşmeler gözlenmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1 24 hafta sonra tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrograma kıyasla SPIOLTO RESPIMAT için FEV<sub>1</sub>EAA<sub>0-3saat</sub> ve çukur FEV<sub>1</sub> yanıtındaki farklılık (Çalışma 1 ve 2)**

	FEV <sub>1</sub> EAA <sub>0-3h</sub> yanıtı				Çukur FEV <sub>1</sub> yanıtı				
	Çalışma 1		Çalışma 2		Çalışma 1		Çalışma 2		
	n	Ortalama	n	Ortalama	n	Ortalama	n	Ortalama	
<b>SPIOLTO RESPIMAT</b>	522	--	502	--	521	--	497	--	
<b>Tiotropium mikrogram</b>	5	526	0.117 L	500	0.103 L	520	0.071 L	498	0.050 L
<b>Olodaterol mikrogram</b>	5	525	0.123 L	507	0.132 L	519	0.082 L	503	0.088 L

Tedavi öncesi başlangıç noktası FEV<sub>1</sub>: Çalışma 1 = 1.16 L; Çalışma 2 = 1.15 L  
Tüm karşılaştırmalar için p<0.0001 n=hasta sayısı

Tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogramla kıyaslandığında, SPIOLTO RESPIMAT ile elde edilen artmış bronkodilatör etkiler, 52 haftalık tedavi periyodu süresince korunmuştur. SPIOLTO RESPIMAT ayrıca, tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogramla kıyaslandığında, hastaların günlük kayıtlarıyla ölçülen sabah ve akşam PEFr değerini (doruk ekspiratuar akış hızı) de iyileştirmiştir.

6 haftalık çalışmada SPIOLTO RESPIMAT, 24 saatlik dozlama aralığı boyunca, tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram ve plasebo ile kıyaslandığında (p<0.0001) önemli derecede daha büyük FEV<sub>1</sub> yanıtı göstermiştir (Tablo 2).

**Tablo 2 6 hafta sonra, sürekli olarak 3 saat, 12 saat ve 24 saatlik dozlama aralığı boyunca, SPIOLTO RESPIMAT için FEV<sub>1</sub> değerinde (I) tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram ve plasebo ile kıyaslanan değişiklik(Çalışma 3)**

	n	3 saat ortalama	n	12 saat ortalama	24 saat ortalama <sup>1</sup>	Çukur	
<b>SPIOLTO RESPIMAT</b>	138		138				
<b>Tiotropium mikrogram</b>	5	137	0.109	135	0.119	0.110	0.079
<b>Olodaterol mikrogram</b>	5	138	0.109	136	0.126	0.115	0.092
<b>Plasebo</b>	135	0.325	132	0.319	0.280	0.207	

Tedavi öncesi başlangıç değeri FEV<sub>1</sub> = 1.30 L

<sup>1</sup>primer sonlanım noktası

Tüm karşılaştırmalar için p < 0.0001

n= hasta sayısı

### *Sağlıkla ilgili Yaşam Kalitesi*

24 hafta sonra SPIOLTO RESPIMAT, tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogram ile kıyaslandığında ortalama SGRQ toplam skorunu önemli ölçüde iyileştirmiştir (Tablo 3); iyileşmeler tüm SQRQ alanlarında görülmüştür. Tiotropium 5 mikrogram (%57.5'e karşılık %48.7, p = 0.0001) ve olodaterol 5 mikrogramla (%57.5'e karşılık %44.8, p<0.0001) kıyaslandığında SPIOLTO RESPIMAT ile tedavi edilen daha fazla hasta SGRQ toplam



skorunda (MCID, başlangıç değerine göre en az 4 ünitenin azalması olarak tanımlanır) klinik açıdan anlamlı bir iyileşme göstermiştir.

**Tablo 3 24 haftalık tedaviden sonra SGRQ toplam ve alan skorları**

		n	Tedavi ortalaması (başlangıç değerinden değişiklik)	SPIOLTO RESPIMAT ile farklılık Ortalama (p değeri)
<b>Toplam skor</b>	<b>Başlangıç değeri</b>		43.5	
	<b>SPIOLTO RESPIMAT</b>	979	36.7 (-6.8)	
	<b>Tiotropium 5 mikrogram</b>	954	37.9 (-5.6)	-1.23 (p=0.025)
	<b>Olodaterol 5 mikrogram</b>	954	38.4 (-5.1)	-1.69 (p=0.002)

n= hasta sayısı

İki 12 haftalık placebo kontrollü klinik çalışmada, 12. Haftadaki SGRQ total skoru primer sonlanım noktası olarak yaşam kalitesi ölçütü şeklinde değerlendirilmiştir.

12 haftalık çalışmalarda Spiolto Respimat plaseboya göre SGRQ toplam skorunda (primer sonlanım noktası) -4.9 (95%CI: -6.9, -2.9; p<0.0001) ve -4.6 (95%CI: -6.5, -2.6; p<0.0001) iyileşme sağlamıştır.

12 haftalık çalışmaların havuzlanmış destekleyici analizinde hastaların klinik olarak anlamlı SGRQ düzeylerinde (başlangıca göre 4 ünite azalma tanımlanmış) iyileşme göstermesi 12. Haftada Spiolto Respimat için tiotropium 5 mikrogram'a kıyasla daha fazla (52% [206/393]) (41% [159/384]; güven aralığı: 1.56 (95% CI: 1.17, 2.07), p = 0.0022) and plasebo (32% [118/370]; güven aralığı: 2.35 (95% CI: 1.75, 3.16), p < 0.0001) olmuştur.

#### Dispne

24 hafta sonra, SPIOLTO RESPIMAT tiotropium 5 mikrogram (ortalama fark 0.36, p=0.008) ve olodaterol 5 mikrogram (ortalama fark 0.42, p=0.002) ile kıyaslandığında anlamlı derece iyileştirmiş olup; ortalama TDI fokal skor 1.98 ünite olarak bulunmuştur,

SPIOLTO RESPIMAT ile tedavi edilen daha fazla hasta TDI fokal skorunda (MCID, en az 1 ünite olarak tanımlanan) tiotropium 5 mikrogram (54.9% vs. 50.6%, p=0.0546) ve oldaterol 5 mikrogram (54.9% vs. 48.2%, p=0.0026) kıyasla klinik açıdan anlamlı bir iyileşme göstermiştir.

#### Kurtarma Tedavisi Kullanımı

SPIOLTO RESPIMAT ile tedavi edilen hastalar, tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogram ile kıyaslandığında, gündüz ve gece daha az kurtarıcı salbutamol kullanmıştır. (Ortalama gündüz kurtarma tedavisi kullanımı SPIOLTO RESPIMAT için 0.76 kez/gün olmasına karşılık, tiotropium 5 mikrogram için 0.97 kez/gün ve olodaterol 5 mikrogram için 0.87 kez/gün olmuştur. Ortalama gece kurtarma tedavisi kullanımı, SPIOLTO RESPIMAT için 1.24 kez/gün olmasına karşılık, tiotropium 5 mikrogram için 1.69 kez/gün ve olodaterol 5 mikrogram için 1.52 kez/gün olmuştur, p<0.0001).

#### Hasta Küresel Puanlaması

SPIOLTO RESPIMAT ile tedavi edilen hastalar, tiotropium 5 mikrogram ve olodaterol 5 mikrogramla kıyaslandığında, bir Hasta Küresel Puanlaması (PGR) ölçeği ile ölçümlerine göre, solunum durumlarında daha fazla bir iyileşme hissetmiştir.

#### Alevlenmeler

Tiotropium 5 mikrogram plaseboyla kıyaslandığında, KOAH alevlenmesi riskinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltıldığını önceden göstermiştir. 52 haftalık pivotal çalışmalarda (Çalışma 1 ve 2) KOAH alevlenmeleri, ek bir sonlanım noktası olarak dahil edilmiştir. Kombine veri serilerinde, orta/şiddetli bir KOAH alevlenmesi yaşayan hastaların oranı SPIOLTO RESPIMAT için % 27.7 ve tiotropium 5 mikrogram için % 28.8 olmuştur. Bu çalışmalar tedavinin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için özellikle tasarlanmamıştır.

#### İnspiratuar kapasite, solunum rahatsızlığı ve egzersize dayanıklılık

SPIOLTO RESPIMAT'ın inspiratuar kapasite, solunum rahatsızlığı ve semptomla sınırlı egzersize karşı dayanıklılık üzerine etkileri, KOAH hastalarında 3 randomize, çift kör çalışmada araştırılmıştır:

- (i) SPIOLTO RESPIMAT, sabit çalışma hızında bisiklet sürme sırasında tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram ve plasebo ile kıyaslandığı iki adet tekrarlı, 6 haftalık çapraz çalışmalarda (450 hasta SPIOLTO RESPIMAT almıştır) araştırılmıştır [Çalışma 4 ve 5]
- (ii) SPIOLTO RESPIMAT, sabit çalışma hızında bisiklet sürme (139 hasta SPIOLTO RESPIMAT almıştır) ve sabit hızda yürüme (hasta alt kümesi) sırasında plasebo ile kıyaslandığı 12 haftalık bir paralel gruplu çalışmada araştırılmıştır [Çalışma 6].

SPIOLTO RESPIMAT, 6 hafta sonra, tiotropium 5 mikrogram (0.114 L,  $p < 0.0001$ ; Çalışma 4, 0.088 L,  $p = 0.0005$ ; Çalışma 5), olodaterol 5 mikrogramla (0.119 L,  $p < 0.0001$ ; Çalışma 4, 0.080,  $p = 0.0015$ ; Çalışma 5) ve plasebo (0.244 L,  $p < 0.0001$ ; Çalışma 4, 0.265,  $p < 0.0001$ ; Çalışma 5) ile kıyaslandığında, dinlenme halinde inspiratuar kapasiteyi anlamlı derecede artırmıştır.

Çalışma 4 ve 5'te SPIOLTO RESPIMAT, sabit çalışma hızında bisiklet sürme sırasında dayanıklılık süresini, plaseboya göre, %20.9 ve %13.4 oranında iyileştirmiştir ( $p < 0.0001$ ).

Çalışma 6'da SPIOLTO RESPIMAT, plasebo ile kıyaslandığında, ilk dozdan sonra (hastaların bir alt kümesinde) sabit çalışma hızında bisiklet sürme sırasında dayanıklılık zamanını %12.6 oranında ( $p = 0.025$ ) ve 12 hafta sonra %13.8 oranında ( $p < 0.021$ ) iyileştirmiş ve plasebo ile kıyaslandığında, 12 hafta sonra sabit hızda yürüme sırasında dayanıklılık zamanını (hastaların bir alt kümesinde) %20.9 oranında ( $p = 0.055$ ) artırmıştır.

Çalışma 4 ve 5'te SPIOLTO RESPIMAT, plaseboyla kıyaslandığında, sabit çalışma hızında bisiklet sürme sırasında solunum rahatsızlığı eğimini azaltmıştır ( $p < 0.0005$ ).

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Tiotropium ve olodaterol, inhalasyon yoluyla kombine halde uygulandıklarında, her bir bileşenin farmakokinetik özellikleri ayrı ayrı uygulandıkları zamankine benzerdir.

Tiotropium ve olodaterol, terapötik aralıkta lineer farmakokinetik sergilerler. Tekrarlanan günde bir kez inhalasyon uygulamasında, tiotropiumun kararlı durumuna 7 günde ulaşılır.

Olodaterolün kararlı durumuna ise günde bir kez inhalasyon ile 8 günden sonra ulaşılır. Tek dozla kıyaslandığında 1.8 kata kadar birikme olmuştur.

#### Emilim:

*Tiotropium*: Genç sağlıklı gönüllülerden elde edilen idrarla atılım verileri, RESPIMAT inhaler aracılığı ile inhale edilen dozun yaklaşık %33'ünün sistemik dolaşıma ulaştığını düşündürmektedir. Oral yoldan uygulanan bir çözeltinin mutlak biyoyararlanımının %2-3 olduğu bulunmuştur. Maksimum tiotropium plazma konsantrasyonları, RESPIMAT ile inhalasyondan 5-7 dakika sonra gözlenmektedir.

*Olodaterol*: İlaç bir oral çözelti olarak verildiğinde mutlak biyoyararlanım %1'in altında iken, sağlıklı gönüllülerde inhalasyondan sonra olodaterolün mutlak biyoyararlanımının yaklaşık %30 olması beklenir. Maksimum olodaterol plazma konsantrasyonlarına genellikle ilacın RESPIMAT ile inhalasyonunu takiben 10 ila 20 dakika arasında ulaşılır.

#### Dağılım:

*Tiotropium*, plazma proteinlerine %72 oranında bağlanır ve 32 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir. Sıçanlardaki çalışmalar, tiotropiumun kan-beyin bariyerini önemli oranda geçmediğini göstermiştir.

*Olodaterol*, yaklaşık %60 oranın plazma proteinlerine bağlanır ve 1110 L'lik bir dağılım hacmi gösterir. Olodaterol, Pgp, OAT1, OAT3 ve OCT1 taşıyıcılarının bir substratıdır. Olodaterol, BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 ve OCT3 taşıyıcılarının bir substratı değildir.

#### Biyotransformasyon:

*Tiotropium*: Metabolizma miktarı küçüktür. Bu, intravenöz bir dozun idrarla değişmemiş ilaç olarak %74'ünün atılmasından anlaşılmaktadır. Ester tiotropium, enzimatik olmayan yolla alkol ve asit bileşenlerine yıkılır (sırasıyla N-metilskopin ve ditienilglolik asit), bunlar muskarinik reseptörlere bağlanmaz. İnsan karaciğer mikrozomları ve insan hepatositleriyle yapılan *in vitro* deneyler, biraz daha ilacın (intravenöz uygulamadan sonra dozun %20'sinden azı) sitokrom P450 (CYP) 2D6 ve 3A4 bağımlı oksidasyon ve devamında glutatyon konjugasyonu ile çeşitli Faz-II metabolitlerine metabolize edildiğini düşündürmektedir.

*Olodaterol*, direkt glukuronidasyon ve metoksi kısmında O-demetilasyondan sonra konjugasyonla, önemli ölçüde, metabolize olur. Belirlenen altı metabolitten sadece konjuge edilmeyen demetilasyon ürünü  $\beta_2$ -reseptörlere bağlanır. Ancak, bu metabolit önerilen terapötik dozda veya 4 katına kadar daha yüksek dozlarda kronik inhalasyondan sonra plazmada saptanamamaktadır. Sitokrom P450 izozimleri olan CYP2C9 ve CYP2C8, ihmal edilebilir katkısı ile CYP3A4, olodaterolün O-demetilasyonunda yer almaktadır. Üridin difosfat glikozil transferaz izoformları olan UGT2B7, UGT1A1, 1A7 ve 1A9'un olodaterol glukuronidlerinin oluşumunda yer aldıkları gösterilmiştir.

#### Eliminasyon:

*Tiotropium*: Sağlıklı gönüllülerdeki toplam klerensi 880 mL/dak'dır. İntravenöz yoldan uygulanan tiotropium, esas olarak değişmemiş halde idrarla atılır (%74). KOAH hastalarının inhalasyonundan sonra kararlı duruma kadar, idrarla atılım dozun %18.6'sı kadardır. Geriye kalan kısım çoğunlukla, feçesle elimine edilen, bağırsaklarda emilmeyen ilaçtır. Tiotropiumun renal klerensi, glomerüler filtrasyon hızını geçmektedir, bu da idrara aktif sekresyonunu göstermektedir. Tiotropiumun KOAH hastalarının inhalasyonunu takip eden etkili yarı ömrü, 27 ve 45 saat arasındadır.

*Olodaterol*: Sağlıklı gönüllülerde olodaterolün toplam klerensi 872 mL/dak ve renal klerensi 173 mL/dakikadır. <sup>14</sup>C işaretli olodaterolün intravenöz uygulamasını takiben, radyoaktif dozun %38'i idrarda ve %53'ü feçeste bulunmuştur. İntravenöz uygulamadan sonra idrarda bulunan değişmemiş olodaterolün miktarı %19 bulunmuştur. Oral uygulamayı takiben, radyoaktivitenin büyük kısmı feçeste bulunurken (%84) sadece %9'u (%0,7 değişmemiş olodaterol) idrarda bulunmuştur. Dozun %90'undan fazlası, intravenöz ve oral uygulamadan sonra, sırasıyla 6 ve 5 gün içinde atılmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde, kararlı durumda, inhalasyondan sonra doz aralığı içinde, değişmeyen olodaterolün idrarla atılan miktarı, dozun %5-7'sine karşılık gelir. İnhalasyondan sonra olodaterolün plazma konsantrasyonları, yaklaşık 45 saatlik bir terminal yarı-ömürle multifazik bir şekilde azalır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

*Tiotropium*: Ağırlıklı olarak renal yolla atılan tüm ilaçlar için beklenildiği gibi, ilerleyen yaşla tiotropiumun renal klerensinde azalma ilişkili bulunmuştur. Renal klerens, 65 yaş altı KOAH hastalarında 347 ml/dak'dan 65 yaş ve üstü KOAH hastalarında 275 ml/dak'ya düşer. Bu durum,  $EAA_{0-6,ss}$  veya  $C_{maks,ss}$  değerlerinde bir artışla sonuçlanmamıştır.

*Olodaterol*: 405 KOAH ve 296 astım hastasını kapsayan iki adet kontrollü klinik çalışmaya ait veriler kullanılarak yapılan bir farmakokinetik meta analiz, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının olodaterolün sistemik maruziyeti üzerine etkileri nedeniyle hiçbir doz ayarlamasının gerekmediğini göstermiştir.

### **Irk**

*Olodaterol*: Farmakokinetik verilerin çalışma-içi ve çalışmalar-arası karşılaştırması, Japonlarda ve diğer Asyalılarda, beyaz ırka göre, daha yüksek sistemik maruziyete eğilim olduğunu ortaya koymuştur.

Önerilen terapötik dozun iki katına kadar dozlarda olodaterol alan Asyalılarda ve beyaz ırkta, bir yıla kadar sürelerle yürütülen klinik çalışmalarda güvenilirlikle ilgili herhangi bir kaygı uyandırıcı husus saptanmamıştır.

### **Böbrek yetmezliği**

*Tiotropium*: Tiotropiumun günde bir kez inhale uygulamasını takiben kararlı duruma kadar, orta dereceli böbrek yetmezliği ( $CL_{CR}$  50-80 mL/dak) olan KOAH hastalarındaki çalışma, normal böbrek fonksiyonlarına sahip ( $CL_{cr} > 80$  ml/dak) hastalarla kıyaslandığında, hafif daha yüksek  $EAA_{0-6,ss}$  (%1.8 ile 30 arasında daha yüksek) ve benzer  $C_{maks,ss}$  ile sonuçlanmıştır. Orta ile şiddetli arasında böbrek yetmezliği olan deneklerde ( $CL_{CR} < 50$  ml/dak) tiotropiumun intravenöz uygulaması, normal böbrek fonksiyonuna sahip deneklerle kıyaslandığında iki kat daha yüksek toplam maruziyetle (%82 daha yüksek  $EAA_{0-4saat}$  ve %52 daha yüksek  $C_{maks}$ ) sonuçlanmıştır. Bu da kuru toz inhalasyondan sonraki gözlemlerle teyit edilmiştir.

*Olodaterol*: Böbrek yetmezliği olan hastalarda sistemik maruziyette klinik açıdan önemli bir artış olmamıştır.

### **Karaciğer yetmezliği**

*Tiotropium*: Karaciğer yetmezliğinin tiotropium farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisinin olması beklenmez. Tiotropium, ağırlıklı olarak renal eliminasyon (genç sağlıklı gönüllülerde %74) ve basit, enzimatik olmayan ester kopması ile farmakolojik açıdan inaktif ürünlere dönüşmesi ile atılır.

*Olodaterol*: Olodaterol eliminasyonu veya proteinlere bağlanmasında, hafif - orta derecede karaciğer yetmezliği olan gönüllüler ve sağlıklı kontrolleri arasında bir fark bulunmamıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde çalışma yapılmamıştır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### *Tiotropium + olodaterol*

Tiotropium/olodaterol kombinasyonu ile yapılan klinik dışı çalışmalardaki etkiler, sadece maksimum insan maruziyeti yaratan miktarlarda gözlenmiştir ve bu nedenle klinikte kullanım ile ilişkisi küçük olarak kabul edilir.

#### *Tiotropium*

Genotoksisite ve karsinojenik potansiyel üzerindeki çalışmalar, insanlar için özel bir risk açığa çıkarmamıştır. Gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum veya postnatal gelişim ile ilgili zararlı etkiler, sadece maternal toksik doz düzeylerinde gösterilebilmiştir. Tiotropium bromür, sıçan ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Respiratuar (irritasyon) ve ürogenital (prostatit) değişiklikler ve üreme toksisitesi, terapötik maruziyetin beş katından yüksek lokal veya sistemik maruziyetlerde gözlenmiştir.

#### *Olodaterol*

Genotoksisite ve karsinojenik potansiyel üzerindeki çalışmalar, insanlar için özel bir risk açığa çıkarmamıştır. Sıçanlarda mezovaryan leiomyomların ve farelerde uterus leiomyom ve leiomyosarkoma ortaya çıkışında artış olmuştur. Bu bulgular, rodentlerde, beta<sub>2</sub>-agonistlerin yüksek dozlarına uzun süreli maruziyetten sonra bir sınıf etkisi olarak değerlendirilmiştir. Beta<sub>2</sub>-agonistler, şimdiye kadar, insanlarda kanserle ilişkilendirilmemiştir.

Sıçanda, 1054 mikrogram/kg/gün dozlarda (5 mikrogramlık dozda insan maruziyetinin (EAA<sub>(0-24saat)</sub> 2600 katından fazla) inhalasyondan sonra hiçbir teratojenik etki meydana gelmemiştir. Hamile NZW tavşanlarında, 2489 mikrogram/kg/gün inhalasyon dozunda (EAA<sub>(0-24 saat)</sub> bazında 5 mikrogramda insan maruziyetinin yaklaşık 7130 katı) olodaterol, karakteristik olarak beta-adrenoseptör stimülasyonunun neden olduğu özellikte fötal toksisite sergilemiştir. Bulgular arasında, düzensiz osifikasyon, kısa/ çarpık kemikler, kısmen açılan gözler, yarı dudak ve kardiyovasküler anormallikler bulunmaktadır. 974 mikrogram/kg/gün'lük bir inhalasyon dozu ile (EAA<sub>(0-24 saat)</sub> bazında 5 mikrogram dozunun yaklaşık 1353 katı) hiçbir önemli etki ortaya çıkmamıştır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür  
Disodyum edetat  
Saf su  
1 M Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

### 6.2. Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

### 6.3. Raf ömrü

36 ay

Kartuşun inhalere takılmasından sonraki raf ömrü: 3 ay

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Dondurmayınız. 25° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kartuş: Polietilen/polipropilen kartuş, entegre silikon mühür halkası olan polipropilen bir kapak ile kapalı ve bir alüminyum silindir içine katlanmış.

Uygulama cihazı: Respimat inhaler (60 pufluk)

Karton ambalajı içinde 1 Respimat inhaler ve 60 puf (30 tedavi dozu) içeren 1 kartuş içerir.

#### **6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Atık Yönetimi Yönetmeliği” hükümlerine uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.

Büyükdere Cad. Uso Center No:245

Kat:13-14,

34398 Maslak / Sarıyer / İstanbul

Tel: (0 212) 329 1100

Faks: (0 212) 329 1101

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2016 / 706

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 06.10.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**