

15. november 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Spiolto Respimat, inhalationsvæske, opløsning

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes

0. D.SP.NR.
29315

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Spiolto Respimat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Der frigives 2,5 mikrogram tiotropium (som bromidmonohydrat) og 2,5 mikrogram olodaterol (som hydrochlorid) ved hvert pust.

Den frigivne dosis er den dosis, som er tilgængelig for patienten efter passage gennem mundstykket.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Dette lægemiddel indeholder 0,0011 mg benzalkoniumchlorid i hvert pust.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Inhalationsvæske, opløsning.
Klar, farveløs inhalationsvæske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Spiolto Respimat er en symptomlindrende bronkodilatator til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Dosering
Lægemidlet er til inhalation. Patronen skal indsættes i Respimat inhalatoren.

To pust én gang dagligt fra Respimat inhalatoren svarer til en døgndosis.

Voksne

Den anbefalede dosis er to pust fra Respimat inhalatoren (5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol) – én gang dagligt og på samme tidspunkt hver dag.

Den anbefalede dosis bør ikke overskrides.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig til ældre patienter.

Nedsat leverfunktion og nedsat nyrefunktion

Spiolto Respimat indeholder tiotropium, der overvejende udskilles renalt, og olodaterol, der overvejende metaboliseres i leveren.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let og moderat nedsat leverfunktion.

Der foreligger ingen data vedrørende brug af olodaterol til patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion.

Dog henvises til pkt. 4.4 og 5.2 for patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min).

Der er begrænset erfaring med brug af olodaterol til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant indikation for Spiolto Respimat til børn og unge under 18 år.

Administration

Patienten bør instrueres i brugen af inhalatoren af en læge eller andet sundhedspersonale for at sikre korrekt brug af lægemidlet.

Spiolto Respimat

Brugsanvisning

Introduktion

Læs denne brugsanvisning før du starter med at bruge Spiolto Respimat.

Inhalatoren skal kun bruges ÉN GANG DAGLIGT. Hver gang tages TO PUST.



- Hvis Spiolto Respimat ikke er blevet brugt inden for de sidste 7 dage, skal der udløses et pust ned mod gulvet.
- Hvis Spiolto Respimat ikke er blevet brugt i mere end 21 dage, skal trin 4-6 gentages (se under 'klargøring'), indtil der ses en medicinsky. Derefter skal trin 4-6 gentages yderligere tre gange.

Rengøring af Spiolto Respimat til flergangsbrug

Rengør mundstykket inkl. metaldysen med en fugtig klud mindst 1 gang om ugen.

Hvis der forekommer en let misfarvning af metaldysen, betyder dette ikke noget for anvendelsen af Spiolto Respimat.






Tør ydersiden af Spiolto Respimat inhalatoren på ydersiden med en fugtig klud, hvis nødvendigt.


Hvornår er det nødvendigt med en ny inhalator

Når patienten har brugt en inhalator sammen med 6 patroner, skal der anskaffes en ny pakning Spiolto Respimat til flergangsbrug med en inhalator.



Klargøring

| | |
|---|---|
| <p>1. Tag det klare bundstykke af</p> <ul style="list-style-type: none">• Hold låget lukket.• Tryk sikkerhedslåsen ind for at trække det klare bundstykke af. |  <p>Sikkerhedslås Klart bundstykke</p> |
| <p>2. Indsæt patron</p> <ul style="list-style-type: none">• Sæt patronen ind i inhalatoren.• Placer inhalatoren på et fast underlag og tryk ned indtil patronen klikkes på plads. |  <p>"KLIK"</p> |
| <p>3. Markér antallet af patroner</p> <ul style="list-style-type: none">• Markér på inhalatorens etiket, når en ny patron tages i brug.• Sæt det klare bundstykke på, så det siger klik. |  <p>Klart bundstykke</p> |
| <p>4. Drej</p> <ul style="list-style-type: none">• Hold låget lukket.• Drej det klare bundstykke i samme retning som pilene på etiketten, indtil det siger klik (en halv omgang). |  <p>Pile</p> |
| <p>5. Åbn</p> <ul style="list-style-type: none">• Åbn låget og bøj det helt ud til siden. |  <p>Låg</p> |

| | |
|--|--|
| <p>6. Tryk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold inhalatoren, så den peger ned mod gulvet. • Tryk på udløserknappen. • Luk låget igen. • Gentag trin 4-6, indtil der ses en medicinsky. • Når der ses en medicinsky, gentages trin 4-6 yderligere tre gange. <p>Nu er inhalatoren klar til brug og vil give 60 pust (30 doser).</p> |  |
|--|--|

Daglig brug

| | |
|---|--|
| <p>DREJ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold låget lukket. • DREJ det klare bundstykke i samme retning som pilene på etiketten, indtil det siger klik (en halv omgang). |  |
| <p>ÅBN</p> <ul style="list-style-type: none"> • ÅBN låget og bøj det helt ud til siden. |  |

TRYK

- Pust langsomt helt ud.
- Slut læberne tæt omkring mundstykket uden at blokere for lufthullerne. Inhalatoren skal pege mod den bagerste del af mundhulen.
- Start en langsom indånding gennem munden og **TRYK** samtidig på udløserknappen. Bliv ved med at trække vejret langsomt ind gennem munden, så længe som muligt.
- Hold vejret i 10 sekunder eller så længe som muligt.
- Gentag **DREJ, ÅBN, TRYK**, så man får 2 pust.
- Luk låget og lad det være lukket, indtil inhalatoren skal bruges igen.



Hvornår skal Spiolto Respimat patronen udskiftes

Dosisindikatoren viser hvor mange pust der er tilbage i patronen.



60 pust tilbage.



Mindre end 10 pust tilbage. Anskaf en ny patron.



Patronen er brugt op. Drej det klare bundstykke for at løsne det. Inhalatoren er nu i låst position. Træk patronen ud af inhalatoren. Indsæt en ny patron (fortsæt med trin 2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt overfølsomhed over for atropin eller dets derivater, f.eks. ipratropium eller oxitropium.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Astma

Spiolto Respimat ikke bør bruges ved astma. Sikkerhed og virkningen af Spiolto Respimat ved astma er ikke undersøgt.

Ikke til akut bronkospasme

Spiolto Respimat er ikke indiceret til behandling af akutte tilfælde af bronkospasme, dvs. kan ikke anvendes som anfaldsbehandling.

Paradoks bronkospasme

Som ved anden inhalationsbehandling kan anvendelse af Spiolto Respimat medføre paradoks bronkospasme, hvilket kan være livstruende. Ved paradoks bronkospasme, skal Spiolto Respimat omgående seponeres og erstattes af anden behandling.

Antikolinerge virkninger af tiotropium

Snærvinklet glaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsobstruktion

Grundet tiotropiums antikolinerge virkning skal Spiolto Respimat anvendes med forsigtighed til patienter med snærvinklet glaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsobstruktion.

Øjensymptomer

Patienterne bør informeres om at undgå forstøvet medicin kommer i øjnene, hvilket kan medføre udløsning/ forværring af snærvinklet glaukom, smerter eller gener fra øjnene, forbigående sløret syn, at man ser ringe omkranset af lys eller farver ledsaget af røde øjne på grund af konjunktival tilstopning og cornea-ødem. Hvis der forekommer en kombination af disse øjensymptomer, skal patienten stoppe med at anvende Spiolto Respimat og omgående kontakte en øjenlæge.

Caries

Mundtørhed, som er rapporteret ved antikolinerg behandling, kan på langt sigt medføre caries.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Plasmakoncentrationen af tiotropium stiger hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 50 ml/min), og Spiolto Respimat bør derfor kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko. Der er ingen erfaring med langtidsbehandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Kardiovaskulære virkninger

Der er begrænset erfaring med Spiolto Respimat til patienter med myokardieinfarkt i anamnesen inden for det sidste år, ustabil eller livstruende hjerterytmie, patienter indlagt på grund af hjertesvigt inden for det sidste år, eller patienter med diagnosen paroxysmatisk takykardi (> 100 hjerteslag per minut), eftersom patienter med de tilstande blev ekskluderet fra de kliniske studier. Spiolto Respimat skal bruges med forsigtighed til disse patientgrupper.

Ligesom andre beta₂-adrenerge agonister kan olodaterol have en klinisk betydende kardiovaskulær virkning hos nogle patienter, hvilket ses ved stigning i puls og blodtryk og/eller andre symptomer. Hvis der forekommer sådanne virkninger, skal behandlingen

måske seponeres. Desuden er der rapporteret ekg-forandringer ved brug af beta-adrenerge agonister, som f.eks. affladning af T-takken og ST-segment depression, men den kliniske betydning af disse observationer er ukendt.

Der skal udvises forsigtighed ved behandling med langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister til patienter med kardiovaskulære lidelser, især iskæmisk hjertesygdom, svær kardiell inkompensation, hjertearytmier, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, hypertension og aneurisme, til patienter med krampetilstande eller tyreotoksikose, til patienter med kendt eller mistænkt forlængelse af QT-intervallet (f.eks. QT > 0,44 s) og til patienter, som er usædvanligt følsomme over for sympatomimetiske aminer.

Hypokaliæmi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre betydende hypokaliæmi hos visse patienter, hvilket kan medføre kardiovaskulære bivirkninger. Faldet i serumkalium er sædvanligvis forbigående og kræver ikke kaliumtilskud. Hos patienter med svær KOL kan hypokaliæmi potenseres af hypoksi og anden sideløbende behandling (se pkt. 4.5), hvilket kan øge følsomheden for hjertearytmier.

Hyperglykæmi

Inhalation af høje doser af beta₂-adrenerge agonister kan medføre forhøjet plasmagluucose.

Anæstesi

Ved planlagt operation skal der på grund af en øget følsomhed over for bronkodilaterende beta-agonisters kardielle bivirkninger, udvises forsigtighed ved brug af anæstetika af typen halogenerede kulbrinter.

Andet

Spiolto Respimat bør ikke bruges sammen med andre langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister.

Patienter, som hidtil har brugt korttidsvirkende inhalerbare beta₂-adrenerge agonister (f.eks. fire gange daglig), bør informeres om kun at anvende disse til lindring af akutte respiratoriske symptomer.

Spiolto Respimat bør kun anvendes én gang dagligt.

Overfølsomhed

Ligesom alle andre lægemidler, kan der forekomme akutte overfølsomhedsreaktioner efter administration af Spiolto Respimat.

Hjælpestoffer

Benzalkoniumchlorid kan forårsage hvæsen og vejrtrækningsbesvær. Patienter med astma har øget risiko for denne bivirkning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Selvom der ikke er udført *in vivo* lægemiddelinteraktionsstudier med Spiolto Respimat, har Spiolto Respimat været administreret sammen med andre lægemidler mod KOL, herunder korttidsvirkende sympatomimetiske bronkodilatorer og kortikosteroider til inhalation, uden der er set kliniske tegn på lægemiddelinteraktioner.

Antikolinergika

Samtidig brug af tiotropium, der er et af de aktive stoffer i Spiolto Respimat, og andre antikolinergikum-holdige lægemidler kan ikke anbefales p.g.a.manglende data.

Sympatomimetika

Samtidig brug af andre sympatomimetika (alene eller som del af kombinationsbehandling) kan potentielt forstærke bivirkninger af Spiolto Respimat.

Xanthinderivater, steroider eller diuretika

Samtidig behandling med xanthinderivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan potentielt forstærke en eventuel hypokalæmisk virkning af sympatomimetika (se pkt. 4.4).

Betablokkere

Beta-adrenerge blokkere kan svække eller modvirke virkningen af olodaterol. Kardioselektive betablokkere kan overvejes, men de skal bruges med forsigtighed.

MAO-hæmmere og tricykliske antidepressiva, QTc-forlængende lægemidler

MAO-hæmmere eller tricykliske antidepressiva eller andre lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, kan potentielt forstærke virkningen af Spiolto Respimat på det kardiovaskulære system.

Farmakokinetiske lægemiddel-lægemiddel interaktioner

Ved samtidig administration af fluconazol, som model for en hæmmer af CYP2C9 i lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudier, sås ikke nogen relevant indvirkning på den systemiske eksponering for olodaterol.

Samtidig administration af ketoconazol, som en potent hæmmer af P-gp og CYP3A4, øgede den systemiske eksponering for olodaterol med ca. 70 %. Dosisjustering af Spiolto Respimat er ikke nødvendigt.

In vitro undersøgelser har påvist, at olodaterol ikke hæmmer CYP-enzymmer eller lægemiddeltransportører ved de plasmakoncentrationer, der opnås i klinisk praksis.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende reproduktion for tiotropium og olodaterol, eller en kombination af begge substanser. Dyreforsøg af de individuelle substanser har ikke indikeret uønskede virkninger vedrørende fertiliteten (se pkt. 5.3).

Graviditet

Tiotropium

Der er meget begrænsede data fra brug af tiotropium til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Olodaterol

Der foreligger ingen kliniske data for brug af olodaterol til gravide kvinder. Prækliniske undersøgelser med olodaterol i doser mange gange højere end de terapeutiske doser, påviste virkninger, der er typiske for beta-adrenerge agonister (se pkt. 5.3).

Som en forholdsregel bør man undlade brug af Spiolto Respimat under graviditet.

Ligesom andre beta₂-adrenerge agonister kan det aktive stof olodaterol virke hæmmende på en fødsel på grund af en afslappende virkning på den glatte muskulatur i livmoderen.

Amning

Der er ingen kliniske data vedrørende eksponering af ammende kvinder for tiotropium og/eller olodaterol.

I dyreforsøg er både tiotropium og olodaterol og/eller deres metabolitter blevet påvist i mælken hos diegivende rotter, men det vides ikke, om tiotropium og/eller olodaterol udskilles i human mælk.

Beslutning om hvorvidt amningen skal fortsættes/stoppes, eller behandlingen med Spiolto Respimat skal fortsættes/seponeres tages under hensyntagen af barnets gavn af at blive ammet og kvindens gavn af behandling med Spiolto Respimat.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner er ikke undersøgt. Patienterne bør rådgives om risikoen for svimmelhed og sløret syn ved brug af Spiolto Respimat. Derfor tilrådes forsigtighed ved bilkørsel eller betjening af maskiner hvis patienterne får sådanne symptomer, og derved bør undgå potentielt risikable aktiviteter som f.eks. bilkørsel eller betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Mange af de anførte bivirkninger kan relateres til de antikolinerge og β₂-adrenerge egenskaber for henholdsvis tiotropiumbromid og olodaterol.

b. Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af bivirkningerne i nedenstående tabel er baseret på ikke-korrigerede incidensrater for bivirkninger (dvs. bivirkninger tilskrevet Spiolto Respimat) i den gruppe, der fik tiotropium 5 mikrogram/olodaterol 5 mikrogram (1707 patienter), fra samlet set 7 aktivt kontrollerede eller placebokontrollerede kliniske parallelgruppestudier med KOL-patienter og med behandlingsperioder fra 4 til 52 uger.

Bivirkninger rapporteret i de kliniske studier med Spiolto Respimat, er anført nedenfor i henhold til systemorganklasse.

Indeholdt heri er også tidligere rapporterede bivirkninger for hvert af de aktive stoffer.

Hyppigheden er defineret som følger:

Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| Systemorganklasse | Bivirkning | Hyppighed |
|---|--|-------------------|
| Infektioner og parasitære sygdomme | Nasopharyngitis | Sjælden |
| Metabolisme og ernæring | Dehydrering | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Svimmelhed | Ikke almindelig |
| | Søvnløshed | Ikke almindelig |
| | Hovedpine | Ikke almindelig |
| Øjne | Sløret syn | Sjælden |
| | Glaukom | Ikke kendt |
| | Øget intraokulært tryk | Ikke kendt |
| Hjerte | Atrieflimren | Ikke almindelig |
| | Takykardi | Ikke almindelig |
| | Palpitationer | Ikke almindelig |
| | Supraventrikulær takykardi | Sjælden |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hoste | Ikke almindelig |
| | Dysfoni | Ikke almindelig |
| | Laryngitis | Sjælden |
| | Pharyngitis | Sjælden |
| | Epistaxis | Sjælden |
| | Bronkospasme | Ikke kendt |
| | Sinuitis | Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed | Almindelig |
| | Obstipation | Ikke almindelig |
| | Oropharyngeal candidiasis | Sjælden |
| | Gingivitis | Sjælden |
| | Kvalme | Sjælden |
| | Intestinal obstruktion Paralytisk ileus | Ikke kendt |
| | Dysfagi | Ikke kendt |
| | Gastroøsofageal reflux | Ikke kendt |
| | Glossitis | Ikke kendt |
| | Stomatitis | Ikke kendt |
| | Caries | Ikke kendt |
| | Hud og subkutane væv, Immunsystemet | Hypersensitivitet |
| Angioødem | | Sjælden |
| Urticaria | | Sjælden |
| Kløe | | Sjælden |
| Anafylaktisk reaktion | | Ikke kendt |
| Udslæt | | Ikke kendt |
| Hudinfektion og sår på huden | | Ikke kendt |
| Tør hud | | Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi | Sjælden |
| | Ondt i ryggen ¹ | Sjælden |
| | Hævede led | Ikke kendt |
| Nyrer og urinveje | Urinretention | Sjælden |
| | Urinvejsinfektion | Sjælden |
| | Dysuri | Sjælden |

¹ Uønsket virkning rapporteret ved brug af Spiolto Respimat, men ikke ved brug af hvert af de aktive stoffer for sig.

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Spiolto Respimat kombinerer stofferne tiotropium og olodaterol og har derfor både antikolinerge og β_2 -adrenerge egenskaber.

Antikolinerg bivirkningsprofil

Den hyppigst observerede, antikolinerge bivirkning var mundtørhed, der i de 52 uger varende kliniske langtidsstudier forekom hos ca. 1,7 % af patienter behandlet med Spiolto Respimat og hos 2,7 % og 1 % i henholdsvis tiotropium 5 mikrogram gruppen og olodaterol 5 mikrogram gruppen. Mundtørhed medførte seponering af behandlingen hos 1 ud af 1029 patienter (0,1 %) behandlet med Spiolto Respimat.

Alvorlige antikolinerge bivirkninger, omfatter glaukom, forstoppelse, intestinal obstruktion (herunder paralytisk ileus) og urinretention.

β -adrenerg bivirkningsprofil

De hyppigst observerede, β -adrenerge bivirkninger observeret i de 52 uger varende kliniske langtidsstudier var palpitationer, takykardi og hypertension.

Det aktive stof olodaterol er en langtidsvirkende β_2 -adrenerge agonist. Derfor kan der forekomme andre bivirkninger relateret til β -adrenerge agonister, som f.eks. arytmi, myokardieiskæmi, angina pectoris, hypotension, tremor, nervøsitet, muskelspasmer, træthed, utilpashed, hypokaliæmi, hyperglykæmi og metabolisk acidose.

d. Andre særlige populationer

Med stigende alder kan hyppigheden af antikolinerge virkninger tiltage.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
dkma@dkma.dk

4.9 **Overdosering**

Der er begrænset information om overdosering med Spiolto Respimat. Spiolto Respimat er blevet undersøgt med op til 5 mikrogram/10 mikrogram (tiotropium/olodaterol) hos KOL-patienter og med op til 10 mikrogram/40 mikrogram (tiotropium/olodaterol) hos raske personer, og der blev ikke set nogen klinisk betydende bivirkninger. En overdosering kan føre til forstækning af tiotropiums antimuskarine virkning og/eller af olodaterols β_2 -adrenerge virkning.

Symptomer

Overdosering med det antikolinerge lægemiddel tiotropium

Høje doser tiotropium kan føre til antikolinerge tegn og symptomer.

Inhalation af en dosis indeholdende op til 340 mikrogram tiotropium medførte ingen systemisk antikolinerge bivirkninger hos raske frivillige personer. Udover tørhed i mund/svælg og tørhed af næseslimhinden, blev der ikke set nogen betydende bivirkninger efter 14 dages dosering med op til 40 mikrogram tiotropium inhalationsvæske, opløsning hos raske frivillige personer med undtagelse af en udtalt reduktion af spyttsekretionen fra dag 7 og frem.

Overdosering med β_2 -agonisten olodaterol

En overdosis olodaterol medfører sandsynligvis kraftigere β_2 -adrenerge agonistbivirkninger, f.eks. myokardieiskæmi, hypertension eller hypotension, takykardi, arytmier, palpitationer, svimmelhed, nervøsitet, søvnløshed, angst, hovedpine, tremor, mundtørhed, muskelspasmer, kvalme, træthed, utilpashed, hypokaliæmi, hyperglykæmi og metabolisk acidose.

Behandling af en overdosis

Spiolto Respimat bør seponeres. Instituer understøttende og symptomatisk behandling. I alvorlige tilfælde bør der ske indlæggelse. Brug af kardioselektive betablokkere kan overvejes, men i så fald skal der udvises meget stor forsigtighed, da brug af beta-adrenerge blokkere kan udløse bronkospasme.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: R03AL06. Lægemidler til obstruktive luftvejssygdomme, adrenergika i kombination med antikolinergika.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Spiolto Respimat

Spiolto Respimat inhalationsvæske er en kombination af den langtidsvirkende muskarinreceptorantagonist tiotropium og den langtidsvirkende β_2 -adrenerge agonist olodaterol (LAMA/LABA) i fast-dosis, dispenseret via Respimat soft-mist inhalator.

De to aktive stoffer udøver en additiv bronkodilaterende virkning grundet deres forskellige virkningsmekanisme. Og idet muskarinreceptorer ser ud til at være mere fremherskende i de centrale luftveje, mens β_2 -adrenoceptorer i højere grad findes i de perifere luftveje, bør en kombination af tiotropium og olodaterol medføre en optimal bronkodilatation i både centrale og perifere luftveje.

Tiotropium

Tiotropium er en langtidsvirkende, specifik muskarinreceptorantagonist med sammenlignelig affinitet over for undertyperne M₁ til M₅. I luftvejene binder tiotropiumbromid sig kompetitivt og reversibelt til M₃-receptorerne i den glatte bronkiemuskulatur og blokerer derved acetylcholins kolinerge (bronkokonstriktive) virkning resulterende i afslapning af den glatte bronkiemuskulatur. Virkningen var dosisafhængig og varede over 24 timer. Efter inhalation udviser det N-kvarternære antikolinergikum tiotropium en selektiv virkning topikalt i lungerne og medfører et acceptabelt, terapeutisk interval, før systemisk antikolinerg virkninger kan forekomme.

Olodaterol

Olodaterol har høj affinitet og høj selektivitet for den humane beta₂-adrenerge receptor. *In vitro* undersøgelser har påvist, at olodaterol udviser en agonistaktivitet over for beta₂-adrenerge receptorer, som er 241 gange højere end over for beta₁-adrenerge receptorer og 2299 gange højere end over for beta₃-adrenerge receptorer. Olodaterol udøver sin farmakologiske virkning ved at binde sig til, og aktivere, beta₂-adrenerge receptorer efter inhalation.

Aktivering af disse receptorer i luftvejene medfører en stimulation af intracellulær adenylcyklase, der er et enzym, som medierer syntesen af cyklisk-3',5'-adenosinmonofosfat (cAMP). Forhøjede niveauer for cAMP inducerer bronkodilatation via afslapning af glatte muskelceller i luftvejene.

Olodaterol har en præklinisk profil som en langtidsvirkende selektiv beta₂-adrenerg agonist (LABA) med en hurtigt indsættende virkning og en virkningsvarighed på mindst 24 timer.

Beta-adrenerge receptorer inddeles i tre undertyper: beta₁-adrenerge receptorer er de der overvejende findes på hjertemuskulatur, beta₂-adrenerge receptorer der overvejende findes på glat muskulatur i luftvejene, og beta₃-adrenerge receptorer der overvejende findes i fedtvæv. Beta₂-agonister medfører bronkodilatation. Ud over at beta₂-adrenerge receptorer er den fremherskende adrenerge receptor i glat muskulatur i luftvejene, findes de også på overfladen af en række andre celler, herunder lunge-epitelceller og lunge-endotelceller samt i hjertet. Beta₂-receptorers funktion i hjertet er ikke klarlagt, men deres tilstedeværelse øger muligheden for, at selv meget selektive beta₂-adrenerge agonister kan have kardiale virkninger.

Virksomheder på den kardielle elektrofysiologi

Tiotropium

Tiotropium medførte ikke nogen signifikant forlængelse af QT-intervallet på ekg efter inhalation af tiotropium inhalationspulver 18 mikrogram og 54 mikrogram (svarende til tre gange den terapeutiske dosis), vist ved et dedikeret QT-studie med 53 raske frivillige personer over 12 dage

Olodaterol

Virksomheden af olodaterol på QT-/QTc-intervallet blev undersøgt hos 24 raske frivillige af begge køn i et dobbeltblindet, randomiseret, placebo- og aktivt (moxifloxacin) kontrolleret studie. Ved placebo-sammenligning af olodaterol i enkeltdoser på 10, 20, 30 og 50 mikrogram blev der påvist gennemsnitlige, dosisafhængige ændringer i QT-intervallet i forhold til *baseline*, 20 minutter til 2 timer efter doseringen, hvor QT-intervallet blev øget fra 1,6 (10 mikrogram olodaterol) til 6,5 millisekunder (50 mikrogram olodaterol), og øvre

grænse for de dobbeltsidede 90 % sikkerhedsintervaller var under 10 millisekunder for individuelt korrigeret QT (QTcI) ved alle dosisniveauer.

Virkningen af 5 mikrogram og 10 mikrogram olodaterol på hjertefrekvens og hjerterytme blev undersøgt ved kontinuerlig 24-timers ekg-optagelse (Holter-monitorering) hos en undergruppe på 772 patienter i de 48 uges placebokontrollerede fase III-studier. Der sås ingen dosis- eller tidsrelaterede tendenser eller mønstre for størrelsen af de gennemsnitlige ændringer i hjertefrekvens eller præmature hjerteslag. Ændringer i præmature hjerteslag fra *baseline* og til afslutning af behandlingen tydede ikke på nogen betydende forskelle mellem olodaterol 5 mikrogram, 10 mikrogram og placebo.

Spiolto Respimat

To 52 ugers, randomiserede dobbeltblindede studier med Spiolto Respimat, omfattede 5162 KOL-patienter. I en samlet analyse på målinger udført 40 minutter efter doseringen på dag 85, 169 og 365, var antallet af forsøgspersoner med ændringer på >30 millisekunder i det *baseline*-korrigerede QTcF-interval (Fredericia korrektion), henholdsvis 3,1 %, 4,7 % og 3,6 % i Spiolto Respimat gruppen og henholdsvis 4,1 %, 4,4 % og 3,6 % for olodaterol 5 mikrogram gruppen og henholdsvis 3,4 %, 2,3 % og 4,6 % for tiotropium 5 mikrogram gruppen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske fase III-udviklingsprogram for Spiolto Respimat omfattede tre randomiserede, dobbeltblindede studier:

- (i) To ens 52 uges parallelgruppestudier med sammenligning af Spiolto Respimat og tiotropium 5 mikrogram og olodaterol 5 mikrogram (1029 forsøgspersoner fik Spiolto Respimat) [Studie 1 og 2].
- (ii) Et 6 uges overkrydsningsstudie med sammenligning af Spiolto Respimat og tiotropium 5 mikrogram og olodaterol 5 mikrogram og placebo (139 forsøgspersoner fik Spiolto Respimat) [Studie 3].

I disse studier blev sammenligningspræparaterne tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram og placebo givet via Respimat inhalatoren.

Patientkarakteristika

De fleste af de 5162 patienter rekrutteret til de globale 52 ugers studier [Studie 1 og 2] var mænd (73 %), hvide (71 %) eller asiater (25 %) med en gennemsnitsalder på 64,0 år. Den gennemsnitlige FEV₁ målt efter bronkodilatation var 1,37 l (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). Den gennemsnitlige forbedring efter β_2 -agonist var 16,6 % i forhold til *baseline* (0,171 l). Tilladt anvendelse af anden samtidig behandling mod lungelidelser omfattede steroider til inhalation [47 %] og xanthiner [10 %].

6 uges studiet [Studie 3] blev udført i Europa og Nordamerika. De fleste af de 219 rekrutterede patienter var mænd (59 %) og hvide (99 %) med en gennemsnitsalder på 61,1 år. Den gennemsnitlige FEV₁ efter bronkodilatation var 1,55 l (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). Den gennemsnitlige forbedring efter β_2 -agonist var 15,9 % i forhold til *baseline* (0,193 l). Tilladt anvendelse af anden samtidig behandling mod lungelidelser omfattede steroider til inhalation [41 %] og xanthiner [4 %].

Virkninger på lungefunktionen

I de to 52 uges studier gav Spiolto Respimat én gang daglig om morgenen en klar forbedring af lungefunktionen inden for 5 minutter efter den første dosis sammenlignet

med tiotropium 5 mikrogram (gennemsnitlig forbedring af FEV₁ på 0,137 l for Spiolto Respimat *versus* 0,058 l for tiotropium 5 mikrogram [$p < 0,0001$] og 0,125 l for olodaterol 5 mikrogram [$p = 0,16$]).

Efter 24 uger sås for Spiolto Respimat i begge studier signifikante forbedringer i FEV₁ AUC_{0-3t} og trough (dalværdi) FEV₁ (de primære endepunkter for lungefunktionen) sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram og olodaterol 5 mikrogram (Tabel 1).

Tabel 1 Forskel i FEV₁ AUC_{0-3t} og trough FEV₁ respons for Spiolto Respimat sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram og olodaterol 5 mikrogram efter 24 uger (Studie 1 og 2)

| | FEV ₁ AUC _{0-3t} respons | | | | Trough FEV ₁ respons | | | |
|---|--|--------------|----------|--------------|---------------------------------|--------------|----------|--------------|
| | Studie 1 | | Studie 2 | | Studie 1 | | Studie 2 | |
| | n | Middel-værdi | n | Middel-værdi | n | Middel-værdi | n | Middel-værdi |
| Spiolto Respimat <i>versus</i> | 522 | -- | 502 | -- | 521 | -- | 497 | -- |
| tiotropium 5 mikrogram | 526 | 0,117 l | 500 | 0,103 l | 520 | 0,071 l | 498 | 0,050 l |
| olodaterol 5 mikrogram | 525 | 0,123 l | 507 | 0,132 l | 519 | 0,082 l | 503 | 0,088 l |

Baseline FEV₁ før behandling: Studie 1 = 1,16 l, Studie 2 = 1,15 l.

$p \leq 0,0001$ for alle sammenligninger.

n=antal patienter

Patienter med en højere grad af reversibilitet ved *baseline* oplevede generelt et højere bronkodilaterende respons med Spiolto Respimat end patienter med en lavere reversibilitet ved *baseline*.

De øgede bronkodilaterende virkninger af Spiolto Respimat sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram og olodaterol 5 mikrogram blev opretholdt i hele behandlingsperioden på 52 uger. Ligeledes sås en forbedring af PEF (peak ekspiratorisk flow) målt morgen og aften sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram og olodaterol 5 mikrogram, vurderet ved hjælp af patienternes daglige registreringer.

I 6 uges studiet medførte Spiolto Respimat et signifikant større FEV₁-respons sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram og placebo ($p < 0,0001$) i hele doseringsintervallet på 24 timer (Tabel 2).

Tabel 2 Gennemsnitlig forskel i FEV₁ (l) efter 3 timer, 12 timer og 24 timer og forskellen i trough (dalværdi) FEV₁ (l) for Spiolto Respimat sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram og placebo efter 6 uger (Studie 3)

| | n | 3 timer, gnm.snit | n | 12 timer, gnm.snit | 24 timer, gnm.snit ¹ | Trough |
|---|-----|----------------------|-----|-----------------------|------------------------------------|--------|
| Spiolto Respimat <i>versus</i> | 138 | | 138 | | | |
| tiotropium 5 mikrogram | 137 | 0,109 | 135 | 0,119 | 0,110 | 0,079 |
| olodaterol 5 | 138 | 0,109 | 136 | 0,126 | 0,115 | 0,092 |

| | | | | | | |
|------------------|-----|-------|-----|-------|-------|-------|
| mikrogram | | | | | | |
| Placebo | 135 | 0,325 | 132 | 0,319 | 0,280 | 0,207 |

Baseline FEV₁ før behandling = 1,30 l.

¹ Primært endepunkt.

p<0,0001 for alle sammenligninger.

n=antal patienter

Helbredsrelateret livskvalitet

Spiolto Respimat medførte en forbedring af helbredsrelateret livskvalitet i form af en reduktion af St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) totalscore. Efter 24 uger medførte Spiolto Respimat en statistisk signifikant forbedring af den gennemsnitlige SGRQ-totalscore sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram og olodaterol 5 mikrogram (Tabel 3). For alle SGRQ-domæner blev der vist forbedringer. Flere Spiolto Respimat-behandlede patienter havde en klinisk betydende forbedring af SGRQ-totalscore (MCID, defineret som en reduktion på mindst 4 enheder i forhold til *baseline*) end patienter behandlet med tiotropium 5 mikrogram (57,5 % *versus* 48,7 %, p=0,0001) og olodaterol 5 mikrogram (57,5 % *versus* 44,8 %, p<0,0001).

Tabel 3 SGRQ-totalscore efter 24 ugers behandling

| | | n | Middelværdi (ændring i forhold til <i>baseline</i>) | Forskel i forhold til Spiolto Respimat Middelværdi (p-værdi) |
|-------------------|-----------------------------------|----------|--|---|
| Totalscore | Baseline | | 43,5 | |
| | Spiolto Respimat | 979 | 36,7 (-6,8) | |
| | tiotropium 5 mikrogram | 954 | 37,9 (-5,6) | -1,23 (p=0,025) |
| | olodaterol 5 mikrogram | 954 | 38,4 (-5,1) | -1,69 (p=0,002) |

n=antal patienter

I to yderligere 12 ugers placebokontrollerede studier, blev SGRQ totalscore ved 12 uger også inkluderet som primært endepunkt, som et mål for helbredsrelateret livskvalitet.

I 12-ugers studierne viste Spiolto Respimat i 12. uge en forbedring af gennemsnitlig SGRQ totalscore (primært endepunkt) på -4,9 % (95% CI: -6,9, -2,9; p<0,0001) og -4,6 (95% CI: -6,5, -2,6; p<0,0001) sammenlignet med placebo. I en puljet understøttende analyse af 12-ugers studierne var andelen af patienter med en klinisk betydende forbedring af SGRQ totalscore ved uge 12 (defineret som en reduktion på mindst 4 enheder i forhold til *baseline*) større for Spiolto Respimat (52 % [206/393]) sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram (41 % [159/384]; odds ratio: 1,56 (95% CI: 1,17, 2,07), p=0,0022 og placebo (32 % [118/370]; odds ratio: 2,35 (95 % CI: 1,75, 3,16), p<0,0001).

Dyspnø

Spiolto Respimat medførte signifikant forbedring af den gennemsnitlige TDI fokale score 1,98 enheder efter 24 uger sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram (gennemsnitlig forskel 0,36, p=0,008) og olodaterol 5 mikrogram (gennemsnitlig forskel 0,42, p=0,002).

Hos flere Spiolto Respimat behandlede patienter end hos patienter behandlet med tiotropium 5 mikrogram, sås en klinisk betydende forbedring i TDI fokal score (MCID, defineret som en værdi på mindst 1 enhed) (54,9 % *versus* 50,6 %, p=0,0546) og olodaterol 5 mikrogram (54,9 % *versus* 48,2 %, p=0,0026).

Brug af behovsmedicin

Patienter behandlet med Spiolto Respimat brugte mindre salbutamol behovsmedicin i både dagtiden og om natten end patienter behandlet med tiotropium 5 mikrogram eller med olodaterol 5 mikrogram (gennemsnitsbrug i dagtiden var 0,76 gange per dag for Spiolto Respimat sammenlignet med 0,97 gange per dag for tiotropium 5 mikrogram og 0,87 gange per dag for olodaterol 5 mikrogram, $p < 0,0001$; gennemsnitsbrug om natten var 1,24 gange per dag for Spiolto Respimat sammenlignet med 1,69 gange per dag for tiotropium 5 mikrogram og 1,52 gange per dag for olodaterol 5 mikrogram, $p < 0,0001$).

Patient's Global Rating

Spiolto Respimat behandlede patienter oplevede en større bedring af deres luftvejslidelse end patienter behandlet med tiotropium 5 mikrogram eller med olodaterol 5 mikrogram, vurderet ved hjælp af en *Patient's Global Rating* (PGR) skala.

Eksacerbationer

Tiotropium 5 mikrogram har tidligere vist sig at medføre en statistisk signifikant reduktion af risikoen for en KOL-eksacerbation sammenlignet med placebo. I de to pivotale 52 uges studier (Studie 1 og 2) blev KOL-eksacerbationer taget med som et yderligere endepunkt. I det kombinerede datasæt var andelen af patienter, som fik mindst én moderat/svær KOL-eksacerbation, 27,7 % for Spiolto Respimat og 28,8 % for tiotropium 5 mikrogram ($p = 0,39$). Disse studier var ikke direkte designet til at vurdere virkningen af behandlinger på KOL-eksacerbationer.

Inspiratorisk kapacitet, gener ved vejtrækningen og fysisk udholdenhed

Virkningen af Spiolto Respimat på inspiratorisk kapacitet, gener ved vejtrækningen og symptom-begrænset fysisk udholdenhed blev undersøgt i tre randomiserede, dobbeltblindede studier med KOL-patienter:

- (i) I de to ens 6 ugers overkrydsningsstudier med sammenligning af Spiolto Respimat med tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram og placebo ved udførsel af cykel test med konstant belastning (450 forsøgspersoner fik Spiolto Respimat) [Studie 4 og 5].
- (ii) I et 12 ugers parallelgruppestudie med sammenligning af Spiolto Respimat med placebo ved udførsel af cykeltest med konstant belastning (139 forsøgspersoner fik Spiolto Respimat) og ved udførsel af gangtest med konstant ganghastighed (en undergruppe af patienter) [Studie 6].

Spiolto Respimat medførte efter 6 uger en signifikant forbedring af den inspiratoriske kapacitet i hvile to timer efter doseringen sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram (Studie 4: 0,114 l, $p < 0,0001$; Studie 5: 0,088 l, $p = 0,0005$), olodaterol 5 mikrogram (Studie 4: 0,119 l, $p < 0,0001$; Studie 5: 0,080 l, $p = 0,0015$) og placebo (Studie 4: 0,244 l, $p < 0,0001$; Studie 5, 0,265 l, $p < 0,0001$).

I Studie 4 og 5 medførte Spiolto Respimat efter 6 uger en signifikant forbedring af den fysiske udholdenhed ved cykeltest sammenlignet med placebo (Studie 4: geometrisk middelværdi af udholdenheden på 454 sekunder for Spiolto Respimat sammenlignet med 375 sekunder for placebo (en forbedring på 20,9 %, $p < 0,0001$); Studie 5: geometrisk middelværdi af udholdenheden på 466 sekunder for Spiolto Respimat sammenlignet med 411 sekunder for placebo (en forbedring på 13,4 %, $p < 0,0001$)).

I Studie 6 medførte Spiolto Respimat efter 12 uger en signifikant forbedring af den fysiske udholdenhed ved cykeltest sammenlignet med placebo (geometrisk middelværdi af udholdenheden på 528 sekunder for Spiolto Respimat sammenlignet med 464 sekunder for placebo (en forbedring på 13,8 %, $p=0,021$)).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Spiolto Respimat i alle undergrupper af den pædiatriske population ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

a. Generel indledning

Ved samtidig administration af tiotropium og olodaterol til inhalation var de farmakokinetiske parametre for hvert stof de samme som ved administration af hvert af de aktive stoffer for sig.

Tiotropium og olodaterol udviser en lineær farmakokinetik i det terapeutiske interval. Ved gentagen administration med inhalation én gang daglig blev steady state for tiotropium opnået på dag 7. Ved inhalation én gang daglig blev steady state for olodaterol opnået efter 8 dage, og omfanget af eksponeringen blev øget op til 1,8 gange sammenlignet med en enkeltdosis.

b. Generelle karakteristika for de aktive substanser efter administration af lægemidlet

Absorption

Tiotropium: Urinudskillelsesdata fra unge, raske frivillige tyder på, at ca. 33 % af dosis, inhaleret via Respimat inhalatoren, når det systemiske kredsløb. Den absolutte biotilgængelighed efter oral administration af opløsningen var 2-3 %. De maksimale plasmakoncentrationer af tiotropium ved inhalation via Respimat inhalatoren ses efter 5-7 minutter.

Olodaterol: Hos raske frivillige blev den absolutte biotilgængelighed af olodaterol efter inhalation estimeret til at være ca. 30 %, hvorimod den absolutte biotilgængelighed var under 1 % efter administration af en oral opløsning. Normalt opnås de maksimale plasmakoncentrationer af olodaterol efter inhalation af lægemidlet via Respimat inhalatoren inden for 10 til 20 minutter.

Fordeling

Tiotropium har en plasmaproteinbinding på 72 % og et fordelingsvolumen på 32 l/kg. Studier med rotter har påvist, at tiotropium ikke passerer blod-hjerne-barrieren i betydelig omfang.

Olodaterol har en plasmaproteinbinding på ca. 60 % og et fordelingsvolumen på 1110 l. Olodaterol er et substrat for P-gp, OAT1, OAT3 og OCT1-transportørerne. Olodaterol er ikke et substrat for følgende transportører: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 og OCT3.

Biotransformation

Tiotropium: Graden af metabolisering er lille. Dette er påvist ved, at 74 % af en intravenøs dosis udskilles uomdannet med urinen. Esteren tiotropium spaltes ikke-enzymatisk til alkohol (N-metylskopin) og syre (ditietylglykolsyre), som ikke binder sig til muskarinreceptorer. *In vitro*-undersøgelser af humane levermikrosomer og humane hepatocytter tyder på, at noget af lægemidlet (<20 % af dosis efter intravenøs administration) metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 2D6- og 3A4-afhængig oxidering og efterfølgende glutation-konjugering til en række fase II-metabolitter.

Olodaterol metaboliseres i væsentlig grad ved direkte glukuronidering og ved O-demetylering af methoxydelen efterfulgt af konjugering. Ud af de seks påviste metabolitter er det kun det ukonjugerede demetyleringsprodukt, der binder sig til beta₂-receptorer. Efter kronisk inhalationsbehandling med den anbefalede terapeutiske dosis eller doser op til 4 gange højere, kunne denne metabolit dog ikke påvises i plasma. Cytokrom P450-isoenzymene CYP2C9 og CYP2C8, med et ubetydeligt bidrag fra CYP3A4, medvirker ved O-demetyleringen af olodaterol, mens det har vist sig, at UGT2B7, UGT1A1, 1A7 og 1A9 isoformerne af uridindifosfatglycosyltransferase medvirker ved dannelse af glukuronider af olodaterol.

Elimination

Tiotropium: Den totale clearance hos raske frivillige er 880 ml/min. Intravenøst administreret tiotropium udskilles hovedsageligt uomdannet i urinen (74 %). Efter inhalation indtil steady state Hos KOL-patienter i inhalationsbehandling og i steady-state, er urinudskillelsen 18,6 % af dosis, mens resten, der hovedsageligt er ikke-absorberet lægemiddel, udskilles med fæces. Den renale clearance for tiotropium overstiger den glomerulære filtrationshastighed, hvilket tyder på aktiv udskillelse i urinen. Hos KOL-patienter varierer den effektive halveringstid for tiotropium efter inhalation fra 27 til 45 timer.

Olodaterol: Hos raske frivillige er den totale clearance for olodaterol 872 ml/min, og den renale clearance er 173 ml/min. Efter intravenøs administration af [¹⁴C]-mærket olodaterol blev 38 % af den radioaktive dosis genfundet i urinen, og 53 % blev genfundet i fæces. Efter intravenøs administration blev der genfundet 19 % uomdannet olodaterol i urinen. Efter oral administration blev der kun genfundet 9 % af radioaktiviteten (0,7 % uomdannet olodaterol) i urinen, mens størstedelen blev genfundet i fæces (84 %). Over 90 % af dosis blev udskilt inden for 6 og 5 dage efter henholdsvis intravenøs og oral administration. Efter inhalation udgjorde udskillelsen af uomdannet olodaterol i urinen inden for doseringsintervallet hos raske frivillige ved steady state 5-7 % af dosis. Plasmakoncentrationerne af olodaterol efter inhalation aftager på en multifasisk måde med en terminal halveringstid på ca. 45 timer.

c. Patientkarakteristika

Tiotropium: Som forventet for alle lægemidler, der hovedsageligt udskilles renalt, sker der ved stigende alder et fald i den renale clearance for tiotropium fra 347 ml/min hos KOL-patienter <65 år til 275 ml/min hos KOL-patienter ≥65 år. Dette medførte ikke en tilsvarende forøgelse af værdierne for AUC_{0-6,ss} eller C_{max,ss}.

Olodaterol: Der er foretaget en farmakokinetisk metaanalyse af data fra 2 kontrollerede kliniske studier, der omfattede 405 KOL-patienter og 296 astmapatienter. Analysen viste,

at indvirkningen af alder, køn og vægt på den systemiske eksponering for olodaterol ikke nødvendigvis gør dosisjustering.

Race

Olodaterol: Sammenligning af farmakokinetiske data inden for, og på tværs af, studier med olodaterol påviste en tendens til en større systemisk eksponering hos japanere og andre asiater end hos kaukasiere.

I kliniske studier med kaukasiere og asiater, med op til et års brug af olodaterol Respimat i doser på op til det dobbelte af den anbefalede terapeutiske dosis, blev der ikke påvist nogen bekymrende sikkerhedsmæssige forhold.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Tiotropium: Inhalation af tiotropium én gang daglig indtil steady state hos KOL-patienter med let nedsat nyrefunktion (CL_{CR} 50-80 ml/min), medførte en lidt højere $AUC_{0-6,ss}$ (mellem 1,8 og 30 % højere) og tilsvarende lidt højere $C_{max,ss}$, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion ($CL_{CR} >80$ ml/min). Hos personer med moderat til svært nedsat nyrefunktion ($CL_{CR} <50$ ml/min) medførte intravenøs administration af tiotropium en fordobling af den totale eksponering (82 % højere AUC_{0-4t} og 52 % højere C_{max}) sammenlignet med personer med normal nyrefunktion, og dette blev bekræftet af observationer efter inhalation af inhalationspulver i kapsler.

Olodaterol: Der var ingen klinisk betydningsfulde forøgelser af den systemiske eksponering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Patienter med nedsat leverfunktion

Tiotropium: Leverinsufficiens forventes ikke for at have nogen betydningsfuld indflydelse på farmakokinetikken for tiotropium. Tiotropium udskilles hovedsageligt renalt (74 % hos unge, raske frivillige) og via simpel, ikke-enzymatisk esterspaltning til farmakologisk inaktive nedbrydningsprodukter.

Olodaterol: Der var ingen evidens for forskelle i eliminationen af olodaterol mellem personer med let eller moderat nedsat leverfunktion og raske kontrolpersoner, og der var heller ingen forskelle med hensyn til proteinbinding. Der er ikke udført studier på personer med svært nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Tiotropium + olodaterol

I prækliniske undersøgelser med kombinationen tiotropium/olodaterol blev der kun set virkninger ved eksponeringer, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad, og derfor vurderet til at være af lille klinisk betydning.

Tiotropium

Studier om genotoksicitet og karcinogen potentiale påviste ingen særlig risiko for mennesker.

Skadelige virkninger på drægtighed, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling kunne kun påvises ved dosisniveauer, der var toksiske for moderen. Tiotropiumbromid var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. De observerede respiratoriske (irritation) og urogenitale (prostatitis) ændringer og reproduktionstoksicitet sås ved lokale eller systemiske eksponeringer, der var over 5 gange højere end den terapeutiske eksponering.

Olodaterol

Studier om genotoksicitet og karcinogent potentiale påviste ingen særlig risiko for mennesker.

Der blev set øgede incidenser af leiomyom i mesovariet hos rotter og af leiomyom og leiomyosarkom i livmoderen hos mus, hvilket anses for en klassevirkning, der ses hos gnavere efter langtidseksponering for høje doser af β_2 -agonister. Til dato er β_2 -agonister ikke blevet sat i forbindelse med kræft hos mennesker.

Hos rotter forekom der ingen teratogene virkninger efter inhalation af doser på 1054 mikrogram/kg/dag (>2600 gange den humane eksponering (AUC_{0-24t}) ved en dosis på 5 mikrogram). Hos drægtige NZW-kaniner medførte en dosis på 2489 mikrogram olodaterol/kg/dag til inhalation (ca. 7130 gange den humane eksponering ved en dosis på 5 mikrogram baseret på AUC_{0-24t}) en fostertoksicitet, der er karakteristisk efter beta-adrenerg receptorstimulation. Dette omfattede uensartet ossifikation, korte/bøjede knogler, delvist åbne øjne, ganespalte og kardiovaskulære abnormiteter. Der forekom ingen betydende virkninger ved en dosis på 974 mikrogram/kg/dag til inhalation (ca. 1353 gange den humane eksponering ved en dosis på 5 mikrogram baseret på AUC_{0-24t}).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Benzalkoniumchlorid

Dinatriumedetat

Renset vand

1M saltsyre (til justering af pH)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter ibrugtagning af patron: 3 måneder

Efter ibrugtagning af inhalator: 1 år

Anbefalet brug: 6 patroner per inhalator

Bemærk: Funktionen af Respimat inhalatoren til flergangsbrug er påvist i test til 540 pust (hvilket svarer til 9 patroner).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke fryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type og materiale for den beholder, der er i kontakt med produktet:

Opløsningen er påfyldt en polyethylen-/polypropylen-patron med et låg af polypropylen med integreret forseglingsring af silikone. Patronen ligger inde i en cylinder af aluminium. Hver patron indeholder 4 ml inhalationsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser og udstyr:

| | |
|----------------------------|---|
| Enkeltpakning: | 1 Respimat inhalator til flergangsbrug og 1 patron med medicin til 60 pust (30 dagsdoser). |
| Tredobbelt pakning: | 1 Respimat inhalator til flergangsbrug og 3 patroner med medicin til 60 pust (30 dagsdoser) i hver. |
| Enkelt refill-pakning: | 1 patron med medicin til 60 pust (30 dagsdoser). |
| Tredobbelt refill-pakning: | 3 patroner med medicin til 60 pust (30 dagsdoser) i hver. |

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Repræsentant

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Strødamvej 52
2100 København Ø

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

54282

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

17. juni 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

15. november 2018

Tilskudsstatus: Generelt tilskud

Udleveringsgruppe: B

Pris: Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk