



SPIOLTO®

**(brometo de tiotrópio monoidratado +
cloridrato de olodaterol)**

**Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica
Ltda.**

Solução para inalação

2,5 mcg + 2,5 mcg por acionamento

Spiolto®
brometo de tiotrópio monoidratado
cloridrato de olodaterol

APRESENTAÇÃO

Solução para inalação de 2,5 mcg + 2,5 mcg por acionamento: frasco de 4 mL contendo 60 acionamentos, equivalentes a um mês de tratamento, acompanhado do inalador RESPIMAT.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL
USO ADULTO**COMPOSIÇÃO**

Cada acionamento libera 2,5 mcg de tiotrópio e 2,5 mcg de olodaterol, correspondentes a 3,1 mcg de brometo de tiotrópio monoidratado e 2,7 mcg de cloridrato de olodaterol, respectivamente.

Um acionamento libera uma dose para o paciente após apertar uma vez o botão do inalador RESPIMAT (dose diária = 2 acionamentos consecutivos).

Excipientes: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico, água purificada e ácido clorídrico.

1. INDICAÇÕES

SPIOLTO é indicado para o tratamento de manutenção de longa duração de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) moderada, grave e muito grave (incluindo bronquite crônica e enfisema pulmonar), para reduzir a obstrução do fluxo de ar, melhorar a qualidade de vida, reduzir a dispneia associada e melhorar a tolerância ao exercício.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de desenvolvimento clínico de Fase III para SPIOLTO incluiu três estudos randomizados, duplo-cegos:

- (i) dois estudos replicados, de 52 semanas, de grupos paralelos, comparando SPIOLTO com o tiotrópio 5 mcg e o olodaterol 5 mcg (1029 pacientes receberam o SPIOLTO) (Estudos 1 e 2).
- (ii) um estudo de 6 semanas, cruzado, comparando o SPIOLTO com o tiotrópio 5 mcg e o olodaterol 5 mcg e placebo (139 pacientes receberam SPIOLTO) (Estudo 3).

Nestes estudos, os produtos de comparação: tiotrópio 5 mcg, olodaterol 5 mcg e placebo, foram administrados por meio do inalador RESPIMAT.

Todos os estudos incluíram medições da função pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo VEF₁). Nos estudos de 52 semanas, a função pulmonar foi mensurada em até 3 horas após a dose (12 horas após a dose em um subconjunto de pacientes) e em 23-24 horas após a dose; os desfechos primários de eficácia da função pulmonar foram: alteração a partir do valor basal pré-tratamento (resposta) na ASC_{0-3h} do VEF₁ e VEF₁ mínimo após 24 semanas. No estudo de 6 semanas, a função pulmonar foi mensurada em até 12 horas após a dose e em 22-24 horas após a dose; o desfecho primário de eficácia foi a resposta da ASC_{0-24h} do VEF₁ após 6 semanas. Os estudos de 52 semanas também incluíram o Questionário Respiratório de St. George (SGRQ), tanto como um desfecho primário, quanto uma medida da qualidade de vida relacionada à saúde e o Índice de Transição de Dispneia (ITD) de Mahler, tanto como um importante desfecho secundário quanto uma medida de dispneia.

Os pacientes incluídos no programa de Fase III tinham 40 anos de idade ou mais, com um diagnóstico clínico de DPOC, tinham um histórico de tabagismo de mais de 10 maços-ano e apresentavam comprometimento pulmonar de moderado a muito grave (VEF₁ pós-broncodilatador inferior a 80% do valor normal previsto (Estágio 2-4 do GOLD); razão entre VEF₁ pós-broncodilatador e CVF inferior a 70%).

Características dos pacientes

A maioria dos 5162 pacientes recrutados nos estudos globais de 52 semanas (Estudos 1 e 2), era do sexo masculino (73%), brancos (71%) ou asiáticos (25%), com idade média de 64,0 anos. O VEF₁ médio pós-broncodilatador foi de 1,37 L (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%] e GOLD 4 [11%]). A resposta média do agonista β_2 foi de 16,6% do valor basal (0,171 L). Os medicamentos pulmonares permitidos como terapia concomitante incluíram corticoides inalatórios [47%] e xantinas [10%].

O estudo de 6 semanas (Estudo 3) foi realizado na Europa e América do Norte. A maioria dos 219 pacientes recrutados era do sexo masculino (59%) e branco (99%), com uma idade média de 61,1 anos. O VEF₁ médio pós-broncodilatador foi de 1,55 L (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). A resposta média do agonista β_2 foi de 15,9% do valor basal (0,193 L). Os medicamentos pulmonares permitidos como terapia concomitante incluíram corticoides inalatórios [41%] e xantinas [4%].

Função pulmonar

Nos estudos de 52 semanas, SPIOLTO administrado uma vez ao dia pela manhã, proporcionou clara melhora na função pulmonar dentro de 5 minutos após a primeira dose em comparação com o tiotrópio 5 mcg (aumento médio no VEF₁ de 0,137 L para o SPIOLTO vs. 0,058 L para o tiotrópio 5 mcg [p<0,0001] e 0,125 L para o olodaterol 5 mcg [p=0,16]). Em ambos os estudos, melhorias significativas foram observadas na resposta da ASC_{0-3h} do VEF₁ e na resposta do VEF₁ mínimo após 24 semanas (desfechos primários da função pulmonar) para SPIOLTO em comparação com o tiotrópio 5 mcg e o olodaterol 5 mcg (Tabela 1).

Tabela 1. Diferença nas respostas da ASC_{0-3h} do VEF₁ e do VEF₁ mínimo para SPIOLTO em comparação com tiotrópio 5 mcg, olodaterol 5 mcg após 24 semanas (Estudos 1 e 2)

	Resposta da ASC _{0-3h} do VEF ₁				Resposta do VEF ₁ mínimo			
	Estudo 1		Estudo 2		Estudo 1		Estudo 2	
	n	Média	n	Média	n	Média	n	Média
SPIOLTO versus	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotrópio 5 mcg	526	0,117 L	500	0,103 L	520	0,071 L	498	0,050 L
Olodaterol 5 mcg	525	0,123 L	507	0,132 L	519	0,082 L	503	0,088 L

VEF₁ basal pré-tratamento: Estudo 1 = 1,16 L; Estudo 2 = 1,15 L
p≤0,0001 para todas as comparações

O aumento dos efeitos broncodilatadores do SPIOLTO em comparação com o tiotrópio 5 mcg e o olodaterol 5 mcg foram mantidos durante todo o período de tratamento de 52 semanas. O SPIOLTO também melhorou a TPFE (taxa de pico do fluxo expiratório) matinal e noturna em comparação ao tiotrópio 5 mcg e o olodaterol 5 mcg conforme mensurado pelos registros diários do paciente.

No subconjunto de pacientes que completaram as medições estendidas da função pulmonar em até 12 horas após a dose, SPIOLTO mostrou uma resposta do VEF₁ significativamente maior em comparação ao tiotrópio 5 mcg e o olodaterol 5 mcg ao longo do intervalo de administração de 24 horas (Figura 1, Tabela 2).

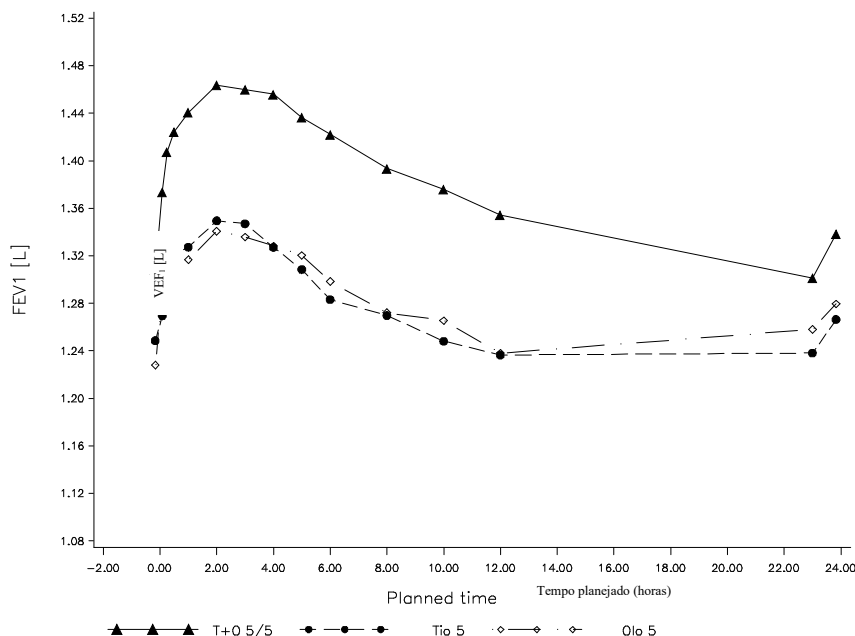


Figura 1. Perfil do VEF₁ para SPIOLTO, tiotrópio 5 mcg e olodaterol 5 mcg ao longo de um intervalo de administração contínuo de 24 horas após 24 semanas (subconjunto do teste de função pulmonar de 12 h dos Estudos 1 e 2; conjunto de dados combinados)

SPIOLTO PROFESSIONAL

Tabela 2. Diferença no VEF₁ para SPIOLTO em comparação ao tiotrópio 5 mcg e olodaterol 5 mcg ao longo de um intervalo de administração contínuo de 24 horas após 24 semanas (subconjunto de dados do teste de função pulmonar de 12 h dos Estudos 1 e 2; conjunto de dados combinados)

	N	Média de 12 h	Média de 24 h
SPIOLTO versus	167		
Tiotrópio 5 mcg	160	0,123	0,106
Olodaterol 5 mcg	194	0,118	0,098

¹ VEF₁ basal pré-tratamento = 1,17 L

p<0,0001 para todas as comparações

No estudo de 6 semanas, SPIOLTO mostrou uma resposta do VEF₁ significativamente maior em comparação ao tiotrópio 5 mcg, ao olodaterol 5 mcg e ao placebo ao longo do intervalo de administração de 24 horas (Figura 2, Tabela 3).

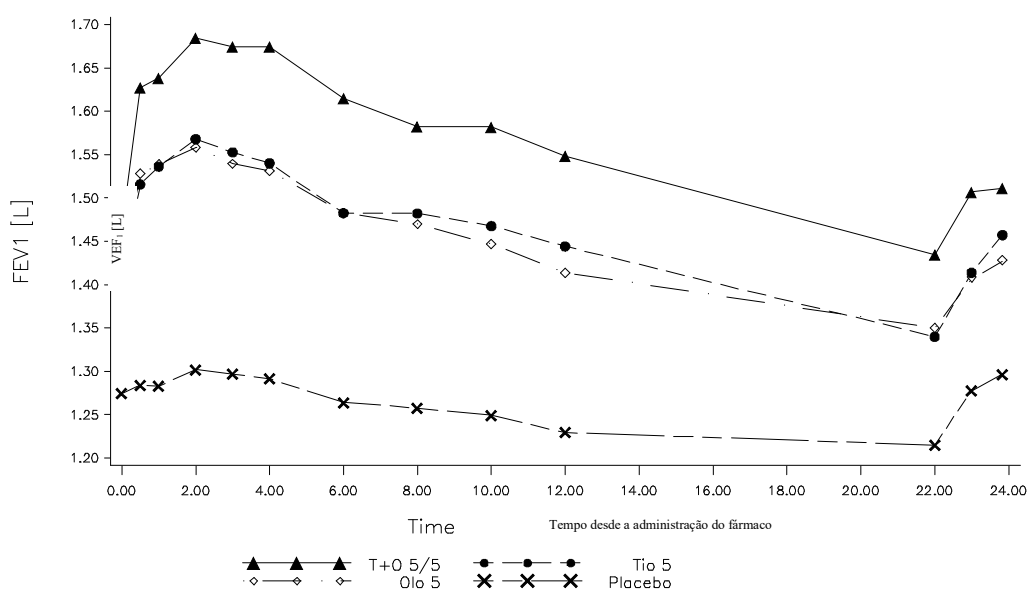


Figura 2. Perfil do VEF₁ para SPIOLTO, tiotrópio 5 mcg, olodaterol 5 mcg e placebo ao longo de um intervalo de administração contínuo de 24 horas após 6 semanas (Estudo 3)

Tabela 3. Diferença no VEF₁ (L) para o SPIOLTO em comparação a tiotrópio 5 mcg, olodaterol 5 mcg e placebo ao longo de um intervalo de administração contínuo de 24 horas após 6 semanas (Estudo 3)

	n	Média de 3 h	n	Média de 12 h	Média de 24 h ¹	Mínimo
SPIOLTO versus	138		138			
Tiotrópio 5 mcg	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Olodaterol 5 mcg	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Placebo	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

VEF₁ basal pré-tratamento = 1,30 L

¹desfecho primário

p<0,0001 para todas as comparações

Dispneia

Após 24 semanas (Estudos 1 e 2), SPIOLTO melhorou significativamente a pontuação média da ITD focal em comparação ao tiotrópio 5 mcg e ao olodaterol 5 mcg (Tabela 5). Mais pacientes tratados com SPIOLTO apresentaram uma melhora clinicamente significativa na pontuação da ITD focal (MDCI, definido como um valor de pelo menos 1 unidade) em relação ao tiotrópio 5 mcg (54,9% vs. 50,6%, p=0,0546) e o olodaterol 5 mcg (54,9% versus 48,2%, p=0,0026).

SPIOLTO PROFISSIONAL

Tabela 4. Pontuação da ITD focal após 24 semanas de tratamento (Estudos 1 e 2)

	n	Média do Tratamento	Diferença para o SPIOLTO Média (valor de p)
SPIOLTO	992	1,98	
Tiotrópio 5 mcg	978	1,63	0,36 (p=0,008)
Olodaterol 5 mcg	984	1,56	0,42 (p=0,002)

Uso da Medicação de Resgate

Os pacientes tratados com SPIOLTO utilizaram menos o salbutamol de resgate durante o dia e noite em comparação aos pacientes tratados com tiotrópio 5 mcg e olodaterol 5 mcg (Estudos 1 e 2).

Avaliação Global dos Pacientes

Os pacientes tratados com SPIOLTO perceberam uma melhora maior em suas condições respiratórias em comparação com o tiotrópio 5 mcg e olodaterol 5 mcg, conforme mensurado pela escala de Avaliação Global do Paciente (AGP), nos Estudos 1 e 2.

Exacerbações

O tiotrópio 5 mcg já havia demonstrado uma redução estatisticamente significativa no risco de uma exacerbação da DPOC em comparação ao placebo. As exacerbações da DPOC foram incluídas como um desfecho adicional nos estudos principais de 52 semanas (Estudos 1 e 2). No conjunto de dados combinados, a proporção de pacientes que sofreram uma exacerbação moderada/grave da DPOC foi de 27,7% para SPIOLTO e de 28,8% para o tiotrópio 5 mcg. Estes estudos não foram desenhados especificamente para avaliar o efeito de SPIOLTO no tratamento de exacerbações da DPOC.

Em um estudo clínico com duração de 1 ano, grupo paralelo com controle ativo, duplo cego, randomizado (Estudo 9), SPIOLTO foi comparado com tiotrópio 5 mcg nas exacerbações da DPOC. Todos os medicamentos respiratórios, exceto anticolinérgicos, beta-agonistas de longa duração e suas combinações foram permitidos como tratamento concomitante, ou seja, beta-agonistas de ação rápida, corticosteroides e xantinas inalatórias. O desfecho primário foi a taxa anualizada de exacerbações moderadas a graves da DPOC (3939 pacientes receberam SPIOLTO e 3941 pacientes receberam tiotrópio 5 mcg).

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (71,4%) e caucasiano (79,3%). A média de idade foi de 66,4 anos, o VEF1 médio pós-broncodilatador foi de 1,187L (DP 0,381) e 29,4% dos pacientes tinham história de doença cardiovascular clinicamente importante. O tratamento com SPIOLTO não demonstrou superioridade em relação ao tratamento com tiotrópio 5 mcg no desfecho primário (taxa anualizada de exacerbações moderadas a graves da DPOC), com taxa de 0,93 (99% IC, 0,85-1,02, p=0,0498). O estudo não alcançou o nível de significância predefinido de 0,01.

As exacerbações moderadas a graves da DPOC foram definidas como “um complexo de eventos/sintomas respiratórios inferiores (aumentados ou de início recente) relacionados à DPOC subjacente, com duração de três dias ou mais, requerendo prescrição de antibióticos e/ou esteroides sistêmicos e/ou internação”. Um complexo de eventos/sintomas respiratórios inferiores foi definido como pelo menos 2 dos seguintes sintomas: falta de ar, produção de escarro (volume), mudança na cor do escarro, tosse, chiado no peito e aperto no peito.

O tratamento com SPIOLTO resultou em uma redução adicional de 7% na taxa anualizada de exacerbação de DPOC moderada a grave em comparação com tiotrópio 5 mcg (razão de taxa (RR) 0,93, IC 99%, 0,85-1,02, p=0,0498). O estudo não atingiu o nível de significância predefinido de 1%.

Qualidade de Vida relacionada à saúde

Após 24 semanas (estudos 1 e 2) SPIOLTO melhorou significativamente a pontuação total média do SGRQ em comparação ao tiotrópio 5 mcg e ao olodaterol 5 mcg (Tabela 6); melhorias foram vistas em todos os domínios do SGRQ. Mais pacientes tratados com SPIOLTO apresentaram uma melhora clinicamente significativa na pontuação total do SGRQ (MDCI, definida como uma diminuição de pelo menos 4 unidades do valor basal) em comparação ao tiotrópio 5 mcg (57,5% vs. 48,7%, p=0,0001) e ao olodaterol 5 mcg (57,5% vs. 44,8%, p<0,0001).

SPIOLTO PROFISSIONAL

Tabela 5. Pontuação total e de domínio do SGRQ após 24 semanas de tratamento (estudos 1 e 2)

		n	Média do tratamento (alteração a partir do valor basal)	Diferença do SPIOLTO
				Média (valor de p)
Pontuação total	Valor basal		43,5	
	SPIOLTO	979	36,7 (-6,8)	
	Tiotrópio 5 mcg	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)
	Olodaterol 5 mcg	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0,002)
Sintomas	Valor basal		51,9	
	SPIOLTO	982	42,6	
	Tiotrópio 5 mcg	957	45,5	-2,94 (p=0,0008)
	Olodaterol 5 mcg	958	45,0	-2,48 (p=0,0046)
Atividades	Valor basal		58,0	
	SPIOLTO	981	51,9	
	Tiotrópio 5 mcg	959	53,2	-1,34 (p=0,052)
	Olodaterol 5 mcg	958	54,0	-2,11 (p=0,002)
Impacto	Valor basal		32,6	
	SPIOLTO	983	26,1	
	Tiotrópio 5 mcg	960	26,8	-0,67 (p=0,283)
	Olodaterol 5 mcg	959	27,2	-1,11 (p=0,075)

Em dois estudos clínicos adicionais controlados com placebo, com duração de 12 semanas (estudos 7 e 8), a pontuação total do SGRQ em 12 semanas também foi incluída como desfecho primário como medida de qualidade de vida relacionada à saúde.

Nos estudos de 12 semanas, SPIOLTO demonstrou uma melhora em comparação ao placebo na semana 12 na pontuação total média do SGRQ (desfecho primário) de -4,9 (IC 95%: -6,9, -2,9; p<0,0001) e -4,6 (IC 95%: -6,5, -2,6; p<0,0001). Em uma análise conjunta dos estudos de 12 semanas, a proporção de pacientes com uma diminuição clinicamente significativa na pontuação total do SGRQ (definida como uma diminuição de pelo menos 4 unidades em relação aos valores basais) na semana 12 foi maior para SPIOLTO (52%) comparado com tiotrópio 5 mcg (41%; razão de chances (*odds ratio*): 1,56 (IC 95%: 1,17; 2,07), p=0,0022) e placebo (32%; razão de chances: 2,35 (IC 95%: 1,75, 3,16), p<0,0001).

No estudo 9, o tratamento com SPIOLTO proporcionou melhora na pontuação do Teste de Avaliação da DPOC (CAT, um questionário de medida da qualidade de vida relacionada à saúde) *versus* tiotrópio 5 mcg em todas as visitas de estudo (diferença média ajustada *versus* tiotrópio, de -0,7 (95% IC (-1,0, -0,5)) no dia 90 para -0,4 (95% IC (-0,7, -0,1)) no dia 360, todos p<0,01. Em uma análise de resposta, a proporção de pacientes que experimentaram uma melhora clinicamente significativa no CAT (definida como uma redução de 2 pontos ou mais) foi maior com SPIOLTO *versus* tiotrópio 5 mcg (44,51% vs. 40,77% respectivamente, razão de chances 1,17, 95% IC 1,06-1,28 p<0,001).

Capacidade inspiratória, desconforto respiratório e exercícios de resistência

O efeito do SPIOLTO, na capacidade inspiratória, desconforto respiratório e exercício de resistência limitado pelos sintomas foi investigado em três estudos randomizados, duplo-cegos, em pacientes com DPOC:

- (i) Dois estudos replicados, de 6 semanas, cruzados comparando SPIOLTO com o tiotrópio 5 mcg, olodaterol 5 mcg e placebo durante ciclismo em ritmo de trabalho constante (450 pacientes receberam SPIOLTO) (Estudos 4 e 5).
- (ii) Um estudo de 12 semanas de grupos paralelos comparando SPIOLTO com placebo durante o ciclismo em ritmo de trabalho constante (139 pacientes receberam SPIOLTO) e caminhada em velocidade constante (subconjunto de pacientes) (Estudo 6).

O SPIOLTO melhorou significativamente a capacidade inspiratória em comparação ao tiotrópio 5 mcg, olodaterol 5 mcg e placebo após 6 semanas (Estudos 4 e 5; Tabela 6), e em comparação ao placebo após 12 semanas (0,234 L, p <0,0001; Estudo 6).

SPIOLTO PROFISSIONAL

Tabela 6. Diferença na capacidade inspiratória em repouso (IC) (L) para o SPIOLTO em comparação com o tiotrópio 5 mcg, olodaterol 5 mcg e placebo após 6 semanas (Estudos 4 e 5)

	n	Estudo 4 ¹	n	Estudo 5 ²
SPIOLTO versus	219		218	
Tiotrópio 5 mcg	213	0,114 (p<0,0001)	208	0,088 (p=0,0005)
Olodaterol 5 mcg	214	0,119 (p<0,0001)	208	0,080 (p=0,0015)
Placebo	211	0,244 (p<0,0001)	202	0,265 (p<0,0001)

¹valor basal pré-tratamento: 2,53 L

²valor basal pré-tratamento: 2,59 L

Nos estudos 4 e 5, SPIOLTO melhorou o tempo de resistência durante o ciclismo em ritmo de trabalho constante em 20,9% e 13,4% em comparação ao placebo (Tabela 7). No Estudo 6, SPIOLTO melhorou o tempo de resistência durante o ciclismo em ritmo de trabalho constante em 12,6% após a primeira dose (em um subconjunto de pacientes), 22,9% após 6 semanas e 13,8% após 12 semanas, em comparação ao placebo e aumentou o tempo de resistência durante uma caminhada em velocidade constante (em um subconjunto de pacientes) em 20,6% após 6 semanas, e em 20,9% após 12 semanas, em comparação ao placebo (Tabela 8).

Tabela 7. Tempo(s) de resistência média geométrica durante a ergometria do ciclo em ritmo de trabalho constante para o SPIOLTO em comparação com o placebo após 6 semanas (Estudos 4 e 5)

	n	Estudo 4 ¹	n	Estudo 5 ²
SPIOLTO	212	454,1	216	465,7
Placebo	209	375,5	205	410,8
Razão		1,209 (p<0,0001)		1,134 (p<0,0001)

¹valor basal pré-tratamento: 460,0 s

²valor basal pré-tratamento: 434,3 s

Tabela 8. Tempo(s) de resistência média geométrica durante o ciclo em ritmo de trabalho constante e caminhada em velocidade constante para SPIOLTO em comparação com o placebo após a primeira dose e após 6 e 12 semanas (semana 6)

	Ciclismo			Caminhada				
	n	Primeira dose ¹	n	6 semanas ²	12 semanas ^{2,3}	n	6 semanas ⁴	12 semanas ^{4,5}
SPIOLTO	80	538,8	135	525,6	527,5	59	376,2	376,4
Placebo	77	478,6	121	427,7	463,6	50	312,0	311,4
Razão		1,126 (p=0,025)		1,229 (p=0,0002)	1,138 (p=0,021)		1,206 (p=0,058)	1,209 (p=0,055)

¹valor basal pré-tratamento: 461,5 s

²valor basal pré-tratamento: 443,0 s; ³desfecho primário

⁴valor basal pré-tratamento: 311,2 s; ⁵principal desfecho secundário

Nos estudos 4 e 5, o SPIOLTO diminuiu o declive do desconforto respiratório durante o ciclismo em ritmo de trabalho constante em comparação ao placebo (p<0,0005; Tabela 9).

Tabela 9. Declive do desconforto respiratório (unidades Borg/s) durante a ergometria do ciclo em ritmo de trabalho constante para SPIOLTO em comparação com o placebo após 6 semanas (Estudos 4 e 5)

	n	Estudo 4*	n	Estudo 5 [†]
SPIOLTO	212	0,016	216	0,015
Placebo	209	0,018	205	0,018
Diferença		-0,003 (p=0,0004)		-0,003 (p<0,0001)

*valor basal pré-tratamento: 0,015 unidades Borg/s

[†]valor basal pré-tratamento: 0,016 unidades Borg/s

Referências bibliográficas:

1. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 2015;45(4):969-79.
2. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:53-9.
3. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109: 1312–19.
4. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 337–44.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Farmacodinâmica****Mecanismo de ação**

O tiotrópio (um antagonista muscarínico de longa ação) e o olodaterol (um beta₂-adrenérgico de longa ação) são administrados conjuntamente via inalador RESPIMAT de névoa suave. Estes dois fármacos proporcionam broncodilatação aditiva, devido aos seus diferentes mecanismos de ação sobre receptores-alvo nos pulmões.

tiotrópio: o brometo de tiotrópio é um antagonista do receptor muscarínico de longa de ação (LAMA), muitas vezes chamado na medicina clínica como um anticolinérgico. Ele tem uma afinidade semelhante aos subtipos de receptores muscarínicos M₁ a M₅. Nas vias aéreas, a inibição dos receptores M₃ no músculo liso resulta em relaxamento. A natureza competitiva e reversível do antagonismo foi mostrada com receptores de origem humana e animal e preparações de órgãos isolados. Em estudos pré-clínicos *in vitro*, bem como *in vivo*, os efeitos broncoprotetores foram dependentes da dose e duraram mais de 24 horas. A longa duração do efeito é provavelmente devido à sua dissociação muito lenta a partir dos receptores M₃, apresentando uma meia-vida de dissociação significativamente maior do que a observada com o ipratrópio. Como um anticolinérgico N-quaternário, o tiotrópio é topicamente (bronco-) seletivo quando administrado por inalação, demonstrando uma faixa terapêutica aceitável antes de dar origem a efeitos anticolinérgicos sistêmicos. A dissociação dos receptores M₂ é mais rápida do que a partir do M₃, o que em estudos *in vitro* funcionais suscitou a seletividade do subtipo do receptor (controlado cineticamente) M₃ sobre o M₂.

A alta potência e a lenta dissociação do receptor encontraram seu correlato clínico na broncodilatação significativa e de longa duração em pacientes com DPOC.

A broncodilatação após a inalação de tiotrópio é fundamentalmente um efeito local (sobre as vias aéreas) e não um efeito sistêmico.

olodaterol: o olodaterol possui afinidade e seletividade elevadas ao receptor beta₂-adrenérgico humano. Estudos *in vitro* têm mostrado que o olodaterol possui atividade agonista 241 vezes superior nos receptores beta₂-adrenérgicos em comparação com os receptores beta₁-adrenérgicos, e atividade agonista 2299 vezes maior em comparação com os receptores beta₃-adrenérgicos. O composto exerce seus efeitos farmacológicos pela ligação e ativação dos receptores beta₂-adrenérgicos após administração tópica por inalação.

A ativação destes receptores nas vias aéreas resulta em uma estimulação da adenilciclase intracelular, uma enzima que media a síntese de adenosina monofosfato cíclica-3',5' (AMPc). Níveis elevados de AMPc induzem a broncodilatação pelo relaxamento das células da musculatura lisa das vias aéreas.

O olodaterol possui o perfil pré-clínico de um agonista dos receptores beta₂-adrenérgicos seletivos de longa ação (LABA), com um rápido início e duração de ação de pelo menos 24 horas.

Os receptores beta-adrenérgicos são divididos em três subtipos, os receptores beta₁-adrenérgicos expressos predominantemente sobre o músculo cardíaco, os receptores beta₂-adrenérgicos expressos predominantemente sobre o músculo liso das vias aéreas e os receptores beta₃-adrenérgicos expressos predominantemente sobre o tecido adiposo. Os beta₂-agonistas causam broncodilatação. Embora o receptor beta₂-adrenérgico seja o receptor adrenérgico predominante no músculo liso das vias aéreas, ele também está presente sobre a superfície de uma variedade de outras células, incluindo as células epiteliais e endoteliais do pulmão e no coração. A função precisa dos receptores beta₂ no coração não é conhecida, mas sua presença aumenta a possibilidade de que mesmo os agonistas beta₂-adrenérgicos altamente seletivos possam ter efeitos cardíacos.

Efeitos sobre a eletrofisiologia cardíaca

tiotrópio: o efeito do tiotrópio (pó seco para inalação 18 e 54 mcg administrado uma vez ao dia) no intervalo QT/QTc do ECG foi investigado em 56 voluntários sadios masculinos e feminino em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo e com controle ativo (moxifloxacino). As alterações médias do valor basal do intervalo QT, entre 5 minutos a 2 horas após a dosagem no dia 12 foram respectivamente -1,4 ms para placebo, +0,6 ms para 18 mcg de tiotrópio e -2,1 ms para 54 mcg de tiotrópio; o limite superior dos intervalos de confiança de 95% unilateral

SPIOLTO PROFESSIONAL

da diferença ajustada para placebo a partir do valor basal foi menor que 10 ms para ambas as doses de tiotrópio (+4,9 ms para 18 mcg de tiotrópio; e +2,2 ms para 54 mcg de tiotrópio).

olodaterol: o efeito do olodaterol sobre o intervalo QT/QTc do ECG foi investigado em 24 voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e ativo (moxifloxacino). O olodaterol em doses únicas de 10, 20, 30 e 50 mcg mostrou que, em comparação com o placebo, as alterações médias do valor basal no intervalo QT acima de 20 minutos a 2 horas após a administração aumentou dependentemente da dose de 1,6 (10 mcg de olodaterol) para 6,5 ms (50 mcg de olodaterol), com o limite superior dos intervalos de confiança bilaterais de 90% sendo menores do que 10 ms, em todos os níveis de dose.

O efeito do olodaterol 5 mcg e 10 mcg sobre a frequência e ritmo cardíaco foi avaliado usando a gravação contínua do ECG de 24 horas (monitoramento de Holter) em um subconjunto de 772 pacientes nos estudos de Fase 3 de 48 semanas, controlado por placebo. Não houve tendências ou padrões relacionados à dose ou ao tempo observadas para as magnitudes das alterações médias na frequência cardíaca ou em sístoles. As mudanças do período basal para o final do tratamento em sístoles não indicaram diferenças significativas entre o olodaterol 5 mcg, 10 mcg e o placebo.

SPIOLTO: em dois estudos de 52 semanas, randomizados, duplo-cegos usando SPIOLTO, que incluíram 5162 pacientes com DPOC, as avaliações de ECG foram realizadas após a dose nos dias 1, 85, 169 e 365. Em uma análise conjunta do número de pacientes com alterações do intervalo QT corrigido pelo valor basal > 30 ms, utilizando tanto o Bazett (QTcB) quanto o Fredericia (QTcF), as correções de QT para a frequência cardíaca variaram de 4,9-6,4% (QTcB) e de 3,3-4,7% (QTcF) para o grupo do SPIOLTO em comparação com 5,0-6,0% (QTcB) e 3,4-4,4% (QTcF) para o olodaterol 5 mcg e de 5,3-6,5% (QTcB) e de 3,0-4,7% (QTcF) para o tiotrópio 5 mcg através das avaliações realizadas.

Farmacocinética

Quando o tiotrópio e o olodaterol foram administrados em combinação, por via inalatória, os parâmetros farmacocinéticos para cada componente foram semelhantes aos observados quando cada substância ativa foi administrada separadamente.

O tiotrópio e o olodaterol demonstram farmacocinética linear no intervalo terapêutico. Na administração repetida por inalação uma vez ao dia, o estado de equilíbrio do tiotrópio é atingido no dia 7. O estado de equilíbrio do olodaterol é atingido após 8 dias de inalação uma vez ao dia, e a acumulação é de até 1,8 vezes, em comparação a uma dose única.

Absorção

tiotrópio: os dados da excreção urinária de voluntários jovens saudáveis sugerem que aproximadamente 33% da dose inalada através do inalador RESPIMAT atinge a circulação sistêmica. A biodisponibilidade absoluta de uma solução administrada por via oral foi de 2-3%. As concentrações plasmáticas máximas de tiotrópio são observadas 5-7 minutos após a inalação através do inalador RESPIMAT.

olodaterol: em voluntários saudáveis, a biodisponibilidade absoluta do olodaterol após a inalação foi estimada em cerca de 30%; em contrapartida a biodisponibilidade absoluta foi inferior a 1%, quando administrado como uma solução oral. As concentrações plasmáticas máximas de olodaterol são geralmente alcançadas dentro de 10 a 20 minutos após a inalação do medicamento através do inalador RESPIMAT.

Distribuição

O tiotrópio possui uma ligação às proteínas plasmáticas de 72% e apresenta um volume de distribuição de 32 L/kg. Estudos em ratos demonstraram que o tiotrópio não penetra a barreira hematoencefálica em qualquer extensão relevante.

O olodaterol possui uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 60% e apresenta um volume de distribuição de 1.110 L.

Biotransformação

tiotrópio: a extensão do metabolismo é pequena. Isto é evidente a partir de 74% de uma dose intravenosa ser excretada na urina como fármaco inalterado. O éster de tiotrópio não é clivado enzimaticamente em seus álcoois e componentes ácidos (N-metilescopina e ácido ditienilglicólico, respectivamente), ambos não se ligam aos receptores muscarínicos. Experimentos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos e hepatócitos humanos sugerem que alguns outros medicamentos (<20% da dose após a administração intravenosa) são metabolizados pela oxidação dependente do citocromo P450 (CYP) 2D6 e 3A4 e posterior conjugação da glutatona com uma variedade de metabólitos de Fase II.

olodaterol: é metabolizado substancialmente por glucuronidação direta e por O-demetilação na porção metoxi, seguido pela conjugação. Dos seis metabólitos identificados, apenas o produto proveniente da demetilação não conjugada (SOM 1522) se liga aos receptores beta₂; este metabólito, contudo, não é detectável no plasma após a inalação crônica da dose terapêutica recomendada ou doses até 4 vezes mais elevadas. As isoenzimas do citocromo P450 CYP2C9 e CYP2C8, com contribuição insignificante da CYP3A4, estão envolvidas na O-demetilação do

SPIOLTO PROFISSIONAL

olodaterol, enquanto as isoformas do difosfato uridina glicosiltransferase, UGT2B7, UGT1A1, 1A7 e 1A9, mostraram-se envolvidas na formação dos glucuronídeos do olodaterol.

Eliminação

tiotrópio: o tiotrópio administrado por via intravenosa é excretado principalmente inalterado na urina (74%). A depuração total em voluntários saudáveis é de 880 mL/min. Após a inalação por pacientes com DPOC para o estado de equilíbrio, a excreção urinária é de 18,6% da dose, sendo o restante principalmente fármaco não absorvido no intestino que é eliminado através das fezes. A depuração renal do tiotrópio excede a taxa de filtração glomerular, indicando a secreção ativa na urina. A meia-vida efetiva do tiotrópio, após a inalação pelos pacientes com DPOC varia entre 27 e 45 horas.

olodaterol: a depuração total do olodaterol em voluntários saudáveis é de 872 mL/min e a depuração renal é de 173 mL/min. A meia-vida terminal após a administração intravenosa é de 22 horas. A meia-vida terminal após a inalação em contraste é de aproximadamente 45 horas, indicando que a última é determinada por absorção, ao invés dos processos de eliminação.

Após a administração intravenosa de olodaterol [¹⁴C]-marcado, 38% da dose radioativa foi recuperada na urina e 53% foi recuperada nas fezes. A quantidade de olodaterol inalterada recuperada na urina após a administração intravenosa foi de 19%. Após administração por via oral, apenas 9% da radioatividade foi recuperada na urina, enquanto a maior parte foi recuperada nas fezes (84%). Mais de 90% da dose administrada foi excretada dentro de 6 e 5 dias após a administração intravenosa e oral, respectivamente. Após a inalação, a excreção de olodaterol inalterado na urina dentro do intervalo de administração em voluntários saudáveis no estado de equilíbrio foi responsável por 5-7% da dose.

Características dos Pacientes

tiotrópio: conforme esperado para todos os medicamentos predominantemente excretados pelos rins, o avanço da idade foi associado com uma diminuição da depuração renal de tiotrópio de 347 mL/min em pacientes com DPOC e <65 anos para 275 mL/min em pacientes com DPOC e ≥65 anos. Isso não resultou em um aumento correspondente nos valores da ASC_{0-6,ss} ou C_{máx,ss}.

olodaterol: uma metanálise farmacocinética utilizando dados de dois estudos clínicos controlados que incluíram 405 pacientes com DPOC e 296 pacientes com asma mostrou que não é necessário nenhum ajuste da dose devido aos efeitos da idade, sexo e peso sobre a exposição sistêmica ao olodaterol.

A comparação dos dados farmacocinéticos dentro e entre os estudos com olodaterol revelou uma tendência para uma maior exposição sistêmica em japoneses e outros asiáticos do que em caucasianos.

Não foram identificadas preocupações de segurança em estudos clínicos de até um ano com olodaterol em caucasianos e asiáticos com doses de olodaterol de até duas vezes a dose terapêutica recomendada.

Insuficiência Renal:

tiotrópio: após a administração de tiotrópio por inalação uma vez ao dia no estado de equilíbrio em pacientes com DPOC com insuficiência renal leve (CL_{cr} 50-80 mL/min), foi demonstrada uma ASC_{0-6,ss} um pouco maior (entre 1,8 a 30% maior) e C_{máx,ss} semelhante em comparação com pacientes com função renal normal (CL_{cr}>80 mL/min). Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (CL_{cr}<50 mL/min), a administração intravenosa de tiotrópio resultou em uma exposição total duas vezes maior (ASC_{0-4h} 82% maior e C_{máx} 52% maior) em comparação aos pacientes com função renal normal, o que foi confirmado por observações após a inalação do pó seco.

olodaterol: em sujeitos com insuficiência renal grave (CL_{cr}<30 mL/min), a exposição sistêmica ao olodaterol foi, em média, 1,4 vezes maior. Esta magnitude do aumento da exposição não levanta quaisquer preocupações de segurança dada à experiência de segurança do tratamento com olodaterol em estudos clínicos de até um ano, em doses até duas vezes a dose terapêutica recomendada.

Insuficiência Hepática

tiotrópio: não é esperado que a insuficiência hepática tenha qualquer influência relevante sobre a farmacocinética do tiotrópio. O tiotrópio é depurado predominantemente pela eliminação renal (74% em voluntários jovens e saudáveis) e clivagem simples não enzimática do éster em produtos farmacologicamente inativos.

olodaterol: em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada, a exposição sistêmica ao olodaterol não foi afetada. O efeito da insuficiência hepática grave na exposição sistêmica ao olodaterol não foi investigado.

Interações Medicamentosas

olodaterol: estudos de interação medicamentosa foram realizados utilizando o fluconazol tanto como inibidor modelo de CYP2C9 e cetoconazol como inibidor potente da P-gp e CYP.

fluconazol: a coadministração de 400 mg de fluconazol uma vez ao dia durante 14 dias não teve nenhum efeito relevante sobre a exposição sistêmica ao olodaterol.

SPIOLTO PROFISSIONAL

cetoconazol: a coadministração de 400 mg de cetoconazol uma vez ao dia durante 14 dias aumentou a $C_{\text{máx}}$ do olodaterol em 66% e a ASC_{0-1} em 68%.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Todos os LABAs são contraindicados em pacientes com asma sem o uso de uma medicação de controle de asma a longo prazo. SPIOLTO não é indicado para o tratamento da asma.

SPIOLTO é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao tiotrópio ou ao olodaterol, ou a qualquer um dos excipientes.

Nos estudos clínicos e experiência pós-comercialização com tiotrópio, foram relatadas reações de hipersensibilidade imediata, incluindo angioedema (incluindo inchaço dos lábios, língua ou garganta), coceira ou rash.

SPIOLTO também é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à atropina ou seus derivados, por exemplo, ipratrópio ou oxitrópio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **Uso excessivo de SPIOLTO com outros agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração:** tal como ocorre com outros medicamentos inalatórios contendo agonistas beta₂-adrenérgicos, SPIOLTO não deve ser utilizado com maior frequência e nem em doses mais elevadas do que o recomendado; ou ainda em conjunto com outros medicamentos que contenham agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração, uma vez que pode resultar em uma overdose. Foram notificados efeitos cardiovasculares clinicamente significativos e fatalidades associadas ao uso excessivo de medicamentos simpaticomiméticos inalados.
- **Broncoespasmo agudo:** SPIOLTO não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo, ou seja, como terapia de resgate.
- **Hipersensibilidade:** como em todos os medicamentos, podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após a administração de SPIOLTO.
- **Broncoespasmo paradoxal:** como em outros medicamentos inalatórios, SPIOLTO pode provocar broncoespasmo paradoxal com risco de vida; neste caso deve ser descontinuado imediatamente e substituído por terapia alternativa.
- **Glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou obstrução do colo da bexiga:** consistente com a atividade anticolinérgica do tiotrópio, SPIOLTO deve ser usado com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou obstrução do colo da bexiga.
- **Pacientes com insuficiência renal:** como o tiotrópio é excretado predominantemente de forma renal, o uso de SPIOLTO deve ser cuidadosamente monitorado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (depuração de creatinina ≤ 50 mL/min) (vide seção 8. Posologia e modo de usar).
- **Sintomas oculares:** cuidados devem ser tomados para não permitir que a solução ou névoa entre em contato com os olhos, por isso os pacientes devem ser instruídos quanto à correta administração de SPIOLTO. Dor ou desconforto ocular, visão turva, halos visuais ou imagens coloridas em associação com olhos vermelhos decorrente de congestão conjuntival e edema de córnea podem ser sinais agudos de glaucoma de ângulo fechado. Caso alguma combinação destes sintomas se desenvolva, deve ser procurado imediatamente o conselho de um oftalmologista. Colírios mióticos não são considerados um tratamento eficaz.
- **Efeitos sistêmicos:** SPIOLTO contém um agonista beta₂-adrenérgico de longa duração. Agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração devem ser administrados com precaução em pacientes com distúrbios cardiovasculares, especialmente insuficiência coronariana, arritmias cardíacas, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e hipertensão; em pacientes com distúrbios convulsivos ou tireotoxicose; em pacientes com prolongamento do intervalo QT conhecido ou suspeito e em pacientes que são muito sensíveis às aminas simpaticomiméticas. Foi relatado que doses de albuterol (medicamento da mesma classe), quando administradas por via intravenosa, podem agravar diabetes mellitus e cetoacidose pré-existente.
- **Efeitos cardiovasculares:** assim como outros agonistas beta₂-adrenérgicos, o olodaterol pode produzir efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns pacientes, como medidos pelo aumento da frequência cardíaca, pressão arterial, e/ou sintomas. Se ocorrerem tais efeitos, pode ser necessário descontinuar o tratamento. Além disso, há relatos de que agonistas beta-adrenérgicos produziram alterações no eletrocardiograma (ECG), tais como o achatamento da onda T e depressão do segmento ST, embora o significado clínico destas observações seja desconhecido.
- **Hipocalemia:** agonistas beta₂-adrenérgicos podem produzir hipocalemia significativa em alguns pacientes, o que pode potencialmente levar a efeitos adversos cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é geralmente transitória, não necessitando suplementação. Em pacientes com DPOC grave, a hipocalemia pode ser potencializada por hipóxia e tratamento concomitante, o que pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas (vide seção 6. Interações Medicamentosas).
- **Hiperglicemia:** a inalação de doses elevadas de agonistas beta₂-adrenérgicos pode aumentar os níveis plasmáticos de glicose.

SPIOLTO PROFISSIONAL

- **Morte relacionada com asma:** os dados de um grande estudo controlado por placebo em pacientes com asma mostraram que os agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de morte relacionada à asma. Os dados não estão disponíveis para determinar se a taxa de morte em pacientes com DPOC é aumentada pelo uso de agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração. Um estudo dos Estados Unidos controlado por placebo, de 28 semanas, que compara a segurança de outro agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração (salmeterol) com placebo, cada um adicionado à terapia usual de asma, mostrou aumento nas mortes relacionadas à asma em pacientes que receberam salmeterol (13 / 13,176 em pacientes tratados com salmeterol *versus* 3 / 13,179 em pacientes tratados com placebo, RR 4,37, IC 95% 1,25, 15,34). O risco aumentado de morte relacionada com a asma é considerado um efeito de classe de agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração, incluindo o olodaterol, um dos componentes ativos do SPIOLTO. Não foi conduzido nenhum estudo adequado para determinar se a taxa de morte relacionada à asma é aumentada em pacientes tratados com SPIOLTO. A segurança e a eficácia de SPIOLTO em pacientes com asma não foram estabelecidas. SPIOLTO não é indicado para o tratamento da asma.

Este medicamento pode causar doping.

SPIOLTO não deve ser usado em conjunto com outro medicamento contendo agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração. Os pacientes que estiverem em uso regular de agonistas beta 2-adrenérgicos de curta ação (por exemplo, quatro vezes ao dia) devem ser instruídos a usá-los apenas para o alívio sintomático de sintomas respiratórios agudos.

Este medicamento contém 0,0011 mg de cloreto de benzalcônio por acionamento. O cloreto de benzalcônio pode causar sibilância e dificuldade para respirar. Pacientes com asma tem um risco aumentado para estes eventos adversos.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Fertilidade

Dados clínicos sobre a fertilidade não estão disponíveis para o tiotrópio e olodaterol ou a combinação de ambos os componentes. Os estudos pré-clínicos realizados com os componentes individuais, tiotrópio e olodaterol, não mostraram nenhuma indicação de qualquer efeito adverso sobre a fertilidade.

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre o uso de tiotrópio em mulheres grávidas. Não existem dados clínicos disponíveis sobre as gravidezes expostas ao olodaterol.

Os estudos pré-clínicos com tiotrópio não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva em doses clinicamente relevantes.

Os dados pré-clínicos para o olodaterol revelaram efeitos típicos para um agonista beta-adrenérgico em altas e múltiplas doses terapêuticas.

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de SPIOLTO durante a gravidez.

Deve-se considerar o efeito inibitório dos agonistas beta-adrenérgicos, como o olodaterol, sobre a contração uterina.

Lactação

Não estão disponíveis dados clínicos de lactantes expostas ao tiotrópio e/ou olodaterol.

Para tiotrópio e para o olodaterol, estudos com animais demonstraram que ambos e/ou seus metabólitos foram detectados no leite de ratas lactantes, mas não se sabe se o tiotrópio e/ou olodaterol passam para o leite materno humano.

Portanto, SPIOLTO não deve ser utilizado em mulheres que estejam amamentando a menos que o benefício esperado supere qualquer possível risco para o bebê.

SPIOLTO está classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade em conduzir veículos e utilizar máquinas.

No entanto, os pacientes devem ser advertidos de que tonturas, e visão turva foram relatadas com o uso do SPIOLTO. Portanto, deve ser recomendada precaução ao dirigir um carro ou operar máquinas. Se os pacientes apresentarem esses sintomas eles devem evitar tais tarefas potencialmente perigosas.

SPIOLTO PROFISSIONAL

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora não tenha sido realizado um estudo formal de interação medicamentosa, o brometo de tiotrópio foi utilizado concomitantemente com outros medicamentos comumente usados no tratamento da DPOC, incluindo metilxantinas, esteroides orais e inalatórios, sem evidência clínica de interações medicamentosas.

A coadministração crônica do brometo de tiotrópio com outros medicamentos anticolinérgicos não foi estudada. Portanto, a coadministração de outros anticolinérgicos com SPIOLTO não é recomendada.

- **Agentes adrenérgicos:** a administração concomitante de outros agentes adrenérgicos pode potencializar os efeitos indesejáveis de SPIOLTO.
- **Derivados da xantina, esteroides ou diuréticos:** o tratamento concomitante com derivados de xantina, esteroides ou diuréticos não poupadores de potássio pode potencializar qualquer efeito hipocalêmico dos agonistas adrenérgicos (vide seção 5. Advertências e precauções).
- **Betabloqueadores:** os bloqueadores beta-adrenérgicos podem diminuir ou antagonizar o efeito do olodaterol. Os betabloqueadores cardioseletivos podem ser considerados, embora devam ser administrados com cautela.
- **Inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e medicamentos que prolongam o intervalo QTc:** podem potencializar a ação de SPIOLTO sobre o sistema cardiovascular.
- **Interações farmacocinéticas:** em um estudo de interação medicamentosa com o olodaterol usando o cetoconazol, inibidor duplo potente da CYP e da P-gp, foi observado um aumento de 1,7 vezes na exposição sistêmica (vide seção 3. Características farmacológicas). Não foi identificada nenhuma preocupação de segurança em estudos clínicos de até 1 ano com o olodaterol em doses de até duas vezes a dose terapêutica recomendada. Nenhum ajuste de dose é necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Não congelar. O prazo de validade de SPIOLTO é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descartar após 3 meses da inserção do frasco no inalador RESPIMAT.

SPIOLTO é uma solução transparente e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Leia as instruções de uso ao final desta bula antes de iniciar o uso de SPIOLTO.

Você também pode acessar o vídeo com as instruções pelo QR Code:



Escaneie ou clique aqui

A dose recomendada para adultos é a inalação oral de 2 acionamentos consecutivos (5 mcg de tiotrópio e 5 mcg de olodaterol) pelo inalador RESPIMAT, uma vez ao dia, no mesmo horário (vide seção Instruções de Uso).

- **Pacientes idosos:** podem usar SPIOLTO na dose recomendada.
- **Pacientes com insuficiência hepática leve e moderada:** podem usar SPIOLTO na dose recomendada.
- **Pacientes com insuficiência hepática grave:** não há dados disponíveis para o uso de olodaterol.
- SPIOLTO contém olodaterol, que é predominantemente metabolizado no fígado.
- **Pacientes com insuficiência renal:** podem usar o SPIOLTO na dose recomendada, porém o uso deve ser cuidadosamente monitorado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (depuração de creatinina \leq 50 mL/min). SPIOLTO contém tiotrópio, que é predominantemente excretado por via renal.
- **Pacientes pediátricos:** não há uso significativo de SPIOLTO na população pediátrica com DPOC. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas.

SPIOLTO PROFISSIONAL

9. REAÇÕES ADVERSAS

O programa de desenvolvimento clínico de SPIOLTO englobou mais de 19000 pacientes com DPOC, dos quais mais de 5900 pacientes com DPOC receberam uma dose de 5 mcg de tiotrópio e 5 mcg de olodaterol.

As reações adversas de SPIOLTO foram identificadas a partir dos dados obtidos principalmente em 2 estudos clínicos com controle ativo, grupos paralelos, de tratamento a longo prazo (52 semanas) em pacientes com DPOC, comparando SPIOLTO com tiotrópio e olodaterol. Adicionalmente, foi conduzido um terceiro estudo clínico de tratamento de longo prazo (52 semanas) com controle ativo, em grupos paralelos, em pacientes com DPOC, comparando SPIOLTO com tiotrópio (estudo 9).

Nos dois estudos clínicos pivotais (Estudos 1 e 2), a incidência geral de eventos adversos em pacientes tratados com SPIOLTO foi comparável à incidência nos pacientes tratados com olodaterol em monoterapia, na dose de 5 mcg (74% e 76,6%, respectivamente). Na análise conjunta destes três estudos clínicos a longo prazo (Estudos 1, 2 e Estudo 9) a incidência global de eventos adversos em pacientes tratados com SPIOLTO foi comparável aos pacientes tratados com o tiotrópio em monoterapia na dose de 5 mcg (74,1% e 74,3%, respectivamente). Todos os efeitos indesejáveis relatados previamente com respeito aos componentes em monoterapia são considerados também para SPIOLTO e estão incluídos na tabela de reações adversas a seguir. No estudo 9, nenhuma nova reação adversa foi identificada, contribuindo com mais de 3900 pacientes com DPOC tratados com SPIOLTO; ainda, o perfil de segurança foi consistente com o documentado nos estudos pivotais.

Adicionalmente, foram incluídos os efeitos indesejáveis exclusivamente associados ao uso do SPIOLTO.

Tabela 10. Reações adversas

Frequência	Reações Adversas
Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	boca seca (geralmente leve), tontura, taquicardia, tosse, disfonia
Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	broncoespasmo, hipertensão, palpitações, fibrilação atrial, insônia, constipação, estomatite, rash, inchaço das articulações, visão turva, taquicardia supraventricular, epistaxe, laringite, faringite, gengivite, candidíase orofaríngea, edema angioneurótico, urticária, hipersensibilidade (incluindo reações imediatas), prurido, dor nas costas ¹ , artralgia, retenção urinária (normalmente em homens com fatores predisponentes), disúria; infecção do trato urinário.
Reação com frequência desconhecida ² (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)	nasofaringite, desidratação, glaucoma, pressão intraocular aumentada, sinusite, obstrução intestinal incluindo íleo paralítico, disfagia, doença do refluxo gastroesofágico, glossite, pele seca, infecção e úlcera na pele.

¹ Reação adversa reportada para SPIOLTO, mas não para os componentes individuais.

² Uma estimativa precisa da frequência não é possível, pois ela nunca foi observada nos estudos clínicos. O limite superior de 95% do intervalo de confiança não é maior do que $3/n$, sendo “n” a representação da soma da amostra total de todos os estudos clínicos de relevância.

Muitas das reações adversas listadas podem ser atribuídas às propriedades anticolinérgicas do tiotrópio, ou às propriedades β -adrenérgicas do olodaterol, componentes de SPIOLTO. Além disso, deve ser levada em consideração a ocorrência de outros efeitos indesejáveis relacionados com a classe dos agonistas beta-adrenérgicos que não estão listados acima, tais como: arritmia, isquemia do miocárdio, angina pectoris, hipotensão, tremor, dor de cabeça, nervosismo, náuseas, espasmos musculares, fadiga, mal-estar, hipocalcemia, hiperglicemia e acidose metabólica.

Atenção, esse produto é um medicamento que possui uma nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Altas doses de tiotrópio podem levar a sinais e sintomas anticolinérgicos.

Não foram observados eventos adversos relevantes, além de boca/garganta e mucosa nasal seca em uma incidência dependente da dose [10 - 40 mcg por dia] após 14 dias com dosagem de até 40 mcg da solução para inalação de tiotrópio em indivíduos saudáveis, com a exceção da redução acentuada no fluxo salivar a partir do dia 7 em diante. Não foram observados efeitos indesejáveis significativos em seis estudos de longa duração em pacientes com DPOC, quando a dose diária da solução para inalação de tiotrópio 10 mcg foi administrada durante 4 - 48 semanas.

SPIOLTO PROFISSIONAL

Uma superdose de olodaterol é susceptível a levar a efeitos exagerados típicos dos agonistas beta2-adrenérgicos, ou seja, isquemia miocárdica, hipertensão ou hipotensão, taquicardia, arritmias, palpitações, tonturas, nervosismo, insônia, ansiedade, dor de cabeça, tremor, boca seca, espasmos musculares, náuseas, fadiga, mal-estar, hipocalemia, hiperglicemia e acidose metabólica.

Tratamento

O tratamento com SPIOLTO deve ser descontinuado. Indica-se tratamento de suporte e sintomático e casos graves devem ser hospitalizados. O uso de betabloqueadores cardiosseletivos pode ser considerado, mas apenas sob cautela extrema, já que o uso de bloqueadores beta-adrenérgicos pode provocar broncoespasmo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0367.0177

Farm. Resp.: Helena M. O. S. Costa - CRF-SP nº 25.099

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Av. das Nações Unidas nº 14171, Torre Marble 17º/18º andares

Vila Gertrudes - São Paulo - SP - CEP 04794-000

CNPJ: 60.831.658/0001-77

SAC 0800-07016633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Ingelheim am Rhein – Alemanha

ou

Boehringer Ingelheim España, SA

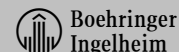
Sant Cugat Del Vallès – Espanha

Venda sob prescrição médica.



02-4980490/04-5341668/05-5240480/07-5536764

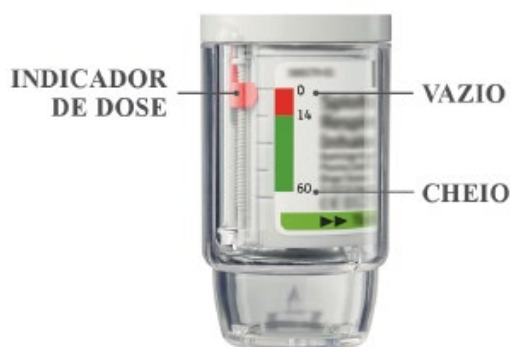
SI 23-02

**Spiolto®
Instruções de uso**


Leia estas instruções antes de começar a usar SPIOLTO. **Você deverá usar SPIOLTO administrado pelo inalador RespiMAT somente UMA VEZ AO DIA. Cada vez que você o utilizar inale 2 acionamentos consecutivos, ou seja, um acionamento seguido do outro.**

Como cuidar do inalador RespiMAT do seu SPIOLTO

Limpe o bocal, incluindo a parte metálica dentro dele, apenas com um pano úmido ou lenço, pelo menos uma vez por semana. Qualquer pequena descoloração do bocal não afeta o funcionamento do inalador RespiMAT de seu SPIOLTO.

Quando providenciar um novo SPIOLTO com inalador RespiMAT


- Se SPIOLTO não tiver sido utilizado por mais de 7 dias, libere um acionamento em direção ao solo.
- Se SPIOLTO não tiver sido utilizado por mais de 21 dias, repita os passos 4 a 6, conforme indicado abaixo, até ver uma nuvem. Então, repita os passos 4 a 6 por mais três vezes.

Se preferir, acesse o vídeo com as instruções pelo QR Code



Escaneie ou clique aqui

- Seu SPIOLTO administrado pelo inalador RespiMAT contém 30 doses terapêuticas de SPIOLTO (60 acionamentos), se usado conforme indicado, ou seja, 2 acionamentos, uma vez ao dia.
- O indicador mostra aproximadamente quanto de medicação resta no frasco.
- Quando o indicador entrar na área vermelha da escala, você precisa de uma nova prescrição médica, pois existe medicação para aproximadamente 7 dias, ou seja, 14 acionamentos.
- Uma vez que o indicador tenha atingido o final da escala vermelha, seu inalador RESPIMAT se travará automaticamente e não haverá mais doses a serem liberadas. Neste momento, a base não poderá mais ser girada.
- O inalador RESPIMAT não é reutilizável. Sempre insira um novo frasco em um RESPIMAT novo.
- O conjunto frasco e inalador RESPIMAT deverá ser descartado 3 meses após o primeiro uso, mesmo se todo medicamento não tiver sido utilizado.

Preparar para uso pela primeira vez

1

Remover a base transparente

- Mantenha a tampa fechada.
- Pressione o dispositivo de segurança (botão cinza na lateral) e ao mesmo tempo retire a base transparente com sua outra mão.



2

Inserir o frasco

- Insira o lado estreito do frasco metálico no inalador.
- Coloque o inalador sobre uma superfície firme (por exemplo, uma mesa) e pressione para baixo com firmeza até que o frasco se encaixe (ouvirá o som de “clique”).



3

Retornar a base transparente

- Coloque a base transparente de volta ao seu lugar até ouvir um clique. Neste momento, verifique o lado correto da base transparente, pois o dispositivo de segurança (botão cinza) deve ser introduzido corretamente na base.



4

Virar

- Mantenha a tampa fechada.
- Vire a base transparente na direção das setas do rótulo até ouvir um clique (meia volta).



5

Abrir

- Abra a tampa até que fique travada completamente na posição aberta.



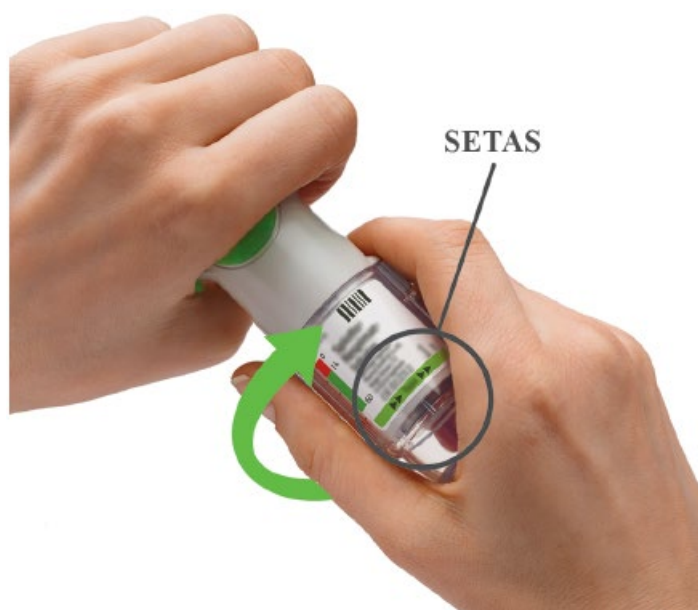
6

Pressionar

- Aponte o inalador em direção ao chão.
- Pressione o botão de aplicação (botão cinza escuro, próximo ao bocal).
- Feche a tampa.
- Repita os passos 4 a 6 até que seja visível uma nuvem.
- **Após visualizar a nuvem**, repita os passos 4 a 6 mais **três vezes** para calibrar o seu inalador. Ao final deste processo, o seu inalador está pronto para o uso diário.

**Uso diário = VAPT****Vire**

- Mantenha a tampa fechada.
- **VIRE** a base transparente na direção das setas do rótulo até ouvir um clique (meia volta).



Abra

- **ABRA** a tampa até que fique travada completamente na posição aberta.



Pressione

- Expire (solte o ar) lenta e totalmente.
- Coloque os lábios em torno do bocal, sem cobrir as entradas de ar.
- Enquanto inspira profundamente (enche o peito de ar) lentamente pela boca, **PRESSIONE** o botão de aplicação (botão cinza escuro, próximo ao bocal) e continue inspirando. Não precisa fazer nenhum esforço adicional para inspirar.
- Prenda a respiração por 10 segundos ou o quanto puder com conforto e, em seguida, volte a respirar normalmente.
- Feche a tampa e repita mais uma vez os passos VIRE, ABRA e PRESSIONE, pois a posologia do medicamento é de 2 acionamentos consecutivos, uma vez ao dia.



Tampe

- Feche a tampa até voltar a usar o inalador novamente.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/03/2023	---	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2019	2239238/19-6	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	15/02/2023	RESULTADOS DE EFICÁCIA REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2,5 MCG+2,5 MCG SOL INAL OR CT FR PLAS 4 ML X 60 ACIONAMENTOS + INAL
11/01/2023	0031020/23-2	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2023	0031020/23-2	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2023	DIZERES LEGAIS	VPS	2,5 MCG+2,5 MCG SOL INAL OR CT FR PLAS 4 ML X 60 ACIONAMENTOS + INAL
19/12/2022	5068998/22-2	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2022	5068998/22-2	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2022	DIZERES LEGAIS	VPS	2,5 MCG+2,5 MCG SOL INAL OR CT FR PLAS 4 ML X 60 ACIONAMENTOS + INAL
04/05/2022	2673513/22-1	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2022	2673513/22-1	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2022	POSOLOGIA E MODO DE USAR INSTRUÇÕES DE USO	VPS	2,5 MCG+2,5 MCG SOL INAL OR CT FR PLAS 4 ML X 60 ACIONAMENTOS + INAL
04/10/2021	3916236/21-1	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2021	3916236/21-1	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2021	POSOLOGIA E MODO DE USAR INSTRUÇÕES DE USO	VPS	2,5 MCG+2,5 MCG SOL INAL OR CT FR PLAS 4 ML X 60 ACIONAMENTOS + INAL
14/04/2021	1429883/21-0	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	1429883/21-0	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2,5 MCG+2,5 MCG SOL INAL OR CT FR PLAS 4 ML X 60 ACIONAMENTOS + INAL

21/07/2020	2373771/20-9	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2020	2373771/20-9	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2020	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	2,5 MCG+2,5 MCG SOL INAL OR CT FR PLAS 4 ML X 60 ACIONAMENTOS + INAL
09/09/2019	2134025/19-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2014	1150239/14-8	1460 – MEDICAMENTO NOVO – Registro de Nova Associação no País	13/05/2019	ENVIO INICIAL DO TEXTO DE BULA EM CUMPRIMENTO AO GUIA DE SUBMISSÃO ELETRÔNICA DE BULA.	VPS	2,5 MCG+2,5 MCG SOL INAL OR CT FR PLAS 4 ML X 60 ACIONAMENTOS + INAL