

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spiolto® Respimat® 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm Lösung zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Die abgegebene Dosis beträgt 2,5 Mikrogramm Tiotropium (als Bromidmonohydrat) und 2,5 Mikrogramm Olodaterol (als Hydrochlorid) pro Sprühstoß.

Die abgegebene Dosis ist jene Menge, die für den Patienten nach Passieren des Mundstücks verfügbar ist.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 0,0011 mg Benzalkoniumchlorid pro Sprühstoß.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Inhalation

Klare, farblose Lösung zur Inhalation

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spiolto Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung der Symptome von erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease = COPD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Arzneimittel ist nur zur Inhalation bestimmt. Die Patrone kann nur in den Respimat Inhalator eingesetzt und mit diesem verwendet werden.

Eine therapeutische Dosis besteht aus 2 Sprühstößen aus dem Respimat Inhalator.

Erwachsene

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 Mikrogramm Tiotropium und 5 Mikrogramm Olodaterol, d. h. Inhalation von 2 Sprühstößen aus dem Respimat Inhalator einmal täglich zur gleichen Tageszeit.

Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können Spiolto Respimat in der empfohlenen Dosis anwenden.

Leberfunktionsstörung und Nierenfunktionsstörung

Spiolto Respimat enthält Tiotropium, das vorwiegend renal ausgeschieden wird, sowie Olodaterol, das überwiegend in der Leber metabolisiert wird.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung können Spiolto Respimat in der empfohlenen Dosis anwenden.

Zur Anwendung von Olodaterol bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung können Spiolto Respimat in der empfohlenen Dosis anwenden.

Für Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) bitte die Abschnitte 4.4 und 5.2 beachten.

Spiolto Respimat enthält Olodaterol. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung gibt es nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Olodaterol.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Spiolto Respimat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur Inhalation bestimmt. Die Patrone kann nur in den wiederverwendbaren Respimat Inhalator eingesetzt und mit diesem verwendet werden. Der Respimat ist ein Inhalator, der eine Sprühwolke zum Inhalieren erzeugt. Er ist nur für einen einzelnen Patienten und für die Abgabe mehrfacher Dosen aus einer Patrone vorgesehen. Der wiederverwendbare Respimat Inhalator ermöglicht den Austausch der Patrone und kann mit bis zu 6 Patronen verwendet werden.

Die Patienten sollten die Gebrauchsanweisung für den wiederverwendbaren Respimat Inhalator lesen, bevor sie Spiolto Respimat zum ersten Mal anwenden.

Um die richtige Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten, ist der Patient von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal im Gebrauch des Inhalators zu schulen.

Gebrauchsanweisung für den wiederverwendbaren Respimat Inhalator

Dieser Inhalator wird nur **einmal täglich** angewendet. Bei jeder Anwendung werden **2 Sprühstöße** inhaliert.



- Wenn Spiolto Respimat länger als **7 Tage** nicht benutzt wurde, muss zunächst ein Sprühstoß in Richtung Boden abgegeben werden.

- Wenn Spiolto Respimat länger als **21 Tage** nicht benutzt wurde, müssen die Schritte 4 bis 6 erneut ausgeführt werden, wie unter „Vorbereitung für die Anwendung“ beschrieben, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt. Anschließend müssen die Schritte 4 bis 6 noch weitere 3-mal wiederholt werden.

Pflege des wiederverwendbaren Respimat Inhalators

Reinigen Sie das Mundstück einschließlich der Metalldüse im Inneren des Mundstücks mindestens einmal wöchentlich mit einem feuchten Tuch oder Papiertuch.

Leichte Verfärbungen des Mundstücks haben keine Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit des wiederverwendbaren Respimat Inhalators.

Falls erforderlich, wischen Sie die Außenseite des wiederverwendbaren Respimat Inhalators mit einem feuchten Tuch ab.





Wann muss der Inhalator ersetzt werden?

Spätestens wenn ein Inhalator mit 6 Patronen nacheinander verwendet wurde, muss sich der Patient eine neue Packung Spiolto Respimat mit Inhalator verschreiben lassen. Verwenden Sie den wiederverwendbaren Respimat Inhalator nach dem Einsetzen der ersten Patrone nicht länger als ein Jahr.






Vorbereitung für die Anwendung

<p>1. Das durchsichtige Gehäuseunterteil abziehen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist. • Drücken Sie auf die Entriegelungstaste und ziehen Sie gleichzeitig mit der anderen Hand das durchsichtige Gehäuseunterteil ab. 	
<p>2. Die Patrone einsetzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schieben Sie die Patrone in den Inhalator. • Drücken Sie den Inhalator auf einer stabilen Oberfläche fest nach unten, bis die Patrone einrastet. 	

<p>3. Anzahl verwendeter Patronen markieren und das durchsichtige Gehäuseunterteil wieder aufstecken</p> <ul style="list-style-type: none"> • Markieren Sie das erste bzw. nächste Kontrollkästchen auf dem Etikett des Inhalators, um die Anzahl der verwendeten Patronen nachzuverfolgen. • Stecken Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil wieder so auf, dass es in die Entriegelungstaste einrastet. 	
<p>4. Drehen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist. • Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil in Richtung der Pfeile auf dem Etikett bis es einrastet (eine halbe Umdrehung). 	
<p>5. Öffnen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Öffnen Sie die Schutzkappe bis zum Anschlag. 	
<p>6. Auslösen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Halten Sie den Inhalator mit der Öffnung in Richtung Boden. • Drücken Sie den Auslöser. • Schließen Sie die Schutzkappe. • Wiederholen Sie die Schritte 4 bis 6 so oft, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt. • Wiederholen Sie anschließend die Schritte 4 bis 6 noch weitere 3-mal. <p>Der Inhalator ist nun für die Anwendung bereit und wird die vorgesehenen 60 Sprühstöße (30 Dosen) abgeben.</p>	

Tägliche Anwendung

<p>Drehen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist. • Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil in Richtung der Pfeile 	
---	--

<p>auf dem Etikett bis es einrastet (eine halbe Umdrehung).</p>	
<p>Öffnen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Öffnen Sie die Schutzkappe bis zum Anschlag. 	
<p>Auslösen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atmen Sie langsam und vollständig aus. • Umschließen Sie das Mundstück mit den Lippen, ohne die Luftschlitze zu verdecken. Halten Sie den Inhalator waagrecht in Richtung Rachen. • Atmen Sie langsam und tief durch den Mund ein, drücken Sie gleichzeitig den Auslöser und atmen Sie solange langsam weiter ein, dass es nicht unangenehm wird. • Halten Sie den Atem möglichst 10 Sekunden lang an oder solange, dass es nicht unangenehm wird. • Wiederholen Sie die Schritte „Drehen“ – „Öffnen“ – „Auslösen“ einmal, um den 2. Sprühstoß zu inhalieren. • Schließen Sie die Schutzkappe bis zum nächsten Gebrauch des Inhalators. 	

Wann muss die Spiolto Respimat Patrone ausgetauscht werden?

Der Dosisanzeiger gibt an, wie viele Sprühstöße noch in der Patrone vorhanden sind.



Noch 60 Sprühstöße.



Weniger als 10 Sprühstöße. Halten Sie eine neue Patrone bereit.



Die Patrone ist leer. Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil, dabei löst es sich ab. Der Inhalator ist nun gesperrt. Ziehen Sie die leere Patrone aus dem Inhalator. Setzen Sie eine neue Patrone ein und achten Sie darauf, dass sie einrastet (siehe oben Schritt 2.). Die neue Patrone ragt weiter aus dem Inhalator-Gehäuse heraus als die allererste Patrone

(fahren Sie fort mit Schritt 3). Denken Sie daran, das durchsichtige Gehäuseunterteil wieder aufzustecken, um den Inhalator zu entsperren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Tiotropium bzw. Olodaterol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen Atropin oder einen seiner Derivate, z. B. Ipratropium oder Oxitropium.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Asthma

Spiolto Respimat darf bei Asthma nicht angewendet werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Spiolto Respimat bei Asthma wurde bisher nicht untersucht.

Nicht zur Akutbehandlung

Spiolto Respimat darf nicht zur Behandlung akuter Bronchospasmen, d. h. nicht als Notfallmedikament, eingesetzt werden.

Paradoxe Bronchospasmen

Wie andere Inhalativa kann auch Spiolto Respimat paradoxe Bronchospasmen auslösen, die lebensbedrohlich sein können. Falls ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss Spiolto Respimat sofort abgesetzt und durch eine andere Therapie ersetzt werden.

Anticholinerge Aktivität von Tiotropium

Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Blasenhalsostruktion

Aufgrund der anticholinergen Aktivität von Tiotropium sollte Spiolto Respimat bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Blasenhalsostruktion mit Vorsicht angewendet werden.

Okuläre Symptome

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Sprühwolke nicht in die Augen gelangen darf. Sie sind darüber zu informieren, dass dies zur Auslösung oder Verschlimmerung eines Engwinkelglaukoms, zu Augenschmerzen oder Augenbeschwerden, zu vorübergehendem verschwommenem Sehen, zu Augenhalos oder verändertem Farbempfinden, verbunden mit geröteten Augen aufgrund konjunktivaler Kongestion oder eines kornealen Ödems, führen kann. Bei Auftreten von zwei oder mehreren dieser Augensymptome sollten die Patienten die Anwendung von Spiolto Respimat beenden und unverzüglich einen Facharzt aufsuchen.

Zahnkaries

Mundtrockenheit, die unter Behandlung mit Anticholinergika beobachtet wurde, kann langfristig zu Zahnkaries führen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Da bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min) die Plasmakonzentration von Tiotropium mit abnehmender Nierenfunktion ansteigt, sollte Spiolto Respimat nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Es liegen keine Langzeiterfahrungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Die Erfahrung mit Spiolto Respimat ist begrenzt bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt innerhalb des letzten Jahres, mit instabiler oder lebensbedrohlicher

Herzrhythmusstörung, mit Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres oder mit diagnostizierter paroxysmaler Tachykardie (> 100 Schläge pro Minute), da diese Patienten von klinischen Studien ausgeschlossen waren. Spiolto Respimat ist bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht anzuwenden.

Wie andere Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten kann auch Olodaterol bei manchen Patienten klinisch relevante kardiovaskuläre Wirkungen zeigen, die sich in beschleunigtem Puls, erhöhtem Blutdruck und/oder anderen Symptomen äußern. In solchen Fällen kann es notwendig sein, die Behandlung abzubrechen. Darüber hinaus wurden unter der Behandlung mit Beta-Adrenozeptor-Agonisten EKG-Veränderungen beobachtet, z. B. Abflachung der T-Welle und Senkung der ST-Strecke. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist jedoch nicht bekannt.

Die Anwendung lang wirksamer Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere mit ischämischer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, Hypertonie und Aneurysma, bei Patienten mit konvulsiven Erkrankungen oder Thyreotoxikose, bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. QT-Zeit > 0,44 s) sowie bei Patienten, die ungewöhnlich stark auf sympathomimetische Amine ansprechen, nur mit Vorsicht erfolgen.

Hypokaliämie

Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie auslösen, die zu unerwünschten kardiovaskulären Effekten führen kann. Der Abfall des Serum-Kaliumspiegels ist normalerweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann Hypokaliämie durch Hypoxie und Begleittherapie verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5). Dies kann die Neigung zu Herzrhythmusstörungen erhöhen.

Hyperglykämie

Die Inhalation hoher Dosen von Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten kann zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen.

Anästhesie

Bei einer anstehenden Operation unter Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen ist Vorsicht geboten, da die Anfälligkeit für kardiale Nebenwirkungen durch beta-adrenerge Bronchodilatoren verstärkt werden kann.

Spiolto Respimat sollte nicht zusammen mit anderen lang wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten angewendet werden.

Patienten, die bisher regelmäßig (z. B. 4-mal täglich) kurz wirksame Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten inhaliert haben, sollten angewiesen werden, diese nur noch zur Linderung bei akuten respiratorischen Symptomen anzuwenden.

Spiolto Respimat sollte nicht häufiger als einmal täglich angewendet werden.

Überempfindlichkeit

Wie bei allen Arzneimitteln sind nach der Anwendung von Spiolto Respimat allergische Reaktionen vom Soforttyp möglich.

Sonstige Bestandteile

Benzalkoniumchlorid kann keuchende Atmung und Atemschwierigkeiten (Bronchospasmen) hervorrufen. Bei Patienten mit Asthma besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden zwar keine formalen *in-vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Spiolto Respimat und anderen Arzneimitteln durchgeführt, doch ergaben sich bei gemeinsamer Anwendung von inhalativem Spiolto Respimat mit anderen COPD-Arzneimitteln, darunter kurz wirksame sympathomimetische Bronchodilatoren und inhalative Kortikosteroide, keine klinischen Hinweise auf Arzneimittelwechselwirkungen.

Anticholinerge Wirkstoffe

Die gleichzeitige Anwendung von Tiotropiumbromid, einem der Wirkstoffe von Spiolto Respimat, mit anderen Anticholinergika enthaltenden Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Adrenerge Wirkstoffe

Die gleichzeitige Anwendung anderer adrenerger Wirkstoffe (allein oder als Bestandteil einer Kombinationstherapie) kann die Nebenwirkungen von Spiolto Respimat verstärken.

Xanthin-Derivate, Steroide und Diuretika

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Verstärkung der hypokaliämischen Wirkung von Adrenozeptor-Agonisten führen (siehe Abschnitt 4.4).

Beta-Blocker

Beta-Rezeptorenblocker können die Wirkung von Olodaterol abschwächen oder antagonisieren. Kardioselektive Beta-Rezeptorenblocker können erwogen werden, sind aber mit Vorsicht anzuwenden.

MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva sowie Wirkstoffe, welche die QTc-Zeit verlängern

Monoaminoxidase-Hemmer, trizyklische Antidepressiva oder andere Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, können die Wirkung von Spiolto Respimat auf das Herz-Kreislauf-System verstärken.

Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen

In Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, als beispielhaftem Inhibitor der CYP2C9, wurden keine relevanten Auswirkungen auf die systemische Exposition gegenüber Olodaterol beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol als potentem P-Glykoprotein- und CYP3A4-Inhibitor erhöhte die systemische Exposition gegenüber Olodaterol um ca. 70 %. Eine Dosisanpassung von Spiolto Respimat ist nicht erforderlich.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Olodaterol bei den im klinischen Alltag gemessenen Plasmakonzentrationen weder das CYP-Enzymsystem noch Wirkstoff-Transportproteine hemmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tiotropium

Die Datenlage zur Anwendung von Tiotropium bei schwangeren Frauen ist sehr begrenzt. Tierexperimentelle Studien ergaben in klinisch relevanten Dosen keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Olodaterol

Für Olodaterol liegen keine klinische Daten über die Anwendung bei Schwangeren vor. Präklinische Daten zu Olodaterol zeigten in Dosen, die einem hohen Mehrfachen der therapeutischen Dosis entsprachen, die für Beta-Adrenozeptor-Agonisten typischen Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Vorsichtshalber ist eine Anwendung von Spiolto Respimat während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Wie andere Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten kann Olodaterol, einer der Wirkstoffe von Spiolto Respimat, aufgrund seines relaxierenden Effekts auf die glatte Uterusmuskulatur die Wehentätigkeit hemmen.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Tiotropium und/oder Olodaterol bei stillenden Frauen vor.

In tierexperimentellen Studien mit Tiotropium und Olodaterol wurden diese Wirkstoffe und/oder ihre Metaboliten in der Milch von laktierenden Ratten nachgewiesen, es ist jedoch nicht bekannt, ob Tiotropium und/oder Olodaterol beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Spiolto Respimat verzichtet bzw. die Behandlung unterbrochen wird. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität für Tiotropium und Olodaterol bzw. die Kombination beider Wirkstoffe vor. In präklinischen Studien mit den jeweiligen Einzelwirkstoffen Tiotropium und Olodaterol zeigten sich keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Jedoch ist den Patienten mitzuteilen, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von Spiolto Respimat über Schwindel und verschwommenes Sehen berichtet wurde. Deshalb wird beim Autofahren und Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten. Bei Auftreten dieser Symptome sollten die Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Viele der aufgeführten Nebenwirkungen lassen sich auf die anticholinergen Eigenschaften von Tiotropiumbromid bzw. auf die β_2 -adrenergen Eigenschaften von Olodaterol, der beiden Wirkstoffe in Spiolto Respimat, zurückführen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unten aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den Rohinzidenzraten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (d. h. Ereignissen, die Spiolto Respimat zugeordnet werden), die in der Dosisgruppe mit Tiotropium 5 Mikrogramm/Olodaterol 5 Mikrogramm (5.646 Patienten)

beobachtet wurden. Es handelt sich um gepoolte Daten aus 8 aktiv- oder Placebo-kontrollierten klinischen Parallelgruppenstudien mit COPD-Patienten und einer Behandlungsdauer zwischen 4 bis 52 Wochen.

Nebenwirkungen, die in allen klinischen Studien mit Spiolto Respimat berichtet wurden, sind nachfolgend entsprechend der jeweiligen Systemorganklasse dargestellt. Enthalten sind auch alle Nebenwirkungen, die zuvor bereits mit einem der Einzelwirkstoffe beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: *Sehr häufig* ($\geq 1/10$); *Häufig* ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); *Gelegentlich* ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); *Selten* ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); *Sehr selten* ($< 1/10.000$); *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Dehydratation	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	gelegentlich
	Insomnie	selten
	Kopfschmerzen	gelegentlich
Augenerkrankungen	verschwommenes Sehen	selten
	Glaukom	nicht bekannt
	erhöhter Augeninnendruck	nicht bekannt
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	selten
	Tachykardie	gelegentlich
	Palpitationen	selten
	supraventrikuläre Tachykardie	selten
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	gelegentlich
	Dysphonie	gelegentlich
	Laryngitis	selten
	Pharyngitis	selten
	Epistaxis	selten
	Bronchospasmus	selten
	Sinusitis	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	gelegentlich
	Obstipation	selten
	oropharyngeale Candidose	selten

	Gingivitis	selten
	Übelkeit (Nausea)	selten
	intestinale Obstruktion paralytischer Ileus	nicht bekannt
	Dysphagie	nicht bekannt
	gastroösophageale Refluxkrankheit	nicht bekannt
	Glossitis	nicht bekannt
	Stomatitis	selten
	Zahnkaries	nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion	selten
	Angioödem	selten
	Urtikaria	selten
	Pruritus	selten
	anaphylaktische Reaktion	nicht bekannt
	Hautausschlag	selten
	Hautinfektion und Hautgeschwür	nicht bekannt
	Hauttrockenheit	nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	selten
	Rückenschmerzen ¹	selten
	Gelenksschwellung	selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt	selten
	Harnwegsinfektion	selten
	Dysurie	selten

¹ Nebenwirkungen, die mit Spiolto Respimat, nicht aber mit den Einzelwirkstoffen berichtet wurden

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Spiolto Respimat verfügt aufgrund seiner Bestandteile Tiotropium und Olodaterol sowohl über anticholinerge als auch β_2 -adrenerge Eigenschaften.

Nebenwirkungsprofil von Anticholinergika

In den 52-wöchigen klinischen Langzeitstudien mit Spiolto Respimat wurde Mundtrockenheit (bei etwa 1,3 % der Patienten unter Behandlung mit Spiolto Respimat und bei 1,7 % der Patienten unter Tiotropium 5 Mikrogramm bzw. 1 % der Patienten unter Olodaterol 5 Mikrogramm) unter den anticholinergen Nebenwirkungen am häufigsten beobachtet. Mundtrockenheit führte bei zwei von 4.968 Patienten (0,04 %), die mit Spiolto Respimat behandelt wurden, zum Abbruch der Behandlung.

Schwerwiegende Nebenwirkungen infolge anticholinergischer Effekte umfassen Glaukom, Obstipation, intestinale Obstruktion einschließlich paralytischem Ileus und Harnverhalten.

Nebenwirkungsprofil von β -adrenergen Substanzen

Olodaterol, einer der Wirkstoffe von Spiolto Respimat, gehört zur Gruppe der lang wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten. Daher ist auf Anzeichen für sonstige, oben nicht aufgeführte Nebenwirkungen von Beta-Adrenozeptor-Agonisten zu achten, wie Arrhythmie, Myokardischämie, Angina pectoris, Hypotonie, Tremor, Nervosität, Muskelkrämpfe, Erschöpfung, Unwohlsein, Hypokaliämie, Hyperglykämie und metabolische Azidose.

d. Andere spezielle Patientengruppen

Mit zunehmendem Alter kann es zu einer Verstärkung der anticholinergen Wirkungen kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Datenlage zur Überdosierung von Spiolto Respimat ist begrenzt. Spiolto Respimat wurde in Dosierungen von bis zu 5 Mikrogramm / 10 Mikrogramm (Tiotropium/Olodaterol) bei COPD-Patienten und von bis zu 10 Mikrogramm / 40 Mikrogramm (Tiotropium/Olodaterol) bei gesunden Probanden untersucht; dabei wurden keine klinisch relevanten Wirkungen beobachtet. Eine Überdosierung könnte zu übersteigerten anticholinergen Wirkungen von Tiotropium und/oder übersteigerten Beta₂-agonistischen Wirkungen von Olodaterol führen.

Symptome

Überdosierung des Anticholinergikums Tiotropium

In hohen Dosen kann Tiotropium zu anticholinergen Zeichen und Symptomen führen.

Nach Anwendung einer Einzeldosis von bis zu 340 Mikrogramm Tiotropiumbromid bei gesunden Probanden sind dennoch keine systemischen anticholinergen negativen Auswirkungen aufgetreten. Zusätzlich wurden nach einer 14-tägigen Behandlung mit Dosen von bis zu 40 Mikrogramm Tiotropium-Lösung zur Inhalation bei gesunden Probanden neben Mund-/Halstrockenheit und Trockenheit der Nasenschleimhaut, abgesehen von einer ausgeprägten Reduzierung des Speichelflusses ab dem 7. Tag, keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet.

Überdosierung des β_2 -Agonisten Olodaterol

Eine Überdosierung von Olodaterol kann zu den für Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten typischen Symptomen in übersteigerter Form führen, z. B. Myokardischämie, Hypertonie oder Hypotonie, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Schwindel, Nervosität, Insomnie, Angstzustände, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Muskelkrämpfe, Übelkeit, Erschöpfung, Unwohlsein, Hypokaliämie, Hyperglykämie und metabolische Azidose.

Behandlung von Überdosierungen

Die Behandlung mit Spiolto Respimat sollte unterbrochen werden. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt, in schweren Fällen eine Hospitalisierung. Wenn die

Anwendung eines kardioselektiven Beta-Blockers erwogen wird, ist größtmögliche Vorsicht geboten, da Beta-Blocker Bronchospasmen auslösen können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika
ATC-Code: R03AL06

Wirkmechanismus

Spiolto Respimat

Spiolto Respimat ist eine Lösung zur Inhalation mit einer Fixdosiskombination, bestehend aus Tiotropium, einem lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten, und Olodaterol, einem lang wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten (LAMA/LABA). Die Wirkstoffe werden über den Spiolto Respimat Inhalator in Form einer feinen Sprühwolke abgegeben.

Die beiden Wirkstoffe sorgen aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkmechanismen für eine additive Bronchodilatation. Angesichts der Tatsache, dass Muskarinrezeptoren verstärkt in den zentralen Atemwegen vorliegen, während β_2 -Adrenozeptoren hingegen stärker in den peripheren Atemwegen exprimiert werden, dürfte die Kombination von Tiotropium und Olodaterol in allen Bereichen der Lungen für eine optimale Bronchodilatation sorgen.

Tiotropium

Tiotropiumbromid ist ein lang wirksamer spezifischer Muskarinrezeptor-Antagonist. Die Substanz weist eine ähnliche Affinität zu den Muskarinrezeptor-Subtypen M₁ bis M₅ auf. In den Atemwegen bindet Tiotropiumbromid kompetitiv und reversibel an die M₃-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur, antagonisiert dort die cholinerge (bronchokonstriktive) Wirkung von Acetylcholin und führt dadurch zur Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur. Diese Wirkung war dosisabhängig und hielt länger als 24 Stunden an. Als N-quartäres Anticholinergikum ist Tiotropiumbromid bei inhalativer Anwendung topisch (broncho-)selektiv und zeigt eine akzeptable therapeutische Breite, bevor es zu systemischen anticholinergen Effekten kommt.

Olodaterol

Olodaterol weist eine hohe Affinität und hohe Selektivität für den humanen Beta₂-Adrenozeptor auf. *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Olodaterol an Beta₂-Adrenozeptoren eine 241-fach stärkere agonistische Wirkung als an Beta₁-Adrenozeptoren und eine 2.299-fach stärkere agonistische Wirkung als an Beta₃-Adrenozeptoren ausübt. Die pharmakologischen Wirkungen dieses Wirkstoffes beruhen auf der Bindung und Aktivierung von Beta₂-Adrenozeptoren nach topischer Verabreichung durch Inhalation.

Die Aktivierung dieser Rezeptoren in den Atemwegen führt zu einer Stimulierung der intrazellulären Adenylatzyklase, eines Enzyms, das die Synthese von zyklischem Adenosin-3',5'-Monophosphat (cAMP) vermittelt. Ein erhöhter cAMP-Spiegel löst über die Relaxation der glatten Muskulatur in den Atemwegen eine Bronchodilatation aus.

Olodaterol verfügt über das präklinische Profil eines lang wirksamen selektiven Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten (LABA) mit schnellem Wirkungseintritt und einer Wirkdauer von mindestens 24 Stunden.

Beta-Adrenozeptoren werden in drei Subtypen eingeteilt, wobei Beta₁-Adrenozeptoren vorwiegend in der Herzmuskulatur, Beta₂-Adrenozeptoren vorwiegend in der glatten Muskulatur der Atemwege und Beta₃-Adrenozeptoren überwiegend im Fettgewebe exprimiert werden. Beta₂-Agonisten führen zur

Bronchodilatation. Der Beta₂-Adrenozeptor ist zwar der vorherrschende adrenerge Rezeptor in der glatten Muskulatur der Atemwege, doch findet er sich auch auf der Oberfläche verschiedener anderer Zellen, z. B. auf Lungenepithel- und Endothelzellen und im Herzen. Die genaue Funktion der kardialen Beta₂-Rezeptoren ist nicht bekannt, doch lässt ihr Vorhandensein darauf schließen, dass selbst hochselektive Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten kardiale Wirkungen ausüben könnten.

Wirkungen auf die Elektrophysiologie des Herzens

Tiotropium

In einer gezielten QT-Studie mit 53 gesunden Probanden zeigte sich bei Anwendung von 18 Mikrogramm und 54 Mikrogramm Inhalationspulver – also der dreifachen therapeutischen Dosis – über 12 Tage keine signifikante Verlängerung des QT-Intervalls im EKG.

Olodaterol

Die Auswirkungen von Olodaterol auf das QT/QTc-Intervall im EKG wurden in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo- und aktiv-(Moxifloxacin-)kontrollierten Studie an 24 gesunden männlichen und weiblichen Probanden untersucht. Olodaterol in Einzeldosen von 10, 20, 30 und 50 Mikrogramm führte im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 20 Minuten bis 2 Stunden nach der Verabreichung zu einer dosisabhängigen Zunahme der mittleren Veränderung des QT-Intervalls gegenüber Baseline: von 1,6 ms (10 Mikrogramm Olodaterol) bis 6,5 ms (50 Mikrogramm Olodaterol). Nach individueller Korrektur der QT-Zeiten (QTcI) lag die Obergrenze des zweiseitigen 90 %-Konfidenzintervalls auf allen Dosisstufen bei weniger als 10 ms.

Die Effekte von 5 Mikrogramm und 10 Mikrogramm Olodaterol auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus wurden im Rahmen der 48-wöchigen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien anhand einer kontinuierlichen EKG-Aufzeichnung über 24 Stunden (Langzeit-EKG) bei einer Untergruppe von 772 Patienten untersucht. Dabei wurden hinsichtlich der Größenordnung der mittleren Veränderungen von Herzfrequenz oder Extrasystolen keine dosis- oder zeitbedingten Tendenzen oder Muster beobachtet. Veränderungen der Extrasystolen von Baseline zum Ende der Behandlung ergaben keinen Hinweis auf bedeutsame Unterschiede zwischen 5 Mikrogramm bzw. 10 Mikrogramm Olodaterol und Placebo.

Spiolto Respimat

In zwei 52-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Studien mit Spiolto Respimat nahmen 5.162 COPD-Patienten teil. In einer gepoolten Analyse lag der Anteil von Patienten mit einer Veränderung des Baseline-korrigierten QTcF-Intervalls (Frequenzkorrektur nach Fridericia) von > 30 msec 40 Minuten nach der Anwendung am Tag 85, 169 und 365 in einem Bereich von 3,1 %, 4,7 % und 3,6 % für die Gruppe mit Spiolto Respimat, verglichen mit 4,1 %, 4,4 % und 3,6 % für die Gruppe mit Olodaterol 5 Mikrogramm bzw. 3,4 %, 2,3 % und 4,6 % für die Gruppe mit Tiotropium 5 Mikrogramm.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm für Spiolto Respimat umfasste drei randomisierte, doppelblinde Studien:

- (i) zwei replizierte Parallelgruppenstudien über 52 Wochen zum Vergleich von Spiolto Respimat mit Tiotropium 5 Mikrogramm und Olodaterol 5 Mikrogramm (1.029 Patienten erhielten Spiolto Respimat) [Studien 1 und 2]
- (ii) eine Crossover-Studie über 6 Wochen zum Vergleich von Spiolto Respimat mit Tiotropium 5 Mikrogramm und Olodaterol 5 Mikrogramm und Placebo (139 Patienten erhielten Spiolto Respimat) [Studie 3]

In diesen Studien wurden die Vergleichspräparate Tiotropium 5 Mikrogramm, Olodaterol 5 Mikrogramm und Placebo über den Respimat Inhalator verabreicht.

Patientencharakteristika

Die Mehrzahl der 5.162 Patienten, die für die weltweit durchgeführten 52-wöchigen Studien (Studien 1 und 2) rekrutiert wurden, war männlich (73 %), „weiß“ (71 %) oder asiatischer Herkunft (25 %); das mittlere Lebensalter betrug 64,0 Jahre. Das mittlere FEV₁ nach Bronchodilatation betrug 1,37 l (GOLD II [50 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [11 %]). Das mittlere Ansprechen auf Beta₂-Agonisten lag bei 16,6 % des Ausgangswertes (0,171 l). Im Rahmen der Begleittherapie zulässige pulmonale Medikationen umfassten Steroide zur Inhalation [47 %] und Xanthine [10 %].

Die 6-wöchige Studie (Studie 3) wurde in Europa und Nordamerika durchgeführt. Die Mehrzahl der 219 rekrutierten Patienten war männlich (59 %) und „weiß“ (99 %); das mittlere Lebensalter betrug 61,1 Jahre. Das mittlere FEV₁ nach Bronchodilatation betrug 1,55 l (GOLD II [64 %], GOLD III [34 %], GOLD IV [2 %]). Das mittlere Ansprechen auf Beta₂-Agonisten lag bei 15,9 % des Ausgangswertes (0,193 l). Im Rahmen der Begleittherapie zulässige pulmonale Medikationen umfassten Steroide zur Inhalation [41 %] und Xanthine [4 %].

Auswirkungen auf die Lungenfunktion

In den 52-wöchigen Studien bewirkte Spiolto Respimat (Verabreichung einmal täglich morgens) innerhalb von 5 Minuten nach der ersten Dosis eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zu Tiotropium 5 Mikrogramm (mittlere Zunahme des FEV₁ um 0,137 l für Spiolto Respimat vs. 0,058 l für Tiotropium 5 Mikrogramm [$p < 0,0001$] und 0,125 l für Olodaterol 5 Mikrogramm [$p = 0,16$]).

In beiden Studien wurde für Spiolto Respimat gegenüber Tiotropium 5 Mikrogramm und Olodaterol 5 Mikrogramm eine signifikante Verbesserung der FEV₁-AUC_{0-3h}-Response und FEV₁-Trough-Response nach 24 Wochen (primäre Lungenfunktionsendpunkte) verzeichnet (Tabelle 1).

Tabelle 1 Unterschiede der FEV₁-AUC_{0-3h}- und FEV₁-Trough-Response zwischen Spiolto Respimat und Tiotropium 5 Mikrogramm bzw. Olodaterol 5 Mikrogramm nach 24 Wochen (Studien 1 und 2)

	FEV ₁ -AUC _{0-3h} -Response				FEV ₁ -Trough-Response			
	Studie 1		Studie 2		Studie 1		Studie 2	
	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert
Spiolto Respimat versus	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotropium 5 Mikrogramm	526	0,117 l	500	0,103 l	520	0,071 l	498	0,050 l
Olodaterol 5 Mikrogramm	525	0,123 l	507	0,132 l	519	0,082 l	503	0,088 l

FEV₁-Ausgangswert vor Behandlung: Studie 1 = 1,16 l; Studie 2 = 1,15 l

$p \leq 0,0001$ für alle Vergleiche

n = Anzahl der Patienten

Patienten mit höheren Reversibilitätsgraden zu Behandlungsbeginn zeigten generell eine höhere Bronchodilatator-Response mit Spiolto Respimat im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Reversibilitätsgraden zu Behandlungsbeginn.

Die gegenüber Tiotropium 5 Mikrogramm und Olodaterol 5 Mikrogramm stärkere bronchodilatatorische Wirkung von Spiolto Respimat hielt während der gesamten 52-wöchigen Behandlungsphase an. Spiolto Respimat führte im Vergleich zu Tiotropium 5 Mikrogramm und Olodaterol 5 Mikrogramm außerdem zu einer Verbesserung der morgendlichen und abendlichen maximalen expiratorischen Atemflussrate (PEFR), die anhand der täglichen Aufzeichnungen der Patienten ermittelt wurde.

In der 6-wöchigen Studie induzierte Spiolto Respimat über das gesamte 24-stündige Dosierungsintervall eine signifikant stärkere FEV₁-Response als Tiotropium 5 Mikrogramm, Olodaterol 5 Mikrogramm und Placebo (p < 0,0001) (Tabelle 2).

Tabelle 2 Mittlerer Unterschied des FEV₁ (l) über 3 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden sowie Unterschied des FEV₁-Trough-Wertes (l) unter Spiolto Respimat im Vergleich zu Tiotropium 5 Mikrogramm, Olodaterol 5 Mikrogramm und Placebo nach 6 Wochen (Studie 3)

	n	3-h-Mittelwert	n	12-h-Mittelwert	24-h-Mittelwert ¹	Trough FEV ₁
Spiolto Respimat versus	138		138			
Tiotropium 5 Mikrogramm	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Olodaterol 5 Mikrogramm	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Placebo	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

FEV₁-Ausgangswert vor Behandlung = 1,30 l

¹ primärer Endpunkt

p < 0,0001 für alle Vergleiche

n = Anzahl der Patienten

Dyspnoe

Nach 24 Wochen (Studien 1 und 2) lag der mittlere TDI-Focal-Score unter Spiolto Respimat bei 1,98 Einheiten und war damit signifikant besser als unter Tiotropium 5 Mikrogramm (mittlerer Unterschied 0,36, p = 0,008) und Olodaterol 5 Mikrogramm (mittlerer Unterschied 0,42, p = 0,002).

Die Verbesserung des TDI-Focal-Scores überstieg bei einer größeren Zahl der mit Spiolto Respimat als der mit Tiotropium 5 Mikrogramm oder Olodaterol 5 Mikrogramm behandelten Patienten den geringsten klinisch relevanten Unterschied (MCID) von mindestens 1 Einheit (Tiotropium: 54,9 % vs. 50,6 %, p = 0,0546; Olodaterol: 54,9 % vs. 48,2 %, p = 0,0026).

Anwendung von Notfallmedikation

Patienten, die mit Spiolto Respimat behandelt wurden, wendeten tagsüber und nachts weniger Salbutamol als Notfallmedikation an als Patienten unter Tiotropium 5 Mikrogramm und Olodaterol 5 Mikrogramm (mittlere Anwendung von Notfallmedikation tagsüber unter Spiolto Respimat: 0,76 Mal pro Tag, gegenüber 0,97 Mal pro Tag unter Tiotropium 5 Mikrogramm und 0,87 Mal pro Tag unter Olodaterol 5 Mikrogramm, p < 0,0001; mittlere Anwendung von Notfallmedikation nachts unter Spiolto Respimat: 1,24 Mal pro Tag, verglichen mit 1,69 Mal pro Tag unter Tiotropium 5 Mikrogramm und 1,52 Mal pro Tag unter Olodaterol 5 Mikrogramm, p < 0,0001, Studien 1 und 2).

Allgemeine Bewertung durch den Patienten

Die mit Spiolto Respimat behandelten Patienten nahmen eine deutlichere Besserung ihrer Atemwegserkrankung wahr als die Patienten, die Tiotropium 5 Mikrogramm und Olodaterol 5 Mikrogramm erhielten, wie anhand der PGR-Skala (Patient's Global Rating) ermittelt wurde (Studien 1 und 2).

Exazerbationen

Tiotropium 5 Mikrogramm hat früher bereits eine statistisch signifikante Verminderung des Risikos einer COPD-Exazerbation gegenüber Placebo gezeigt. COPD-Exazerbationen wurden in die zulassungsrelevanten 52-wöchigen Studien (Studien 1 und 2) als zusätzliche Endpunkte aufgenommen. Im kombinierten Datensatz belief sich der Anteil von Patienten, die mindestens eine mittelschwere/schwere COPD-Exazerbation erlitten, auf 27,7 % unter Spiolto Respimat bzw. auf

28,8 % unter Tiotropium 5 Mikrogramm ($p = 0,39$). Diese Studien waren jedoch nicht speziell darauf ausgerichtet, die Wirkung der jeweiligen Behandlung auf COPD-Exazerbationen zu untersuchen.

In einer einjährigen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten klinischen Parallelgruppenstudie (Studie 9) wurde Spiolto Respimat bei COPD-Exazerbationen mit Tiotropium 5 Mikrogramm verglichen. Alle respiratorischen Arzneimittel außer Anticholinergika, lang wirksame Beta-Agonisten und deren Kombinationen waren als Begleittherapie erlaubt, d. h. schnell wirksame Beta-Agonisten, inhalative Kortikosteroide und Xanthine. Primärer Endpunkt war die annualisierte Rate mittelschwerer bis schwerer COPD-Exazerbationen (3.939 Patienten erhielten Spiolto Respimat und 3.941 Patienten erhielten Tiotropium 5 Mikrogramm).

Die Mehrzahl der Patienten war männlich (71,4 %) und kaukasischer Herkunft (79,3 %). Das mittlere Alter der Patienten betrug 66,4 Jahre. Das mittlere post-bronchodilatatorische FEV₁ lag bei 1,187 l (Standardabweichung 0,381) und 29,4 % der Patienten hatten eine anamnestisch bekannte klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankung.

Mittelschwere bis schwere COPD-Exazerbationen waren definiert als „ein Komplex aus Ereignissen/Symptomen (Zunahme oder neues Auftreten) der unteren Atemwege in Zusammenhang mit der zugrunde liegenden COPD mit einer Dauer von mindestens drei Tagen, der eine Verschreibung von Antibiotika und/oder systemischen Steroiden und/oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machte“.

Die Behandlung mit Spiolto Respimat führte im Vergleich zu Tiotropium 5 Mikrogramm zu einer Reduktion der annualisierten Rate mittelschwerer bis schwerer COPD-Exazerbationen um 7 % (Rate Ratio [RR] 0,93, 99%-Konfidenzintervall [KI] 0,85-1,02, $p = 0,0498$). Die Studie erreichte das vorab spezifizierte Signifikanzniveau von $p < 0,01$ nicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Spiolto Respimat führte zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, was sich in einer Reduktion des Gesamtscores im "St. George's Respiratory Questionnaire" (SGRQ) zeigte. Nach 24 Wochen (Studien 1 und 2) verbesserte Spiolto Respimat im Vergleich zu Tiotropium 5 Mikrogramm und Olodaterol 5 Mikrogramm den mittleren SGRQ-Gesamtscore statistisch signifikant (siehe Tabelle 3). Diese Verbesserung zeigte sich in allen Domänen des SGRQ. Die Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores überstieg bei einer größeren Zahl der mit Spiolto Respimat als der mit Tiotropium 5 Mikrogramm oder Olodaterol 5 Mikrogramm behandelten Patienten den geringsten Grenzwert für einen klinisch relevanten Unterschied (MCID) von mindestens 4 Einheiten gegenüber Baseline (Tiotropium: 57,5 % vs. 48,7 %, $p = 0,0001$; Olodaterol: 57,5 % vs. 44,8 %, $p < 0,0001$).

Tabelle 3: Gesamtscore des SGRQ nach 24 Wochen Behandlung (Studien 1 und 2)

		n	Mittelwert unter Behandlung (Veränderung gegenüber Baseline)	Differenz zu Spiolto Respimat Mittelwert (p-Wert)
Gesamtscore	Baseline		43,5	
	Spiolto Respimat	979	36,7 (-6,8)	
	Tiotropium 5 Mikrogramm	954	37,9 (-5,6)	-1,23 ($p = 0,025$)
	Olodaterol 5 Mikrogramm	954	38,4 (-5,1)	-1,69 ($p = 0,002$)

n = Anzahl der Patienten

In zwei zusätzlichen 12-wöchigen, Placebo-kontrollierten klinischen Studien (Studien 7 und 8) wurde der SGRQ-Gesamtscore nach 12 Wochen auch als primärer Endpunkt zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgenommen.

In den 12-wöchigen Studien führte Spiolto Respimat im Vergleich zu Placebo in Woche 12 zu einer Verbesserung im mittleren SGRQ-Gesamtscore (primärer Endpunkt) von -4,9 (95 %-KI: -6,9, -2,9; $p < 0,0001$) bzw. -4,6 (95 %-KI: -6,5, -2,6; $p < 0,0001$). In einer zusammengefassten unterstützenden Analyse der 12-wöchigen Studien zeigte ein größerer Anteil der mit Spiolto Respimat behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung im SGRQ-Gesamtscore (definiert als Abnahme von mindestens 4 Einheiten von Baseline) in Woche 12 (52 % [206/393]) verglichen mit Tiotropium 5 Mikrogramm (41 % [159/384]; Odds Ratio: 1,56 (95 %-KI: 1,17, 2,07), $p = 0,0022$) und mit Placebo (32 % [118/370]; Odds Ratio: 2,35 (95 %-KI: 1,75, 3,16), $p < 0,0001$).

Inspiratorische Kapazität, Atembeschwerden und Belastungsausdauer

Die Wirkung von Spiolto Respimat auf inspiratorische Kapazität, Atembeschwerden und symptomlimitierte Belastungsausdauer wurde im Rahmen dreier randomisierter, doppelblinder Studien an COPD-Patienten beurteilt:

- (i) zwei protokollidentische Crossover-Studien über 6 Wochen zum Vergleich von Spiolto Respimat mit Tiotropium 5 Mikrogramm, Olodaterol 5 Mikrogramm und Placebo während einer Fahrradergometrie unter konstanter Belastung (450 Patienten erhielten Spiolto Respimat) [Studien 4 und 5]
- (ii) eine Parallelgruppenstudie über 12 Wochen zum Vergleich von Spiolto Respimat mit Placebo während einer Fahrradergometrie unter konstanter Belastung (139 Patienten erhielten Spiolto Respimat) und einer Laufbandergometrie mit konstanter Geschwindigkeit (Untergruppe von Patienten) [Studie 6]

Spiolto Respimat verbesserte nach 6 Wochen signifikant die in Körperruhe zwei Stunden nach Anwendung gemessene inspiratorische Kapazität im Vergleich mit Tiotropium 5 Mikrogramm (0,114 l, $p < 0,0001$; Studie 4, 0,088 l, $p = 0,0005$; Studie 5), Olodaterol 5 Mikrogramm (0,119 l, $p < 0,0001$; Studie 4, 0,080 l, $p = 0,0015$; Studie 5) und Placebo (0,244 l, $p < 0,0001$; Studie 4, 0,265 l, $p < 0,0001$; Studie 5).

In den Studien 4 und 5 verbesserte Spiolto Respimat nach 6 Wochen signifikant die Belastungsdauer während einer Fahrradergometrie unter konstanter Belastung gegenüber Placebo (Studie 4: geometrischer Mittelwert der Belastungsdauer von 454 Sekunden unter Spiolto Respimat im Vergleich zu 375 Sekunden unter Placebo, Verbesserung um 20,9 %, $p < 0,0001$; Studie 5: geometrischer Mittelwert der Belastungsdauer von 466 Sekunden unter Spiolto Respimat im Vergleich zu 411 Sekunden unter Placebo, Verbesserung um 13,4 %, $p < 0,0001$).

In Studie 6 verbesserte Spiolto Respimat nach 12 Wochen signifikant die Belastungsdauer während einer Fahrradergometrie unter konstanter Belastung gegenüber Placebo (geometrische Belastungsdauer von 528 Sekunden unter Spiolto Respimat gegenüber 464 Sekunden unter Placebo, Verbesserung um 13,8 %, $p = 0,021$).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Spiolto Respimat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Rahmen einer Entscheidung über die Freistellung für Arzneimittelklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a. Allgemeine Einführung

Nach Inhalation von Tiotropium und Olodaterol in Kombination fielen die pharmakokinetischen Parameter der beiden Wirkstoffe ähnlich aus wie nach Anwendung der Einzelwirkstoffe.

Tiotropium und Olodaterol zeigen im therapeutischen Bereich eine lineare Pharmakokinetik. Bei wiederholter einmal täglicher Inhalation wurde nach 7 Tagen der Steady-State der Tiotropium-Plasmakonzentration bzw. nach 8 Tagen der Steady-State der Olodaterol-Plasmakonzentration erreicht. Die Akkumulation nahm im Vergleich zu einer Einzeldosis bis auf das 1,8-Fache zu.

b. Allgemeine Merkmale der Wirkstoffe nach Anwendung des Arzneimittels

Resorption

Tiotropium: Daten zur urinären Ausscheidung bei jungen gesunden Probanden deuten darauf hin, dass etwa 33 % der über den RESPIMAT Inhalator inhalierten Dosis den systemischen Kreislauf erreichen. Die absolute Bioverfügbarkeit lag nach Gabe einer oral verabreichten Lösung bei 2–3 %. Die maximale Tiotropium-Plasmakonzentration wird innerhalb von 5 bis 7 Minuten nach Inhalation über den RESPIMAT erreicht.

Olodaterol: Bei gesunden Probanden wurde die absolute Bioverfügbarkeit von Olodaterol nach Inhalation auf etwa 30 % geschätzt, wohingegen die absolute Bioverfügbarkeit bei Verabreichung als Lösung zum Einnehmen weniger als 1 % betrug. Die maximale Olodaterol-Plasmakonzentration wird normalerweise innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach der Inhalation des Arzneimittels über den RESPIMAT erreicht.

Verteilung

Tiotropium weist eine Plasmaproteinbindung von 72 % und ein Verteilungsvolumen von 32 l/kg auf. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Tiotropium die Bluthirnschranke nicht in nennenswertem Maß durchdringt.

Olodaterol zeigt eine Plasmaproteinbindung von ungefähr 60 % und ein Verteilungsvolumen von 1.110 l. Olodaterol ist ein Substrat für die Transportproteine PGP, OAT1, OAT3 und OCT1. Für die folgenden Transportproteine ist Olodaterol kein Substrat: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 und OCT3.

Biotransformation

Tiotropium: Das Ausmaß der Metabolisierung ist gering. Dies zeigt sich daran, dass 74 % einer intravenösen Dosis unverändert über den Urin ausgeschieden werden. Der Ester Tiotropium wird nicht-enzymatisch zu einer Alkohol- (N-Methylscopin) und Säureverbindung (Dithienylglycolsäure) aufgespalten, die beide nicht an Muskarinrezeptoren binden. *In-vitro*-Studien an humanen Lebermikrosomen und humanen Hepatozyten deuten darauf hin, dass ein weiterer Teil des Arzneimittels (< 20 % der Dosis nach intravenöser Anwendung) durch Cytochrom-P450-(CYP)-2D6- und -3A4-abhängige Oxidation und anschließende Glutathion-Konjugation zu einer Reihe von Phase-II-Metaboliten metabolisiert wird.

Olodaterol wird im Wesentlichen durch direkte Glucuronisierung sowie durch O-Demethylierung an der Methoxygruppe und nachfolgende Konjugation metabolisiert. Von den sechs bekannten Metaboliten bindet nur das unkonjugierte Demethylierungsprodukt an Beta₂-Rezeptoren. Dieser Metabolit ist jedoch nach fortgesetzter Inhalation der empfohlenen therapeutischen Dosis oder in bis zu 4-fach höherer Dosierung im Plasma nicht nachweisbar. An der O-Demethylierung von Olodaterol sind die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C9 und CYP2C8 beteiligt, während CYP3A4 unbedeutend ist. An der Bildung von Olodaterol-Glucuroniden sind nachweislich die Isoformen UGT2B7, UGT1A1, UGT1A7 und UGT1A9 der Uridindiphosphat-Glycosyltransferase beteiligt.

Elimination

Tiotropium: Die Gesamt-Clearance bei gesunden Probanden liegt bei 880 ml/min. Intravenös verabreichtes Tiotropium wird überwiegend unverändert über den Urin ausgeschieden (74 %). Nach Inhalation durch COPD-Patienten bis zum Steady-State liegt die urinäre Ausscheidung bei 18,6 % der

Dosis, wobei die restliche Dosis überwiegend als nicht-resorbierte Substanz im Darm vorliegt und über die Fäzes ausgeschieden wird. Die renale Clearance von Tiotropium übersteigt die glomeruläre Filtrationsrate, was auf eine aktive Ausscheidung in den Urin hinweist. Die effektive Halbwertszeit von Tiotropium nach Inhalation durch COPD-Patienten bewegt sich im Bereich von 27 bis 45 Stunden.

Olodaterol: Die Gesamt-Clearance von Olodaterol bei gesunden Probanden liegt bei 872 ml/min und die renale Clearance bei 173 ml/min. Nach intravenöser Gabe von ¹⁴C-markiertem Olodaterol wurden 38 % der radioaktiven Dosis im Urin und 53 % in den Fäzes nachgewiesen. Der im Urin nachgewiesene Anteil an unverändertem Olodaterol lag nach intravenöser Gabe bei 19 %. Nach oraler Anwendung wurden nur 9 % der Radioaktivität (0,7 % unverändertes Olodaterol) im Urin nachgewiesen, der Hauptanteil (84 %) hingegen in den Fäzes gefunden. Über 90 % der Dosis wurde innerhalb von 6 Tagen nach intravenöser bzw. 5 Tagen nach oraler Verabreichung ausgeschieden. Nach Inhalation belief sich die Ausscheidung von unverändertem Olodaterol im Urin innerhalb des Dosierungsintervalls bei gesunden Probanden im Steady-State auf 5-7 % der Dosis. Nach Inhalation sinkt die Olodaterol-Plasmakonzentration in einem mehrphasigen Verlauf, die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 45 Stunden.

c. Patientencharakteristika

Tiotropium: Wie bei allen vorwiegend renal ausgeschiedenen Arzneimitteln zu erwarten, war fortgeschrittenes Alter mit einer Abnahme der renalen Clearance von Tiotropium von 347 ml/min bei COPD-Patienten < 65 Jahren auf 275 ml/min bei COPD-Patienten ≥ 65 Jahren verbunden. Dies führte nicht zu einem entsprechenden Anstieg der AUC_{0-6,ss}- oder C_{max,ss}-Werte.

Olodaterol: Unter Verwendung von Daten aus zwei kontrollierten klinischen Studien, an denen 405 Patienten mit COPD und 296 Patienten mit Asthma teilgenommen hatten, wurde eine pharmakokinetische Metaanalyse durchgeführt. Die Analyse zeigte, dass ausgehend von den Effekten von Lebensalter, Geschlecht und Körpergewicht auf die systemische Exposition keine Dosisanpassung notwendig ist.

Ethnische Herkunft

Olodaterol: Der Vergleich pharmakokinetischer Daten innerhalb und zwischen Studien mit Olodaterol ergab eine Tendenz zu einer höheren systemischen Exposition für Japaner und andere Patienten asiatischer Herkunft im Vergleich zu Patienten kaukasischer Herkunft.

In klinischen Studien mit Olodaterol mit einer Dauer von bis zu einem Jahr, an denen Patienten mit asiatischer und kaukasischer Herkunft teilnahmen, die Olodaterol Respimat in Dosen bis zum 2-Fachen der empfohlenen therapeutischen Dosis erhielten, ergaben sich keine Bedenken bezüglich der Sicherheit.

Niereninsuffizienz

Tiotropium: Die einmal tägliche Inhalation von Tiotropium bis zum Steady-State führte bei COPD-Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CL_{CR} 50-80 ml/min) zu leicht erhöhten AUC_{0-6,ss}-Werten (1,8 bis 30 % höher) und ähnlichen C_{max,ss}-Werten, im Vergleich zu COPD-Patienten mit normaler Nierenfunktion (CL_{CR} > 80 ml/min). Bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{CR} ≤ 50 ml/min) verdoppelte sich die Gesamtexposition nach intravenöser Gabe von Tiotropium (AUC_{0-4h} um 82 % höher und C_{max} um 52 % höher), im Vergleich zu COPD-Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dieser Befund bestätigte sich nach Inhalation des Trockenpulvers.

Olodaterol: Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung gab es keine klinisch relevante Erhöhung der systemischen Exposition.

Leberinsuffizienz

Tiotropium: Es ist kein relevanter Einfluss von Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik zu erwarten. Tiotropium wird überwiegend renal ausgeschieden (74 % bei jungen gesunden Probanden)

und durch einfache nicht-enzymatische Esterspaltung zu pharmakologisch inaktiven Produkten abgebaut.

Olodaterol: Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung zeigten weder bei der Olodaterol-Elimination noch bei der Proteinbindung Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde keine Studie durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tiotropium + Olodaterol

Präklinische Effekte der Kombination Tiotropium/Olodaterol wurden nur nach Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Tiotropium

Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung zeigten sich nur unter maternaltoxischen Dosisstufen. Tiotropiumbromid erwies sich bei Ratten und Kaninchen nicht als teratogen. Respiratorische (Reizungen) und urogenitale (Prostatitis) Veränderungen sowie Reproduktionstoxizität wurden nach lokalen oder systemischen Expositionen beobachtet, die mehr als das 5-Fache der therapeutischen Exposition betrugten.

Olodaterol

Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz von Leiomyomen im Mesovarium beobachtet, bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Leiomyomen am Uterus und von Leiomyosarkomen. Dies gilt als Klasseneffekt bei Nagetieren nach einer Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von Beta₂-Agonisten. Bisher sind Beta₂-Agonisten nicht mit Krebserkrankungen beim Menschen in Zusammenhang gebracht worden.

Bei Ratten traten nach der Inhalation von Dosen bis zu 1.054 Mikrogramm/kg/Tag keine teratogenen Effekte auf. Diese Dosis entspricht mehr als dem 2.600-Fachen der Humanexposition (AUC_(0-24h)) bei einer Dosis von 5 Mikrogramm. Bei trächtigen NZW-Kaninchen zeigte sich nach inhalativer Verabreichung einer Olodaterol-Dosis von 2.489 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 7.130-Fache der Humanexposition bei einer Dosis von 5 Mikrogramm, bezogen auf die AUC_(0-24h)) eine fetale Toxizität, wie sie typischerweise nach Beta-Adrenozeptor-Stimulation auftritt, u. a. ungleichmäßige Verknöcherung, verkürzte/verkrümmte Knochen, teilgeöffnete Augen, Gaumenspalte, kardiovaskuläre Abnormitäten. Nach einer Inhalationsdosis von 974 Mikrogramm/kg/Tag traten keine signifikanten Effekte auf. Diese Dosis entspricht etwa dem 1.353-Fachen einer Dosis von 5 Mikrogramm, bezogen auf die AUC_(0-24h).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumedetat
gereinigtes Wasser
1 M Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit der Patrone nach Einsetzen in den Respimat Inhalator: 3 Monate

Verwendbarkeit des Respimat Inhalators nach Einsetzen der ersten Patrone: 1 Jahr

Empfohlene Anwendung: maximal 6 Patronen pro Respimat Inhalator

Hinweis: In Untersuchungen wurde die Funktionsfähigkeit des wiederverwendbaren Respimat Inhalators für 540 Sprühstöße (entsprechend 9 Patronen) gezeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art und Material des Behältnisses in Kontakt mit dem Arzneimittel:

Die Lösung ist abgefüllt in einer Polyethylen/Polypropylen-Patrone mit einer Schutzkappe aus Polypropylen mit integriertem Silikondichtungsring. Die Patrone befindet sich in einem Aluminiumzylinder.

Jede Patrone enthält 4 ml Lösung zur Inhalation.

Packungsgrößen und beigefügtes Medizinprodukt:

Einzelpackung: 1 wiederverwendbarer Respimat Inhalator und 1 Patrone mit 60 Sprühstößen (30 therapeutische Dosen)

Dreifachpackung: 1 wiederverwendbarer Respimat Inhalator und 3 Patronen mit 60 Sprühstößen (30 therapeutische Dosen) pro Patrone

Nachfüllpackung: 1 Patrone mit 60 Sprühstößen (30 therapeutische Dosen)

Nachfüllpackung: 3 Patronen mit 60 Sprühstößen (30 therapeutische Dosen) pro Patrone

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 136299

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Juni 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Mai 2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig