

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spiolto Respimat 2,5 mikrogram/2,5 mikrogram inhalasjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En levert dose er 2,5 mikrogram tiotropium (som bromidmonohydrat) og 2,5 mikrogram olodaterol (som hydroklorid) pr. spray.

En levert dose er den dosen som er tilgjengelig for pasienten etter at sprayen har passert munnstykket.

Hjelpestoff med kjent effekt: Dette legemidlet inneholder 0,0011 mg benzalkoniumklorid i hver inhalasjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning til inhalasjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Spiolto Respimat er indisert som bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Legemidlet er kun beregnet til inhalasjon. Patronen kan kun settes inn i og brukes i Respimat inhalator.

To inhalasjoner fra Respimat inhalator utgjør én medisinsk dose.

Voksne

Anbefalt dosering er 5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol gitt som to inhalasjoner fra Respimat inhalator en gang daglig, til samme tid hver dag.

Anbefalt dosering bør ikke overskrides.

Eldre pasienter

Eldre pasienter kan bruke Spiolto Respimat i anbefalt dose.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon.

Spiolto Respimat inneholder tiotropium som hovedsakelig skilles ut via nyrene og olodaterol, som hovedsakelig metaboliseres i leveren

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med mild og moderat nedsatt leverfunksjon kan bruke Spiolto Respimat i anbefalt dose.

Det er ingen tilgjengelig data for bruk av olodaterol hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan bruke Spiolto Respimat i anbefalt dose. For pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 50 ml/min), se pkt. 4.4 og 5.2.

Spiolto Respimat inneholder olodaterol. Det er begrenset erfaring med bruk av olodaterol hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen relevant bruk av Spiolto Respimat i den pediatriske populasjonen (under 18 år).

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er kun beregnet til inhalasjon. Patronen kan kun settes inn i og brukes i Respimat gjenbruksinhalator. Respimat er en inhalator som utløser en tåkesky som skal inhaleres. Inhalatoren er ment å brukes flere ganger av én pasient, og en patron er ment å gi flere doser. Respimat gjenbruksinhalator kan benytte inntil 6 patroner før den må byttes ut med en ny inhalator.

Pasienter bør lese denne bruksanvisningen før de begynner å bruke Spiolto Respimat gjenbruksinhalator.

For å sikre riktig administrasjon av legemidlet, bør pasienten få opplæring i bruk av inhalatoren av lege eller annet helsepersonell.

Bruksanvisning for håndtering og bruk av Respimat gjenbruksinhalator

Pasienten behøver bare å bruke denne inhalatoren ÉN GANG DAGLIG. Det skal tas TO INHALASJONER hver gang den brukes.



- Dersom Spiolto Respimat ikke har vært brukt på mer enn 7 dager, utløs først en spray mot bakken.
- Dersom Spiolto Respimat ikke har vært brukt på mer enn 21 dager, skal trinn 4 til 6 under «Klargjøring for bruk» gjentas til en tåkesky er synlig. Trinn 4 til 6 gjentas ytterligere tre ganger.

Hvordan ta vare på Respimat gjenbruksinhalator

Munnstykket inkludert metalleden inne i munnstykket rengjøres med en fuktig klut eller serviett minst én gang i uken.

En mindre misfarging av munnstykket har ingen betydning for funksjonen av Respimat gjenbruksinhalator. Utsiden av Respimat gjenbruksinhalator tørkes med en fuktig klut ved behov.

Når er det nødvendig med en ny inhalator

Når pasienten har brukt en inhalator sammen med 6 patroner, må det skaffes en ny pakning med Spiolto Respimat som inneholder en inhalator. Bruk ikke Respimat gjenbruksinhalator i mer enn ett år etter innsettelse av første patron.



Klargjøring for bruk

1. Fjern det gjennomsiktige endestykket • La beskyttelseshetten være lukket. • Trykk på sikkerhetslåsen samtidig som du trekker det gjennomsiktige endestykket av med den andre hånden.	
2. Sett inn patronen • Skyv patronen inn i inhalatoren. • Sett inhalatoren på et fast underlag og trykk bestemt ned til den klikker på plass.	

3. Registrer patronen og sett det gjennomsiktige endestykke tilbake

- Sett et merke i avkrysningsboksen på inhalatoretiketten for å registrere antall patroner
- Sett det gjennomsiktige endestykket tilbake på plass til det høres et klikk.



4. Vri

- Hold beskyttelseshetten lukket.
- Vri det gjennomsiktige endestykket i samme retning som pilene på etiketten til det høres et klikk (1/2 omdreining).



5. Åpne

- Åpne beskyttelseshetten helt.



6. Trykk

- La inhalatoren peke ned mot bakken
- Trykk på doseringsknappen.
- Lukk beskyttelseshetten.
- Gjenta trinn 4-6 til en tåkesky blir synlig.
- Gjenta trinn 4-6 ytterligere tre ganger **etter at en tåkesky er synlig.**

Inhalatoren er nå klar til bruk og vil levere 60 inhalasjoner (30 doser)



Daglig bruk

VRI • Hold beskyttelseshetten lukket. • VRI det gjennomsiktige endestykket i samme retning som pilene på etiketten til det høres et klikk (1/2 omdreining).	
ÅPNE • ÅPNE beskyttelseshetten helt.	
TRYKK • Pust langsomt og fullstendig ut. • Lukk leppene rundt munnstykket uten å dekke til luftehullene. La inhalatoren peke inn mot svelget. • TRYKK på doseringsknappen mens pusten trekkes langsomt og dypt inn gjennom munnen. Fortsett å puste langsomt inn så lenge det føles komfortabelt. • Hold pusten i 10 sekunder eller så lenge det føles komfortabelt. • Gjenta VRI, ÅPNE og TRYKK. Ta totalt 2 inhalasjoner. • Lukk beskyttelseshetten til inhalatoren skal brukes igjen.	

Når skal Spiolto Respimat patronen byttes ut

Doseindikatoren viser hvor mange inhalasjoner det er igjen i patronen.



Det gjenstår 60 inhalasjoner



Det gjenstår mindre enn 10 inhalasjoner. Skaff en ny patron.



Patronen er brukt opp. Vri på det gjennomsiktige endestykket for å løsne den. Inhalatoren er nå i låst posisjon. Trekk patronen ut av inhalatoren. Sett inn en ny patron til det høres et klikk (se trinn 2). Den nye patronen vil stikke litt mer ut enn den første patronen gjorde (fortsett med trinn 3.) Husk å vri det gjennomsiktige endestykke på plass for å låse opp inhalatoren.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor tiotropium eller olodaterol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere overfølsomhet overfor atropin eller dets derivater, f. eks. ipratropium eller oksitropium.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Astma

Spiolto Respimat bør ikke brukes ved astma. Effekten og sikkerheten av Spiolto Respimat ved astma er ikke undersøkt.

Ikke til akutt bruk

Spiolto Respimat er ikke indisert for behandling av akutte episoder av bronkospasme, dvs. som akuttbehandling.

Paradoksal bronkospasme

Som med annen inhalasjonsterapi kan Spiolto Respimat føre til paradoksal bronkospasme som kan være livstruende. Hvis paradoksal bronkospasme inntreffer, må behandling med Spiolto Respimat avbrytes umiddelbart og erstattes med alternativ behandling.

Antikolinerge effekter relatert til tiotropium

Trangvinkelglaukom, prostatahyperplasi og blærehalsobstruksjon

På grunn av den antikolinerge aktiviteten til tiotropium skal Spiolto Respimat brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinkelglaukom, prostatahyperplasi og blærehalsobstruksjon.

Øyesymptomer

Pasienter bør advares mot å få sprayen i øynene. De bør informeres om at dette kan utløse eller forverre trangvinkelglaukom, gi øyesmerter eller ubehag, forbigående tåkesyn, halo eller fargefenomen i forbindelse med røde øyne som følge av økt blodtilførsel i konjunktiva eller ødem i kornea. Hvis symptomer på trangvinkelglaukom skulle oppstå, skal pasienten slutte å bruke Spiolto Respimat og kontakte lege umiddelbart.

Karies

Munntørhet, som er observert ved antikolinerg behandling, kan over lengre tid forårsake karies.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) øker plasmakonsentrasjonen når nyrefunksjonen reduseres. Spiolto Respimat skal derfor kun brukes hvis den forventede nytten av behandlingen oppveier den potensielle risikoen. Det er ingen erfaring over lang tid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Kardiovaskulære effekter

Erfaringen med Spiolto Respimat er begrenset hos pasienter med hjerteinfarkt i anamnesen i foregående år, ustabil eller livstruende hjertearytmi, sykehusinnleggelse med hjertesvikt i løpet av foregående år eller diagnostisert med paroksysmal takykardi (> 100 slag pr. minutt) fordi disse pasientene var ekskludert fra de kliniske studiene. Spiolto Respimat bør brukes med forsiktighet til disse pasientgruppene.

Som for andre beta₂-adrenerge agonister, kan olodaterol gi en klinisk signifikant kardiovaskulær effekt hos noen pasienter, målt som økning i hjerterefrekvens, blodtrykk og/eller symptomer. Dersom dette oppstår, bør det vurderes om behandlingen skal seponeres. I tillegg er det rapportert at adrenerge beta-agonister kan gi endringer i elektrokardiogram (EKG), som avflatning av T-bølgen og ST-segment depresjon, men den kliniske signifikansen for disse observasjonene er ikke kjent.

Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulære lidelser, spesielt iskemisk hjertesykdom, alvorlig dekompensert hjertesvikt, hjertearytmier, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, hypertensjon, og aneurisme, hos pasienter med krampelidelser eller tyreotoksikose, hos pasienter med kjent eller mistenkt forlengelse av QT-intervallet (f. eks. QT $> 0,44$ sekunder), og hos pasienter som er uvanlig følsomme overfor sympatomimetiske aminer.

Hypokalemi

Beta₂-adrenerge agonister kan føre til signifikant hypokalemi hos noen pasienter, som har potensiale til å gi kardiovaskulære bivirkninger. Reduksjonen av kaliumnivå i serum er vanligvis forbigående og krever ikke tilskudd. Hos pasienter med alvorlig KOLS, kan hypokalemi bli forsterket av hypoksi og samtidig behandling (se pkt. 4.5), som kan øke følsomheten for hjertearytmi.

Hyperglykemi

Inhalasjon av høye doser med beta₂-adrenerge agonister kan føre til en økning av glukosenivå i plasma.

Anestesi

Forsiktighet bør utvises ved planlagte operasjoner der det skal brukes halogenert hydrokarbon som anestesi, da det er en økt risiko for kardielle bivirkninger av beta-agonist bronkodilatorer.

Spiolto Respimat skal ikke brukes sammen med andre legemidler som inneholder langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister.

Pasienter som bruker inhalasjon av korttidsvirkende beta₂-adrenerge agonister regelmessig (f.eks. fire ganger daglig) bør rådes til å bruke disse kun for symptomatisk behandling av akutte respiratoriske symptomer.

Spiolto Respimat skal ikke brukes oftere enn én gang daglig.

Hypersensitivitet

Som for alle legemidler, kan akutte hypersensitivetsreaksjoner forekomme etter administrering av Spiolto Respimat.

Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid kan føre til hvesing og pusteproblemer (bronkospasmer). Pasienter med astma har økt risiko for disse bivirkningene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om det ikke har vært gjort noen formelle legemiddelinteraksjonsstudier med Spiolto Respimat og andre legemidler *in vivo*, har Spiolto Respimat vært brukt som inhalasjon samtidig med andre KOLS-legemidler, inkludert korttidsvirkende sympatomimetiske bronkodilatorer og inhalasjonskortikosteroider uten kliniske tegn på legemiddelinteraksjoner.

Antikolinerge preparater

Samtidig administrering av tiotropiumbromid, en av komponentene i Spiolto Respimat, med andre antikolinerge legemidler er ikke undersøkt og anbefales derfor ikke.

Adrenerge preparater

Samtidig bruk av andre adrenerge preparater (alene eller som del av kombinasjonsterapi), kan forsterke bivirkningene av Spiolto Respimat.

Xantinderivater, steroider eller diuretika

Samtidig behandling med xantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika, kan forsterke enhver hypokalemisk effekt av adrenerge agonister (se pkt. 4.4).

Beta-blokkere

Adrenerge beta-antagonister kan svekke eller blokkere effekten av olodaterol. Kardioselektive beta-blokkere kan vurderes, selv om de bør administreres med forsiktighet.

MAO-hemmere og trisykliske antidepressiva, QTc-forlengende legemidler

Monoaminoksidasehemmere eller trisykliske antidepressiva eller andre legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet, kan forsterke effekten av Spiolto Respimat på det kardiovaskulære systemet.

Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner

Det er ikke observert relevant effekt på systemisk eksponering av olodaterol i legemiddelinteraksjonsstudier ved samtidig administrering av flukonazol brukt som modell på hemming av CYP 2C9.

Samtidig administrering av ketokonazol som potent P-gp- og CYP3A4-hemmer økte systemisk eksponering av olodaterol med ca. 70 %. Ingen dosejustering er nødvendig for Spiolto Respimat.

In vitro forsøk har vist at olodaterol ikke hemmer CYP-enzymene eller legemiddeltransportører ved de plasmakonsentrasjonene som er nådd i klinisk praksis.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Tiotropium

Det foreligger svært begrenset mengde data for bruken av tiotropium hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved klinisk relevante doser (se pkt. 5.3).

Olodaterol

Ingen data for bruk av olodaterol hos gravide kvinner er tilgjengelig. Prekliniske data for olodaterol viste effekter typiske for betaadrenerge agonister ved doser mange ganger høyere enn terapeutiske doser (se pkt. 5.3).

Som en forsiktighetsregel er det foretrukket å unngå bruk av Spiolto Respimat under graviditet.

Som andre beta₂-adrenerge agonister kan olodaterol, som er en komponent i Spiolto Respimat, hemme rier på grunn av en relakserende effekt på glatt muskulatur i livmoren.

Amming

Det foreligger ingen kliniske data fra ammende kvinner som er eksponert for tiotropium og/eller olodaterol.

Olodaterol og tiotropium og deres metabolitter er påvist i melken hos diegivende rotter, men det er ukjent om tiotropium og/eller olodaterol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tatt i betraktning barnets fordeler av amming og morens fordeler av behandling, må det tas en beslutning om ammingen skal fortsette/avsluttes eller om behandlingen med Spiolto Respimat skal fortsette/avsluttes.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på fertilitet for tiotropium og olodaterol og kombinasjonen av begge komponentene. Prekliniske studier utført med enkeltkomponentene tiotropium og olodaterol viste ingen tegn til uønsket effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter bør imidlertid gjøres oppmerksomme på at svimmelhet og tåkesyn er rapportert ved bruk av Spiolto Respimat. Forsiktighet bør derfor utvises ved bilkjøring eller ved bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever slike symptomer, bør de unngå potensielt farlige gjøremål som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Mange av de angitte bivirkningene kan tilskrives de antikolinerge egenskapene til tiotropiumbromid eller de beta₂-adrenerge egenskapene til olodaterol, komponentene i Spiolto Respimat.

b. Oversikt over bivirkninger i tabellform

Frekvensene angitt for bivirkningene listet nedenfor er basert på insidensen av bivirkninger (dvs. hendelser relatert til Spiolto Respimat) sett i dosegruppen som fikk 5 mikrogram tiotropium/ 5 mikrogram olodaterol (5646 pasienter), samlet fra 8 aktiv- eller placebokontrollerte parallellgruppe kliniske studier hos KOLS-pasienter med behandlingsvarighet mellom 4 og 52 uker.

Bivirkninger rapportert i alle kliniske studier med Spiolto Respimat er vist nedenfor i henhold til organklasser. Dette inkluderer også alle bivirkninger som tidligere er rapportert for en av enkeltkomponentene.

Frekvensen er definert i henhold til følgende konvensjon:

Svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Dehydrering	ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	mindre vanlig
	Søvnløshet	sjelden
	Hodepine	mindre vanlig
Øyesykdommer	Tåkesyn	sjelden
	Glaukom	ikke kjent
	Økt intraokulært trykk	ikke kjent
Hjertesykdommer	Atrieflimmer	sjelden
	Takykardi	mindre vanlig
	Palpitasjoner	sjelden
	Supraventrikulær takykardi	sjelden
Karsykdommer	Hypertensjon	sjelden
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	mindre vanlig
	Dysfoni	mindre vanlig
	Laryngitt	sjelden
	Faryngitt	sjelden
	Epistakse	sjelden
	Bronkospasme	sjelden
	Sinusitt	ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrhet	mindre vanlig
	Forstoppelse	sjelden
	Orofaryngal candidiasis	sjelden
	Gingivitt	sjelden
	Kvalme	sjelden
	Intestinal obstruksjon, paralytisk ileus	ikke kjent
	Dysfagi	ikke kjent

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
	Gastroøsofageal reflukssykdom	ikke kjent
	Glossitt	ikke kjent
	Stomatitt	sjelden
	Karies	ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer, forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	sjelden
	Angioødem	sjelden
	Urtikaria	sjelden
	Kløe	sjelden
	Anafylaktisk reaksjon	ikke kjent
	Utslett	sjelden
	Hudinfeksjon og hudsår	ikke kjent
	Tørr hud	ikke kjent
Muskel-skjelett og bindevevssykdommer	Artralgi	sjelden
	Ryggsmerter ¹	sjelden
	Hevelse i ledd	sjelden
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon	sjelden
	Urinveisinfeksjon	sjelden
	Dysuri	sjelden

1 bivirkninger rapportert med Spiolto Respimat, men ikke med enkeltkomponentene

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Spiolto Respimat kombinerer antikolinerge og beta₂-adrenerge egenskaper på grunn av sine komponenter tiotropium og olodaterol.

Antikolinerg bivirkningsprofil

I langtidsstudien med Spiolto Respimat over 52 uker var den hyppigst observerte antikolinerge bivirkningen munntørrehet som oppsto hos ca. 1,3 % av pasientene som ble behandlet med Spiolto Respimat og 1,7 % og 1 % i gruppene som fikk henholdsvis 5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol. Munntørrehet førte til seponering hos 2 av 4968 pasienter (0,04 %) som ble behandlet med Spiolto Respimat.

Alvorlige uønskede hendelser forenlige med antikolinerge effekter omfatter glaukom, forstoppelse, intestinal obstruksjon inkl. paralytisk ileus og urinretensjon.

Beta-adrenerg bivirkningsprofil

Olodaterol, en komponent i Spiolto Respimat, inngår i den terapeutiske klassen av langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister. Det bør derfor tas hensyn til bivirkninger relatert til beta₂-adrenerge agonister som ikke er angitt ovenfor, som arytmi, myokardial iskemi, angina pectoris, hypotensjon, tremor, nervøsitet, muskelkramper, tretthet, sykdomsfølelse (malaise), hypokalemi, hyperglykemi og metabolsk acidose.

d. Andre spesielle populasjoner

En økning av antikolinerg effekt kan forekomme med økende alder.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon om overdosering med Spiolto Respimat. Spiolto Respimat har vært undersøkt opp til 5 mikrogram/10 mikrogram (tiotropium/olodaterol) hos KOLS-pasienter og opp til 10 mikrogram/40 mikrogram (tiotropium/olodaterol) hos friske personer. Ingen klinisk relevante effekter ble observert. En overdose kunne føre til forsterkede antimuskarine effekter av tiotropium og/eller forsterkede beta₂-effekter av olodaterol.

Symptomer

Overdose av antikolinerg tiotropium

Høye doser av tiotropium kan føre til antikolinerge tegn og symptomer.

Det var imidlertid ingen systemiske antikolinerge bivirkninger etter en enkelt inhalasjonsdose på opptil 340 mikrogram tiotropiumbromid hos friske frivillige. Utover dette ble ingen relevante bivirkninger observert, bortsett fra tørr munn/hals og tørr neseslimhinne etter 14 dagers dosering med opp til 40 mikrogram tiotropium inhalasjonsvæske til friske frivillige, med unntak av uttalt reduksjon i spyttproduksjon fra og med dag 7.

Overdose av beta₂-agonist olodaterol

En overdose av olodaterol vil sannsynligvis føre til forsterkede effekter som er typiske for beta₂-adrenerge agonister, f.eks. myokardial iskemi, hypertensjon eller hypotensjon, takykardi, arytmier, palpasjon, svimmelhet, nervøsitet, insomni, angst, hodepine, skjelving, munntørrehet, muskelkramper, kvalme, tretthet, sykdomsfølelse (malaise), hypokalemi, hyperglykemi og metabolsk acidose.

Behandling av overdose

Behandling med Spiolto Respimat bør avbrytes. Støttende og symptomatisk behandling er indisert. Alvorlige tilfeller bør legges inn på sykehus. Bruk av kardioselektive beta-blokkere kan vurderes, men kun med ytterste forsiktighet, da behandling med adrenerge beta-blokkere kan fremkalle bronkospasme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, adrenergika i kombinasjon med antikolinergika.

ATC-kode: R03AL06

Virkningsmekanisme

Spiolto Respimat

Spiolto Respimat er en inhalasjonsvæske med fast dosekombinasjon som inneholder den langtidsvirkende muskarinreseptorantagonisten tiotropium og den langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonisten olodaterol (LAMA/LABA), og som gis via Spiolto Respimat «soft mist» inhalator.

De to virkestoffene gir additiv bronkodilatasjon pga. sine ulike virkningsmekanismer. Siden muskarine reseptorer synes å være mer dominerende i de sentrale luftveiene mens adrenerge beta₂-reseptorer har et høyere ekspressionsnivå i de perifere luftveiene, bør en kombinasjon av tiotropium og olodaterol gi optimal bronkodilatasjon i alle deler av lungene.

Tiotropium

Tiotropiumbromid er en langtidsvirkende spesifikk muskarin reseptorantagonist. Den har lik affinitet til subtypene av muskarine reseptorer, M₁ til M₅. I luftveiene bindes tiotropiumbromid kompetitivt og reversibelt til M₃-reseptorene i bronkiens glatte muskulatur og antagoniserer de kolinerge effektene (bronkokonstriksjon) av acetylkolin, noe som fører til relaxering av bronkiens glatte muskulatur. Effekten var doseavhengig og varte i mer enn 24 timer. Som et N-kvartært antikolinergikum er tiotropiumbromid lokalt (bronko-)selektivt når det administreres ved inhalasjon og viser en akseptabel terapeutisk bredde før systemiske antikolinerge effekter forekommer.

Olodaterol

Olodaterol har høy affinitet og høy selektivitet til den humane adrenerge beta₂-reseptoren.

In vitro studier har vist at olodaterol har 241 ganger høyere agonistaktivitet på adrenerge beta₂-reseptorer sammenlignet med adrenerge beta₁-reseptorer, og en 2299 ganger høyere agonistaktivitet sammenlignet med adrenerge beta₃-reseptorer.

Dette legemidlet utøver sin farmakologiske effekt ved binding til og aktivisering av adrenerge beta₂-reseptorer etter topikal administrasjon ved inhalasjon.

Aktivisering av disse reseptorene i luftveiene fører til stimulering av intracellulær adenylsyklase, et enzym som medierer syntesen av syklisk 3', 5' – adenosinmonofosfat (cAMP). Forhøyet nivå av cAMP induserer bronkodilatasjon ved å relaxere glatt muskulatur i luftveiene.

Den prekliniske profilen til olodaterol er lik som for langtidsvirkende, selektive adrenerge beta₂-reseptoragonister (LABA) med en rask innsettende effekt og en effektvarighet på minst 24 timer.

Adrenerge beta-reseptorer deles inn i tre undergrupper. Adrenerge beta₁-reseptorer uttrykkes primært i hjertets glatte muskulatur, adrenerge beta₂-reseptorer uttrykkes primært i glatt muskulatur i luftveiene, og adrenerge beta₃-reseptorer uttrykkes primært i fettvev. Beta₂-agonister fører til bronkodilatasjon. Selv om den andrenerge beta₂-reseptoren er den primære adrenerge reseptoren i den glatte muskulaturen i luftveiene, så er den også til stede på overflaten av en rekke andre celler, inkludert lungeepitelceller, endotelceller, og i hjertet. Den eksakte funksjonen til beta₂-reseptorer i hjertet er ukjent, men tilstedeværelsen gir en mulig risiko for at selv svært selektive adrenerge beta₂-agonister kan ha effekt på hjertet.

Effekter på hjertets elektrofysiologi

Tiotropium

Tiotropium inhalasjonspulver 18 mikrogram og 54 mikrogram (dvs. tre ganger terapeutisk dose) over 12 dager førte ikke til signifikant forlengelse av QT-intervallene i EKG i en egen dedikert QT-studie som omfattet 53 friske frivillige.

Olodaterol

Effekten av olodaterol på QT/QTc intervallet i EKG ble studert hos 24 friske frivillige menn og kvinner i en dobbeltblind, randomisert, placebo- og aktiv (moxifloksacin) kontrollert studie. Enkeltdoser på 10, 20, 30 og 50 mikrogram olodaterol ga en gjennomsnittlig endring i QT-intervall fra 20 minutter til 2 timer etter dosering sammenlignet med placebo, med en doseavhengig økning fra 1,6 (10 mikrogram olodaterol) til 6,5 ms (50 mikrogram olodaterol) fra skårbasislinje, med øvre grense av det tosidige 90 % konfidensintervallet på mindre enn 10 ms ved alle dosenivåer for individuelt korrigerende QT (QTcI).

Effekten av 5 mikrogram og 10 mikrogram Spiolto på hjertefrekvens og rytme ble vurdert i en undergruppe på 772 pasienter i en 48 ukers, placebokontrollert fase 3 studie, med kontinuerlig 24-timers EKG-måling (Holter monitorering). Det ble ikke observert noen dose- eller tidsrelatert trend eller mønster i størrelsen av gjennomsnittlige endringer for hjertefrekvens eller premature slag. Endringer i premature slag fra start til behandlingsslutt indikerte ingen relevante forskjeller mellom olodaterol 5 mikrogram, 10 mikrogram og placebo.

Spiolto Respimat

To randomiserte, dobbeltblinde studier med Spiolto Respimat over 52 uker inkluderte 5162 kolspasienter. I en samlet analyse varierte antall personer med endringer fra basislinjekorrigert QTcF (Fridericiakorreksjon)-intervall på > 30 ms 40 minutter etter dosering på dag 85, 169 og 365, fra 3,1 %, 4,7 % og 3,6 % for Spiolto Respimat-gruppen sammenlignet med henholdsvis 4,1 %, 4,4 % og 3,6 % for 5 mikrogram olodaterol og 3,4 %, 2,3 % og 4,6 % for gruppen med 5 mikrogram tiotropium.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det kliniske utviklingsprogrammet i fase III for Spiolto Respimat inkluderte tre randomiserte, dobbeltblinde studier:

- (i) to identiske, parallellgruppestudier over 52 uker som sammenlignet Spiolto Respimat med 5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol (1029 fikk Spiolto Respimat) [Studie 1 og 2]
- (ii) en crossover studie over 6 uker som sammenlignet Spiolto Respimat med 5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol og placebo (139 fikk Spiolto Respimat) [Studie 3]

I disse studiene ble sammenligningsproduktene 5 mikrogram tiotropium, 5 mikrogram olodaterol og placebo administrert via Respimat inhalator.

Pasientkarakteristika

Majoriteten av de 5162 pasientene som var rekruttert i de globale, 52 ukers studiene [studie 1 og 2], var menn (73 %), hvite (71 %) eller asiatiske (25 %), med en gjennomsnittsalder på 64,0 år. Gjennomsnittlig post-bronkodilator FEV₁ var 1,37 l (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). Gjennomsnittlig β_2 -agonist respons var 16,6 % av basislinje (0,171 l). Lungemedikamenter tillatt som samtidig behandling inkluderte inhalasjonssteroider [47 %] og xantiner [10 %].

Seks ukers studien [studie 3] ble gjennomført i Europa og Nord-Amerika. Majoriteten av de 219 rekrutterte pasientene var menn (59 %) og hvite (99 %), med en gjennomsnittsalder på 61,1 år. Gjennomsnittlig post-bronkodilator FEV₁ var 1,55 l (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). Gjennomsnittlig β_2 -agonist respons var 15,9 % av basislinje (0,193 l). Lungemedikamenter tillatt som samtidig behandling var inhalasjonssteroider [41 %] og xantiner [4 %].

Effekter på lungefunksjonen

I 52 ukers studiene ga Spiolto Respimat administrert én gang daglig om morgenen en klar forbedring i lungefunksjonen innen 5 minutter etter første dose sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium (gjennomsnittlig økning i FEV₁ på 0,137 l for Spiolto Respimat vs. 0,058 l for 5 mikrogram tiotropium [$p < 0,0001$] og 0,125 l for 5 mikrogram olodaterol [$p = 0,16$]).

Signifikant forbedring i FEV₁ AUC₀₋₃ respons og trough FEV₁ respons (primærendepunkter for lungefunksjon) ble observert for Spiolto Respimat i begge studiene etter 24 uker sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol (tabell 1).

Tabell 1 Forskjell i FEV₁ AUC₀₋₃ respons og trough FEV₁ respons for Spiolto Respimat sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol etter 24 uker (studie 1 og 2)

	FEV ₁ AUC ₀₋₃ respons				Trough FEV ₁ respons			
	Studie 1		Studie 2		Studie 1		Studie 2	
	n	Gjennomsnitt	n	Gjennomsnitt	n	Gjennomsnitt	n	Gjennomsnitt
Spiolto Respimat versus	522	...	502	...	521	...	497	...
5 mikrogram tiotropium	526	0,117 l	500	0,103 l	520	0,071 l	498	0,050 l
5 mikrogram olodaterol	525	0,123 l	507	0,132 l	519	0,082 l	503	0,088 l

Basislinje FEV₁ før behandling: studie 1 = 1,16 l, studie 2 = 1,15 l

$p < 0,0001$ for alle sammenligninger

n = antall pasienter

Pasienter med en høyere grad av reversibilitet ved basislinje viste generelt en høyere bronkodilaterende respons med Spiolto Respimat enn pasienter med en lavere grad av reversibilitet ved basislinje.

De økte bronkodilaterende effektene for Spiolto Respimat sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol vedvarte gjennom den 52 uker lange behandlingsperioden. Spiolto Respimat forbedret også morgen- og kvelds-PEFR (peak expiratory flow rate) sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol målt ved hjelp av daglige pasientregistreringer.

I 6 ukers studien viste Spiolto Respimat en signifikant høyere FEV₁-respons sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium, 5 mikrogram olodaterol og placebo ($p < 0,0001$) over hele 24 timers doseringsintervallet (tabell 2).

Tabell 2 Gjennomsnittlig forskjell i FEV₁ (l) over 3, 12 og 24 timer og forskjell i trough FEV₁ (l) for Spiolto Respimat sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium, 5 mikrogram olodaterol og placebo etter 6 uker (Studie 3)

	n	Gjennomsnitt over 3 timer	n	Gjennomsnitt over 12 timer	Gjennomsnitt over 24 timer ¹	Trough
Spiolto Respimat versus	138	...	138		...	...
5 mikrogram tiotropium	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
5 mikrogram olodaterol	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Placebo	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

Basislinje FEV₁ før behandling: 1,30 l

¹ primærendepunkt

$P < 0,0001$ for alle sammenligninger

n = antall pasienter

Dyspné

Etter 24 uker (studie 1 og 2) var gjennomsnittlig TDI fokalskår 1,98 enheter for Spiolto Respimat, med en signifikant forbedring sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium (gjennomsnittlig forskjell 0,36, $p = 0,008$) og 5 mikrogram olodaterol (gjennomsnittlig forskjell 0,42 ($P = 0,002$)).

Flere pasienter som ble behandlet med Spiolto Respimat hadde en klinisk relevant forbedring i TDI fokalskår (MCID, definert som en verdi på minst 1 enhet) sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium (54,9 % vs. 50,6 %, $p = 0,0546$) og 5 mikrogram olodaterol (54,9 % vs. 48,2 %, $p = 0,0026$).

Bruk av anfallsmedisin

Pasienter som ble behandlet med Spiolto Respimat brukte mindre salbutamol som anfallsmedisin både dag og natt sammenlignet med pasienter som ble behandlet med 5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol. (Gjennomsnittlig akuttbruk på dagtid for Spiolto Respimat var 0,76 tilfeller pr. dag sammenlignet med 0,97 tilfeller pr. dag for 5 mikrogram tiotropium og 0,87 tilfeller pr. dag for 5 mikrogram olodaterol, $p < 0,0001$. Gjennomsnittlig akuttbruk om natten for Spiolto Respimat var 1,24 tilfeller pr. dag sammenlignet med 1,69 tilfeller pr. dag for 5 mikrogram tiotropium og 1,52 tilfeller pr. dag for 5 mikrogram olodaterol, $p < 0,0001$, studie 1 og 2).

Patient Global Rating

Pasienter som ble behandlet med Spiolto Respimat opplevde en større forbedring i respiratorisk tilstand sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol, målt med Patient's Global Rating (PGR) skala (studie 1 og 2).

Eksaserbasjoner

Tiotropium 5 mikrogram har tidligere vist en statistisk signifikant reduksjon i risiko for KOLS eksaserbasjon sammenlignet med placebo. KOLS-eksaserbasjoner var inkludert som et tilleggspunkt i de pivotale 52-ukers studiene (studie 1 og 2). I det kombinerte datasettet var

andelen pasienter som opplevde minst en moderat/alvorlig KOLS-eksaserbasjon 27,7 % for Spiolto Respimat og 28,8 % for tiotropium 5 mikrogram ($p=0,39$). Disse studiene var ikke spesifikt designet for å vurdere effekten av behandlinger for KOLS-eksaserbasjoner.

I en randomisert, dobbeltblind, aktiv-kontrollert, parallellgruppe klinisk studie som varte i ett år (Studie 9) ble Spiolto Respimat sammenlignet med tiotropium ved KOLS-eksaserbasjoner. Alle respiratoriske legemidler, unntatt antikolinergika, langtidsvirkende beta-agonister og kombinasjoner av disse, ble tillatt som samtidig behandling, dvs. hurtigvirkende beta-agonister, inhalasjonskortikosteroider og xantiner. Primærendepunktet var årlig forekomst av moderate til alvorlige KOLS-eksaserbasjoner (3939 pasienter fikk Spiolto Respimat og 3941 pasienter fikk tiotropium 5 mikrogram).

Den største andelen av pasientene var menn (71,4%) og kaukasiere (79,3%). Gjennomsnittsalderen var 66,4 år, gjennomsnittlig FEV1 etter bronkodilator var 1,187 l (SD 0,381), og 29,4% av pasientene hadde en historikk med klinisk viktig kardiovaskulær sykdom.

Moderate til alvorlige KOLS-eksaserbasjoner ble definert som "et kompleks av nedre luftveishendelser/symptomer (økning eller nytilkomne) relatert til underliggende KOLS, med en varighet på tre dager eller mer, som krever forskrivning av antibiotika og/eller systemiske steroider og/eller sykehusinnleggelse".

Behandling med Spiolto Respimat resulterte i en 7% reduksjon i den årlige forekomsten av moderate til alvorlige KOLS-eksaserbasjoner sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram (rate ratio (RR) 0,93, 99% konfidensintervall (KI), 0,85-1,02, $p = 0,0498$). Studien nådde ikke $p<0,01$, det forhåndsbestemte signifikansnivået for studien.

Helserelatert livskvalitet

Spiolto Respimat viste forbedring i helserelatert livskvalitet uttrykt ved en reduksjon i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) totalskår. Etter 24 uker (studie 1 og 2) var det en statistisk signifikant forbedring i gjennomsnittlig SGRQ totalscore for Spiolto Respimat sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium og 5 mikrogram olodaterol (tabell 3). Det ble sett forbedringer på alle SGRQ-domener. Flere pasienter som ble behandlet med Spiolto Respimat hadde en klinisk relevant forbedring i SGRQ totalskår (MCID, definert som en reduksjon på minst 4 enheter fra basislinje) sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium (57,5 % vs. 48,7 %, $p=0,0001$) og 5 mikrogram olodaterol (57,5 % vs. 44,8 %, $p<0,0001$).

Tabell 3 SGRQ totalskår etter 24 ukers behandling (studie 1 og 2)

		n	Behandlings- gjennomsnitt (endring fra basislinje)	Forskjell fra Spiolto Respimat
				Gjennomsnitt (p-verdi)
Totalskår	Basislinje		43,5	
	Spiolto Respimat	979	36,7 (-6,8)	
	5 mikrogram tiotropium	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)
	5 mikrogram olodaterol	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0,002)

n= antall pasienter

I ytterligere to placebokontrollerte kliniske studier over 12 uker (studie 7 og 8) var SGRQ totalskår ved 12 uker også inkludert som primærendepunkt som et mål på helserelatert livskvalitet.

I 12 ukers studiene viste Spiolto Respimat en forbedring i gjennomsnittlig SGRQ totalskår (primærendepunkt) ved uke 12 sammenlignet med placebo på -4,9 (95 % KI: -6,9, -2,9, $p<0,0001$) og -4,6 (95 % KI: -6,5, -2,6, $p<0,0001$). I en samlet støtteanalyse av 12 ukers studiene var andelen

pasienter med en klinisk relevant nedgang i SGRQ totalskår (definert som en nedgang på minst 4 enheter fra basislinje) ved uke 12 større for Spiolto Respimat (52 % [206/393]) sammenlignet med 5 mikrogram tiotropium (41 % [159/384], odds ratio: 1,56 (95 % KI: 1,17, 2,07), $p=0,0022$) og placebo (32 % [118/370], odds ratio: 2,35 (95 % KI: 1,75, 3,16), $p<0,0001$).

Inspiratorisk kapasitet, pusteubehag og treningsutholdenhet

Effekten av Spiolto Respimat på inspiratorisk kapasitet, pusteubehag og symptombegrenset treningsutholdenhet ble undersøkt i tre randomiserte, dobbeltblinde studier hos KOLS-pasienter:

- (i) to identiske, 6-ukers crossover studier som sammenlignet Spiolto Respimat med tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram og placebo under sykling med konstant arbeidskapasitet (450 fikk Spiolto Respimat) [studie 4 og 5]
- (ii) en 12-ukers parallellgruppe-studie som sammenlignet Spiolto Respimat med placebo under sykling med konstant arbeidskapasitet (139 fikk Spiolto Respimat) og konstant rask gange (undergruppe av pasienter) [studie 6]

Spiolto Respimat forbedret signifikant respiratorisk kapasitet ved hvile to timer etter dosering sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram (0,114 l, $p<0,0001$; studie 4, 0,088 l, $p=0,0005$; studie 5), olodaterol 5 mikrogram (0,119 l, $p<0,0001$; studie 4, 0,080 l, $p=0,0015$; studie 5) og placebo (0,244 l, $p<0,0001$; studie 4, 0,265 l, $p<0,0001$; studie 5) etter 6 uker.

I studie 4 og 5 forbedret Spiolto Respimat signifikant utholdenhetstiden ved sykling med konstant arbeidskapasitet sammenlignet med placebo etter 6 uker. (Studie 4: geometrisk gjennomsnittlig utholdenhetstid på 454 sekunder for Spiolto Respimat sammenlignet med 375 sekunder for placebo (20,9 % forbedring, $p<0,0001$). Studie 5: geometrisk gjennomsnittlig utholdenhetstid på 466 sekunder for Spiolto Respimat sammenlignet med 411 sekunder for placebo (13,4 % forbedring, $p<0,0001$)).

I studie 6 forbedret Spiolto Respimat signifikant utholdenhetstiden ved sykling med konstant arbeidskapasitet sammenlignet med placebo etter 12 uker (geometrisk gjennomsnittlig utholdenhetstid på 528 sekunder for Spiolto Respimat sammenlignet med 464 sekunder for placebo (13,8 % forbedring, $p=0,021$)).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Spiolto Respimat i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) i henhold til vedtak for klassen. (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

a. Generell innledning

Da kombinasjonen av tiotropium og olodaterol ble administrert ved inhalasjon, var de farmakokinetiske parametrene for hver av komponentene lik de som ble observert når hver aktiv substans ble administrert hver for seg.

Tiotropium og olodaterol viste lineær farmakokinetikk i det terapeutiske området. Ved gjentatt administrering av inhalasjoner én gang daglig ble steady state for tiotropium nådd på dag 7. Steady state for olodaterol oppnås etter 8 dager ved inhalasjon én gang daglig, og akkumulering er opp til 1,8 ganger sammenlignet med en enkeltdose.

b. Generell beskrivelse av de aktive substansene etter administrering av legemidlet

Absorpsjon

Tiotropium: Urinekskresjonsdata hos unge friske forsøkspersoner antyder at ca. 33 % av dosen inhalert via Respimat inhalatoren når den systemiske sirkulasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten fra en oralt administrert oppløsning ble funnet å være 2-3 %. Maksimale plasmakonsentrasjoner for tiotropium ble observert 5-7 minutter etter inhalasjon via Respimat.

Olodaterol: Den absolutte biotilgjengeligheten av olodaterol etter inhalasjon var estimert til ca. 30 % hos friske frivillige, mens den absolutte biotilgjengeligheten var under 1 % når det ble gitt som oral oppløsning. Maksimal plasmakonsentrasjon av olodaterol oppnås normalt innen 10 til 20 minutter etter inhalasjon via Respimat.

Distribusjon

Tiotropium har en plasmaproteinbinding på 72 % og et distribusjonsvolum på 32 l/kg. Studier i rotte har vist at tiotropium ikke passerer blod-hjerne-barrieren i vesentlig grad.

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

Biotransformasjon

Tiotropium: Metaboliseringsgraden er liten. Dette vises tydelig ved at 74 % av en intravenøs dose skilles ut i urin som uforandret substans. Esteren tiotropium gjennomgår ikke-enzymatisk spalting til alkohol og syre (henholdsvis N-metylskopin og ditietylglukolsyre), som ikke bindes til muskarinreseptorer. *In vitro* studier med humane levermikrosomer og hepatocytter viser at ytterligere en del av legemidlet (<20 % av dosen etter intravenøs tilførsel) metaboliseres ved cytokrom P450 (CYP) 2D6 og 3A4-avhengig oksidasjon og påfølgende glutathion-konjugering til en rekke fase II-metabolitter.

Olodaterol metaboliseres vesentlig ved direkte glukuronidering og med O-demetylering ved metoksygruppen, etterfulgt av konjugering. Av de seks identifiserte metabolittene bindes kun det ikke-konjugerte demetyleringsproduktet til beta₂-reseptorer. Denne metabolitten kan imidlertid ikke påvises i plasma etter vedvarende inhalasjon ved anbefalt terapeutisk dose eller ved opptil 4 ganger høyere doser. Cytokrom P450 isoenzymene CYP2C9 og CYP2C8, med ubetydelig bidrag fra CYP3A4, er involvert i O-demetylering av olodaterol, mens uridindifosfatglykosyltransferase isoformene UGT2B7, UGT1A1, 1A7 og 1A9 har vist seg å være involvert i dannelsen av olodaterol glukuronider.

Eliminasjon

Tiotropium: Total clearance var 880 ml/min hos friske forsøkspersoner. Intravenøst administrert tiotropium utskilles hovedsakelig uforandret i urinen (74 %). Etter inhalasjon av oppløsningen til steady-state hos KOLS-pasienter var urinutskillelsen 18,6 % av dosen. Resten var først og fremst ikke-absorbert substans i tarmen som elimineres via feces. Renal clearance av tiotropium er større enn den glomerulære filtrasjonshastigheten, som tyder på aktiv utskillelse i urinen. Den effektive halveringstiden for tiotropium etter inhalasjon varierer mellom 27 og 45 timer hos KOLS-pasienter.

Olodaterol: Total clearance av olodaterol hos friske frivillige er 872 ml/min, og renal clearance er 173 ml/min. Etter intravenøs administrering av [¹⁴C]-merket olodaterol ble 38 % av den radioaktive dosen gjenfunnet i urinen og 53 % i feces. Mengde uforandret olodaterol gjenfunnet i urin etter intravenøs administrering var 19 %. Kun 9 % av radioaktiviteten (0,7 % uforandret olodaterol) ble gjenfunnet i urin etter oral administrering, mens det meste ble gjenfunnet i feces (84 %). Mer enn 90 % av dosen ble utskilt innen 6 og 5 dager etter henholdsvis intravenøs og oral administrering. Etter inhalasjon utgjorde utskillelsen av uforandret olodaterol i urin, innenfor doseringsintervallet hos friske frivillig ved steady-state, 5-7 % av dosen. Plasmakonsentrasjonen av olodaterol etter inhalasjon avtar etter et multifasisk mønster med en terminal halveringstid på ca. 45 timer.

c. Pasientkarakteristika

Tiotropium: Som forventet for alle legemidler som hovedsakelig utskilles renalt, var økende alder relatert til en nedgang i renal clearance for tiotropium fra 347 ml/min hos KOLS-pasienter <65 år til 275 ml/min hos KOLS-pasienter ≥65 år). Dette resulterte ikke i en tilsvarende økning i verdiene for $AUC_{0-6,ss}$ eller $C_{maks,ss}$.

Olodaterol: En farmakokinetisk meta-analyse basert på data fra 2 kontrollerte kliniske studier som inkluderte 405 pasienter med KOLS og 296 pasienter med astma viste at dosejustering ikke er nødvendig basert på effekten av alder, kjønn og vekt på systemisk eksponering for olodaterol.

Rase

Olodaterol: Sammenligning av farmakokinetiske data innen og på tvers av studier med olodaterol viste en trend mot høyere systemisk eksponering hos japanere og andre asiater enn hos kaukasiere. Ingen sikkerhetsproblemer ble identifisert i kliniske studier med olodaterol hos kaukasiere og asiater ved opptil ett års behandling med olodaterol Respimat i doser opptil dobbel anbefalt terapeutisk dose.

Nedsatt nyrefunksjon

Tiotropium: Daglige inhalasjoner av tiotropium til steady-state hos KOLS-pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} 50-80 ml/min) resulterte i noe høyere $AUC_{0-6,ss}$ (1,8 - 30 % høyere) og tilsvarende verdier for $C_{maks,ss}$ sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (CL_{CR} >80 ml/min). Hos personer med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} <50 ml/min) førte intravenøs administrering av tiotropium til en dobling av total eksponering (82 % høyere $AUC_{0-4timer}$ og 52 % høyere C_{maks}) sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon, noe som ble bekreftet av plasmakonsentrasjoner etter inhalasjon av pulver.

Olodaterol: Det var ingen klinisk relevante økninger i systemisk eksponering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Tiotropium: Leverinsuffisiens forventes ikke å ha noen relevant innflytelse på tiotropiums farmakokinetikk. Tiotropium elimineres hovedsakelig ved renal utskillelse (74 % hos unge friske forsøkspersoner) og ved enkel ikke-enzymatisk esterspaltning til farmakologisk inaktive produkter.

Olodaterol: Det var ingen bevis for forskjeller i eliminasjon av olodaterol, heller ikke forskjeller i proteinbinding, mellom personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og kontrollgruppen av friske individer. Studie hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon ble ikke utført.

5.3 **Prekliniske sikkerhetsdata**

Tiotropium + olodaterol

Effekter i ikke-kliniske studier med kombinasjonen tiotropium/olodaterol ble observert kun ved eksponeringer vurdert som tilstrekkelig over den maksimale humane eksponeringen og indikerer liten relevans for klinisk bruk.

Tiotropium

Studier av gentoksisitet og karsinogent potensiale viste ingen spesiell fare for mennesker. Skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling kunne bare vises ved dosenivåer toksiske for morydret. Tiotropiumbromid var ikke teratogent hos rotte eller kanin. Respiratoriske (irritasjon) og urogenitale (prostatitt) forandringer samt reproduksjonstoksiske effekter ble observert ved lokal og systemisk eksponering på mer enn fem ganger den terapeutiske eksponeringen.

Olodaterol

Studier av gentoksisitet og karsinogent potensiale viste ingen spesiell fare for mennesker. Det ble observert en økt forekomst av mesovarik leiomom hos rotter og av uterus leiomom og leiomyosarkom hos mus. Dette regnes som en klasseeffekt som er observert hos gnagere etter

langvarig eksponering med høye doser av β_2 -agonister. Inntil nå er β_2 -agonister ikke assosiert med kreft hos mennesker.

Teratogen effekt er ikke observert hos rotter etter inhalasjon av doser opptil 1054 mikrogram/kg/dag (> 2600 ganger den humane eksponeringen (AUC₍₀₋₂₄₎) ved en dose på 5 mikrogram. I drektige NZW kaniner ga en inhalert dose på 2489 mikrogram olodaterol/kg/dag (ca. 7130 ganger den humane eksponeringen på 5 mikrogram basert på AUC₍₀₋₂₄₎) fosterskader, typiske som følge av adrenerg beta-reseptorstimulering, og inkluderte flekkvis bendannelse, korte/bøyde ben, delvis åpent øye, ganespalte, kardiovaskulære misdannelser.

Ingen signifikante effekter oppsto etter en inhalert dose på 974 mikrogram/kg/dag (ca. 1353 ganger dosen på 5 mikrogram basert på AUC₍₀₋₂₄₎).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Dinatriumedetat
Vann, renset
1M saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Patronens holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder

Inhalatorens holdbarhet etter at den er tatt i bruk: 1 år

Anbefalt bruk: 6 patroner per inhalator

Merk: Tester har vist at Respimat gjenbruksinhalator fungerer for 540 inhalasjoner (tilsvarende 9 patroner).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type og materiale i beholderen som er i kontakt med legemidlet:
Inhalasjonsvæsken er fylt i en patron av polyetylen/polypropylen med polypropylen hette med integrert forseglingsring av silikon. Patronen ligger i en aluminiumsylander.
Hver patron inneholder 4 ml inhalasjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelse og enheter:

Enkelpakning: 1 Respimat gjenbruksinhalator og 1 patron som gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser).

Trippelpakning: 1 Respimat gjenbruksinhalator og 3 patroner som hver gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser).

Enkel refillpakning: 1 patron, som gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser)

Trippel refillpakning: 3 patroner, som hver gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10100

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.06.2015 / 20.05.2020

10. OPPDATERINGSDATO

03.01.2025