

29. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Spiolto Respimat, inhalationsvæske, opløsning (Orifarm A/S)**

**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 (Orifarm A/S)

**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 administration**

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.

*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  
Dette lægemiddel er kun beregnet til inhalation. Patronen kan kun indsættes og benyttes i Respimat inhalatoren til flergangsbrug. Respimat er en inhalator, der genererer en spray til inhalation. Den er beregnet til brug af én patient og til at levere flere doser fra én patron. Respimat inhalatoren til flergangsbrug giver mulighed for at udskifte patronen og kan benyttes med op til 6 patroner.

Patienter bør læse brugsanvisningen for håndtering og brug af Respimat til flergangsbrug før behandling med Spiolto Respimat påbegyndes.

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

Brugsanvisning for håndtering og brug af Respimat inhalatoren til flergangsbrug

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 afRespimat inhalatoren 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 afRespimat inhalatoren til flergangsbrug.

Tør Respimat inhalatoren til flergangsbrug 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 med en inhalator.



**Klargøring**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Tag det klare bundstykke af**  * Hold låget lukket. * Tryk sikkerhedslåsen ind for at trække det klare bundstykke af. |  |
| 1. **Indsæt patron**  * Sæt patronen ind i inhalatoren. * Placér inhalatoren på et fast underlag og tryk ned indtil patronen klikkes på plads. |  |
| 1. **Markér antallet af patroner og påsæt det klare bundstykke igen**  * Markér på inhalatorens etiket, når en ny patron tages i brug. * Sæt det klare bundstykke på, så det siger **klik**. | Diagram  Description automatically generated |
| 1. **Drej**  * Hold låget lukket. * Drej det klare bundstykke i samme retning som pilene på etiketten, indtil det siger klik (en halv omgang). |  |
| 1. **Åbn**  * Åbn låget og bøj det helt ud til siden. |  |
| 1. **Tryk**  * 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.   Nu er inhalatoren klar til brug og vil give 60 pust (30 doser). |  |

**Daglig brug**

|  |  |
| --- | --- |
| **DREJ**   * Hold låget lukket. * **DREJ** det klare bundstykke i samme retning som pilene på etiketten, indtil det siger klik (en halv omgang). |  |
| **ÅBN**   * **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 indtil der høres et klik (se trin 2). Den nye patron vil stikke en smule mere ud end den første patron gjorde (fortsæt med trin 3). Husk at sætte det klare bundstykke på plads for at låse inhalatoren op. |

**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 bør ikke 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

Snævervinklet glaukom, prostatahyperplasi eller blærehalsobstruktion

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

Øjensymptomer

Patienterne bør informeres om at undgå forstøvet medicin kommer i øjnene, hvilket kan medføre udløsning/ forværring af snævervinklet 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 hjertearytmi, patienter indlagt på grund af hjertesvigt inden for det sidste år, eller patienter med diagnosen paroksysmatisk 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 kardiel 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 plasmaglucose.

Anæstesi

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

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 bronkodilatatorer 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 potensere bivirkninger af Spiolto Respimat.

Xanthinderivater, steroider eller diuretika

Samtidig behandling med xanthinderivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan potensere en eventuel hypokaliæmisk 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 potensere 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‑enzymer eller lægemiddeltransportører ved de plasmakoncentrationer, der opnås i klinisk praksis.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

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.

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).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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 ß2-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 (5646 patienter), fra samlet set 8 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 | Ikke kendt |
| **Metabolisme og ernæring** | Dehydrering | Ikke kendt |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed | Ikke almindelig |
| Søvnløshed | Sjælden |
| Hovedpine | Ikke almindelig |
| **Øjne** | Sløret syn | Sjælden |
| Glaukom | Ikke kendt |
| Øget intraokulært tryk | Ikke kendt |
| **Hjerte** | Atrieflimren | Sjælden |
| Takykardi | Ikke almindelig |
| Palpitationer | Sjælden |
| Supraventrikulær takykardi | Sjælden |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypertension | Sjælden |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Hoste | Ikke almindelig |
| Dysfoni | Ikke almindelig |
| Laryngitis | Sjælden |
| Pharyngitis | Sjælden |
| Epistaxis | Sjælden |
| Bronkospasme | Sjælden |
| Sinuitis | Ikke kendt |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mundtørhed | Ikke almindelig |
| Obstipation | Sjælden |
| Oropharyngeal candidiasis | Sjælden |
| Gingivitis | Sjælden |
| Kvalme | Sjælden |
| Intestinal obstruktion Paralytisk ileus | Ikke kendt |
| Dysfagi | Ikke kendt |
| Gastroøsofageal refluks | Ikke kendt |
| Glossitis | Ikke kendt |
| Stomatitis | Sjælden |
| Caries | Ikke kendt |
| **Hud og subkutane væv, Immunsystemet** | Hypersensitivitet | Sjælden |
| Angioødem | Sjælden |
| Urticaria | Sjælden |
| Kløe | Sjælden |
| Anafylaktisk reaktion | Ikke kendt |
| Udslæt | Sjælden |
| Hudinfektion og sår på huden | Ikke kendt |
| Tør hud | Ikke kendt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Artralgi | Sjælden |
| Ondt i ryggen1 | Sjælden |
| Hævede led | Sjælden |
| **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 ß2-adrenerge egenskaber.

Antikolinerg bivirkningsprofil

Den hyppigst observerede, antikolinerge bivirkning var mundtørhed, der i de 52 uger varende kliniske langtidsstudier forekom hos ca. 1,3 % af patienter behandlet med Spiolto Respimat og hos 1,7 % og 1 % i henholdsvis tiotropium 5 mikrogram gruppen og olodaterol 5 mikrogram gruppen. Mundtørhed medførte seponering af behandlingen hos 2 ud af 4968 patienter (0,04 %) behandlet med Spiolto Respimat.

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

ß-adrenerg bivirkningsprofil

Det aktive stof olodaterol er en langtidsvirkende beta­2-adrenerge agonist. Derfor kan der forekomme andre bivirkninger relateret til beta-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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.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 beta-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 spytsekretionen fra dag 7 og frem.

*Overdosering med ß2-agonisten olodaterol*

En overdosis olodaterol medfører sandsynligvis kraftigere beta2- 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

*Spiolto Respimat*

Spiolto Respimat inhalationsvæske er en kombination af den langtidsvirkende muskarinreceptorantagonist tiotropium og den langtidsvirkende beta2-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 ß2-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 antikolinerge 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.

*Virkninger på den kardiale 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*

Virkningen 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:

1. 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].
2. 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 β2-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 β2-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 AUC0-3t 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 AUC0-3t og trough FEV1 respons for Spiolto Respimat sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram og olodaterol 5 mikrogram efter 24 uger (Studie 1 og 2)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **FEV1 AUC0-3t respons** | | | | **Trough FEV1 respons** | | | |
|  | **Studie 1** | | **Studie 2** | | **Studie 1** | | **Studie 2** | |
|  | **n** | **Middel-værdi** | **n** | **Middel-værdi** | **n** | **Middel-værdi** | **n** | **Middel-værdi** |
| **Spiolto Respimat *versus*** | 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≤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 eksspiratorisk 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.snit1** | **Trough** |
| **Spiolto Respimat *versus*** | 138 |  | 138 |  |  |  |
| **tiotropium 5 mikrogram** | 137 | 0,109 | 135 | 0,119 | 0,110 | 0,079 |
| **olodaterol 5 mikrogram** | 138 | 0,109 | 136 | 0,126 | 0,115 | 0,092 |
| **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

*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, studie 1 og 2).

*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 (studie 1 og 2).

*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.

I et et-årigt, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret, parallelgruppe studie (studie 9) blev Spiolto Respimat sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram mht. KOL eksacerbationer. Al respiratorisk behandling (undtagen antikolinergika, langtidsvirkende beta-agonister og behandling med kombination af disse) var accepteret som samtidig behandling, dvs. hurtigtvirkende beta-agonister, kortikosteroid til inhalation og xantiner. Det primære endepunkt var den årlige forekomst af moderate til svære KOL eksacerbationer (3939 patienter fik Spiolto Respimat og 3941 patienter fik tiotropium 5 mikrogram).

Størstedelen af patienterne var mænd (71,4 %) og kaukasiske (79,3 %). Den gennemsnitlige alder var 66,4 år, gennemsnitlig post-bronkodilator FEV1 var 1,187 L (SD 0,381) og 29,4 % af patienterne havde tidligere klinisk vigtig kardiovaskulær sygdom.

Moderate til svære KOL eksacerbationer blev defineret som ”et kompleks af symptomer/events (stigning eller nyopstået) i de nedre luftveje relateret til underlæggende KOL, med en varighed på 3 dage eller mere, der kræver behandling med antibiotika og/eller systemisk steroid og/eller hospitalsindlæggelse.

Behandling med Spiolto Respimat medførte en 7 % reduktion af den årlige forekomst af moderate til svære KOL eksacerbationer i sammenligning med tiotropium 5 mikrogram (frekvensratio (RR) 0,93 %, 99 % konfidensinterval (CI), 0,85-1,02, p=0,0498). Studiet mødte ikke p<0,01, det prædefinerede signifikansniveau i studiet.

*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 (studie 1 og 2) 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 (Studie 1 og 2)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **n** | **Middelværdi**  **(ændring i forhold til *baseline*)** | **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).

*Inspiratorisk kapacitet, gener ved vejrtrækningen og fysisk udholdenhed*

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

1. 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].
2. 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 , 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 betydende 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 (ditienylglykolsyre), 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‑demethylering af methoxydelen efterfulgt af konjugering. Ud af de seks påviste metabolitter er det kun det ukonjugerede demethyleringsprodukt, 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-isoenzymerne CYP2C9 og CYP2C8, med et ubetydeligt bidrag fra CYP3A4, medvirker ved O-demethyleringen 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 AUC0‑6,ss eller Cmax,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 nødvendiggør 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 (CLCR 50-80 ml/min), medførte en lidt højere AUC0‑6,ss (mellem 1,8 og 30 % højere) og tilsvarende lidt højere Cmax,ss, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (CLCR >80 ml/min). Hos personer med moderat til svært nedsat nyrefunktion (CLCR <50 ml/min) medførte intravenøs administration af tiotropium en fordobling af den totale eksponering (82 % højere AUC0-4t og 52 % højere Cmax) sammenlignet med personer med normal nyrefunktion, og dette blev bekræftet af observationer efter inhalation af inhalationspulver i kapsler.

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

*Patienter med nedsat leverfunktion*

*Tiotropium:* Leverinsufficiens forventes ikke for at have nogen betydende 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 Non-kliniske 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 karcinogent 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 β2-agonister. Til dato er β2-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 (AUC0‑24t) 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 AUC0‑24t) 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 AUC0‑24t).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzalkoniumchlorid

Dinatriumedetat

Renset vand

1M saltsyre (til justering af pH)

**6.2 Uforligeligheder**

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 Emballagetype 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.

Respimat inhalator til flergangsbrug.

Patron med medicin til 60 pust (30 dagsdoser).

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

57459

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. april 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. marts 2023