

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spiolto Respimat 2,5 mikrogram/2,5 mikrogram per puff, inhalationsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den levererade dosen är 2,5 mikrogram tiotropium (som bromidmonohydrat) och 2,5 mikrogram olodaterol (som hydroklorid) per puff.

Den levererade dosen är den dos som är tillgänglig för patienten efter passage genom munstycket.

Hjälpämne med känd effekt: Detta läkemedel innehåller 0,0011 mg bensalkoniumklorid i varje puff.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsvätska, lösning

Klar, färglös inhalationsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Spiolto Respimat är avsett för bronkdilaterande underhållsbehandling för lindring av symtom hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Läkemedlet är endast avsett att användas för inhalation. Läkemedelsbehållaren kan endast föras in i och användas i inhalatorn Respimat.

Två puffar från inhalatorn Respimat motsvarar en dos av läkemedlet.

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 5 mikrogram tiotropium och 5 mikrogram olodaterol givet som två puffar från Respimat-inhalatorn en gång per dygn, vid samma tidpunkt varje dag.

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas.

Äldre

Äldre patienter kan använda Spiolto Respimat i rekommenderad dos.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Spiolto Respimat innehåller tiotropium som huvudsakligen utsöndras via njurarna samt olodaterol som huvudsakligen metaboliseras i levern.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion kan använda Spiolto Respimat i rekommenderad dos.

Det finns inga data från användningen av olodaterol i patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion kan använda Spiolto Respimat i rekommenderad dos.

För patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) se 4.4 och 5.2.

Spiolto Respimat innehåller olodaterol. Erfarenheten av användning av olodaterol hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning är begränsad.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Spiolto Respimat för en pediatrisk population (under 18 år).

Administreringssätt

Detta läkemedel är enbart avsett för inhalation. Läkemedelsbehållaren kan endast sättas in i och användas med Respimat inhalator för flergångsbruk. Respimat är en inhalator som genererar ett dimmoln för inhalation. Den är avsedd att användas av enbart en patient och avsedd för flera doser, som levereras från en läkemedelsbehållare.

Läkemedelsbehållaren till Respimat inhalator för flergångsbruk kan bytas ut och inhalatorn kan användas med upp till 6 läkemedelsbehållare.

Patienter bör läsa igenom instruktionerna för hur Respimat inhalator för flergångsbruk ska användas innan de börjar använda Spiolto Respimat.

För att säkerställa korrekt tillförsel av läkemedlet, ska läkare eller annan sjukvårdspersonal visa patienten hur inhalatorn ska användas.

Instruktioner för hantering och användning av Respimat inhalator för flergångsbruk

Patienten kommer att behöva använda den här inhalatorn EN GÅNG VARJE DAG. Varje gång ska TVÅ PUFFAR tas.



- Om Spiolto Respimat inte har använts på mer än sju dagar ska inhalatorn riktas nedåt och bortåt och en puff frigörs.
- Om Spiolto Respimat inte har använts på mer än 21 dagar upprepas steg 4-6 under “Förbered för användning” tills en dimma syns. Upprepa sedan steg 4-6 ytterligare tre gånger.

Skötsel av Respimat inhalator för flergångsbruk

Munstycket och metalleden inuti munstycket ska rengöras med en fuktig trasa eller pappersnäsduk minst en gång varje vecka.

Eventuell missfärgning av munstycket påverkar inte funktionen av Respimat inhalator för flergångsbruk.

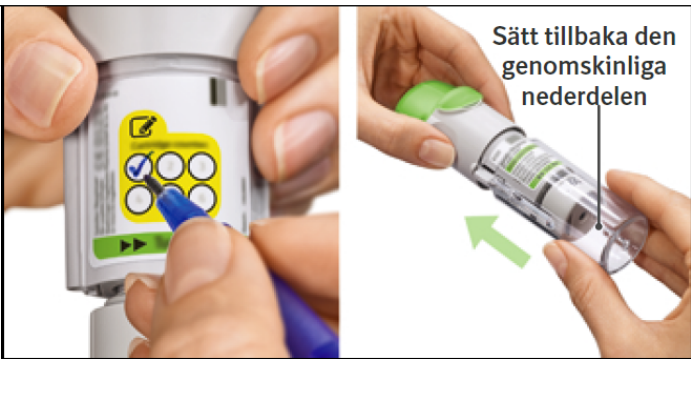
Vid behov kan utsidan av Respimat inhalator för flergångsbruk torkas av med en fuktig trasa.

När inhalatorn behöver bytas ut

När inhalatorn använts med 6 läkemedelsbehållare behövs en ny förpackning Spiolto Respimat som innehåller en inhalator. Använd inte Respimat inhalator för flergångsbruk under mer än ett år efter att den första behållaren sattes in.



Förbered för användning

1. Ta bort den genomskinliga nederdelen • Behåll locket på. • Tryck in säkerhetsspärren samtidigt som den genomskinliga nederdelen dras bort med andra handen.	
2. Sätt in läkemedelsbehållaren • Tryck in läkemedelsbehållaren i inhalatorn. • Placera inhalatorn på ett stadigt underlag och pressa bestämt nedåt tills den klickar på plats.	
3. Markera att en ny läkemedelsbehållare satts in och sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen • För att hålla reda på hur många behållare som inhalatorn använts till görs en markering på inhalatorns etikett att en ny läkemedelsbehållare påbörjas. • Sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen tills det klickar.	
4. Vrid • Behåll locket på. • Vrid den genomskinliga nederdelen i samma riktning som pilarna på etiketten visar tills det hörs ett klick (ett halvt varv).	

5. Öppna • Öppna locket helt.	
6. Tryck • Håll inhalatorn riktad nedåt. • Tryck på knappen som frigör en puff. • Stäng locket. • Upprepa steg 4-6 tills en dimma blir synlig. • När en dimma blir synlig, ska steg 4-6 upprepas ytterligare tre gånger. Inhalatorn är nu klar för användning och kommer att leverera 60 puffar (30 doser).	

Daglig användning

VRID • Behåll locket på. • VRID den genomskinliga nederdelen som pilarna på etiketten visar, tills ett klick hörs (ett halvt varv).	
---	--

ÖPPNA

- **ÖPPNA** locket helt.



TRYCK

- Andas ut lugnt och fullständigt.
- Läpparna ska slutas runt munstycket utan att täcka för luftintagen. Rikta inhalatorn mot bakre delen av svalget.
- Under ett långsamt och djupt andetag genom munnen, **TRYCK** på knappen för att frigöra en puff och fortsätt att andas in långsamt så länge det känns bekvämt.
- Håll andan i 10 sekunder eller så länge det känns bekvämt.
- Upprepa **VRID, ÖPPNA, TRYCK** för att få totalt 2 puffar.
- Stäng locket tills inhalatorn ska användas igen.



När läkemedelsbehållaren till Spiolto Respimat ska bytas ut

Dosräknaren visar hur många puffar som återstår i läkemedelsbehållaren.



60 puffar återstår.



Färre än 10 puffar återstår. Skaffa en ny läkemedelsbehållare.



Läkemedelsbehållaren är slut. Vrid den genomskinliga nederdelen så att den lossnar. Inhalatorn är nu i ett obrukbart läge. Ta loss läkemedelsbehållaren från inhalatorn. Sätt in en ny läkemedelsbehållare tills det klickar, (se steg 2). Den nya behållaren kommer att sticka ut mer än den första behållaren gjorde (fortsätt med steg 3). Kom ihåg att sätta tillbaka den genomskinliga nederdelen för att låsa upp inhalatorn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Känd överkänslighet mot atropin eller dess derivat, t.ex. ipratropium eller oxitropium.

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Spiolto Respimat ska inte användas mot astma. Effekt och säkerhet av Spiolto Respimat har inte undersökts vid astma.

Ej för akut användning

Spiolto Respimat ska inte användas för behandling av akuta bronkospasmer, d.v.s. vid behovsbehandling.

Paradoxal bronkospasm

Såsom andra inhalationsläkemedel kan Spiolto Respimat orsaka paradoxal bronkospasm som kan vara livshotande. Om paradoxal bronkospasm förekommer ska behandlingen med Spiolto Respimat avbrytas omedelbart och alternativ behandling sättas in.

Antikolinerga effekter kopplade till tiotropium

Trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blåshalsförträngning

På grund av tiotropiums antikolinerga egenskaper ska Spiolto Respimat användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blåshalsförträngning.

Ögonsymtom

Patienterna ska uppmärksammas på att de ska undvika att få dimmolnet i ögonen. De ska informeras om att detta kan utlösa eller förvärra trångvinkelglaukom, framkalla ögonsmärta eller obehag; övergående dimsyn, halo- eller färgfenomen i kombination med röda ögon som orsakats av konjunktival svullnad och ödem i hornhinnan. Skulle något av dessa ögonsymtom utvecklas ska patienterna avbryta behandlingen med Spiolto Respimat och omedelbart kontakta en specialist.

Karies

Muntorrhet, som har observerats vid behandling med antikolinergika, kan vid långtidsbehandling öka risken för karies.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom plasmakoncentrationen av tiotropium ökar med minskad njurfunktion hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ≤ 50 ml/min) ska Spiolto Respimat användas endast om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken. Det finns ingen erfarenhet av långtidsbehandling av patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se 5.2).

Kardiovaskulära effekter

Erfarenheter vid användning av Spiolto Respimat är begränsad för patienter med hjärtinfarkt under det senaste året, instabil eller livshotande hjärtarytmi, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt under det senaste året eller patienter med diagnosen paroxysmal takykardi (>100 slag per minut), eftersom dessa patienter exkluderades från de kliniska prövningarna. Spiolto Respimat ska användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

Liksom andra beta-2-agonister kan olodaterol orsaka en kliniskt signifikant kardiovaskulär effekt hos vissa patienter uppmätt genom ökning av puls, blodtryck och/eller andra symtom. Om sådana effekter uppstår kan behandlingen behöva avbrytas. Dessutom har beta-agonister rapporterats ge förändringar på elektrokardiogram (EKG), såsom flackare T-våg och minskat ST-segment, även om den kliniska signifikansen av dessa observationer är okänd.

Långverkande beta-2-agonister ska ges med försiktighet till patienter med kardiovaskulära sjukdomar, i synnerhet ischemisk hjärtsjukdom, svår hjärtinkompensation, hjärtarytmier, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, hypertoni och aneurysm, hos patienter med kramper eller tyreotoxikos, hos patienter med känd eller misstänkt förlängning av QT-intervallet (t.ex. $QT > 0,44$ s) och hos patienter som är ovanligt känsliga för sympatomimetiska aminer.

Hypokalemi

Beta-2-agonister kan ge signifikant hypokalemi hos vissa patienter, vilket kan ge kardiovaskulära biverkningar. Sänkningen av serumkaliumnivåerna är vanligtvis övergående och ersättningsmedel behövs inte. Hos patienter med svår KOL kan hypokalemi förstärkas av hypoxi och annan samtidig behandling (se avsnitt 4.5), vilket kan öka känsligheten för hjärtarytmier.

Hyperglykemi

Inhalation av höga doser av beta-2-agonister kan medföra en ökning av glukos i plasma.

Anestesi

Försiktighet bör iaktas vid händelse av planerad operation med anestetika av halogenerade kolväten på grund av en ökad mottaglighet för hjärtbiverkningar av bronkvidgande beta-agonister.

Spiolto Respimat ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller långverkande beta-2-agonister.

Patienter som regelbundet har inhalerat kortverkande beta-2-agonister (t.ex. 4 gånger dagligen) ska instrueras att endast använda dessa för symtomlindring av akuta luftvägssymtom.

Spiolto Respimat ska inte användas oftare än en gång per dygn.

Överkänslighet

Såsom med alla läkemedel kan omedelbar överkänslighet förekomma efter administrering av Spiolto Respimat.

Hjälpämnen

Bensalkoniumklorid kan orsaka väsande andning och andningssvårigheter. Patienter med astma har större risk att få dessa biverkningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Även om inga formella *in vivo* interaktionsstudier har genomförts med Spiolto Respimat och andra läkemedel, har Spiolto Respimat använts tillsammans med andra läkemedel vid KOL, inklusive kortverkande sympatomimetiska bronkvidgare och inhalerade kortikosteroider, utan kliniska bevis för interaktioner.

Antikolinerga medel

Samtidig tillförsel av tiotropiumbromid, en av Spiolto Respimats aktiva substanser, och andra antikolinerga läkemedel har inte undersökts och rekommenderas därför inte.

Adrenerga medel

Samtidig behandling med andra adrenerga medel (ensilt eller som en del av kombinationsbehandling) kan förstärka biverkningarna av Spiolto Respimat.

Xantinderivat, steroider eller diuretika

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider, eller icke-kaliumsparande diuretika kan förstärka en hypokalemisk effekt av adrenerga agonister (se avsnitt 4.4).

Betablockerare

Betablockerare kan försvaga eller motverka effekten av olodaterol. Kardioselektiva betablockerare kan övervägas, men bör användas med försiktighet.

MAO-hämmare och tricykliska antidepressiva läkemedel, QTc-förlängande läkemedel

Monoaminoxidashämmare, tricykliska antidepressiva eller andra läkemedel som ger förlängning av QTc-intervallet kan förstärka Spiolto Respimats påverkan på det kardiovaskulära systemet.

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

Ingen relevant effekt på systemisk exponering av olodaterol har påvisats vid interaktionsstudier med samtidig administrering av flukonazol, som användes som modellsubstans för hämning av CYP 2C9.

Samtidig administrering med ketokonazol som en potent P-gp- och CYP 3A4-hämmare, ökade den systemiska exponeringen av olodaterol med ungefär 70 %. Ingen dosjustering av Spiolto Respimat behövs.

Undersökningar *in vitro* har visat att olodaterol inte hämmar CYP-enzymen eller läkemedelstransportörer vid de plasmakoncentrationer som uppnåtts i klinisk vardag.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tiotropium

Det finns mycket begränsade data från användning av tiotropium hos gravida. Djurstudier visar inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet vid kliniskt relevanta doser (se 5.3).

Olodaterol

För olodaterol saknas kliniska data från behandling av gravida. Prekliniska data för olodaterol avslöjade effekter som är typiska för beta-2-agonister vid doser mångdubbelt högre än terapeutisk dos (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det lämpligt att undvika användning av Spiolto Respimat under graviditet.

Liksom andra beta-2-agonister kan olodaterol hämma värkarbete på grund av en avslappnande effekt på den glatta muskulaturen i livmodern.

Amning

Kliniska data från ammande kvinnor som exponerats för tiotropium och/eller olodaterol saknas.

För både tiotropium och olodaterol har substanserna och/eller deras metaboliter påvisats i mjölk från lakterande råttor, men det är okänt om tiotropium och/eller olodaterol utsöndras i human bröstmjolk. Ett beslut om fortsatt/avbruten amning eller fortsatt/avbruten behandling med Spiolto Respimat ska fattas med hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan av behandling med Spiolto Respimat för kvinnan.

Fertilitet

Kliniska data avseende fertilitet saknas för tiotropium och olodaterol eller kombinationen av båda substanserna. Prekliniska studier med de enskilda substanserna tiotropium och olodaterol påvisade ingen negativ effekt på fertilitet (se 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts beträffande förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter ska dock upplysas om att yrsel och dimsyn har rapporterats vid användning av Spiolto Respimat. Därför ska försiktighet rekommenderas vid framförandet av fordon och användandet av maskiner. Om patienter upplever sådana symtom ska de undvika att utföra potentiellt riskfyllda uppgifter såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Många av de listade biverkningarna kan hänföras till de antikolinerga egenskaperna hos tiotropiumbromid eller till de beta-2-adrenerga egenskaperna hos olodaterol, de aktiva substanserna i Spiolto Respimat.

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenser för listade biverkningar nedan baseras på incidens av biverkningar (det vill säga händelser som kopplats till Spiolto Respimat) som observerats i gruppen som fick 5 mikrogram tiotropium/ 5 mikrogram olodaterol (5646 patienter), poolat från 8 aktiva eller placebokontrollerade kliniska studier i parallella grupper med KOL patienter, med behandlingsperioder från 4 till 52 veckor.

Biverkningar som rapporteras i alla kliniska studier med Spiolto Respimat presenteras nedan med avseende på organsystem.

Dessa inkluderar även alla biverkningar som tidigare har rapporterats för en av de enskilda substanserna.

Frekvenserna definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Dehydrering	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	mindre vanliga
	Sömnlöshet	sällsynta
	Huvudvärk	mindre vanliga
Ögon	Dimsyn	sällsynta
	Glaukom	ingen känd frekvens
	Intraokulär tryckökning	ingen känd frekvens
Hjärtat	Förmaksflimmer	sällsynta
	Takykardi	mindre vanliga
	Hjärtklappning	sällsynta
	Supraventrikulär takykardi	sällsynta
Blodkärl	Hypertoni	sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	mindre vanliga
	Dysfoni	mindre vanliga
	Laryngit	sällsynta
	Faryngit	sällsynta
	Näsblod	sällsynta
	Bronkospasm	sällsynta
	Sinuit	ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Muntorrhet	mindre vanliga
	Förstoppning	sällsynta
	Orofaryngeal candidainfektion	sällsynta
	Gingivit	sällsynta
	Illamående	sällsynta
	Tarmobstruktion	ingen känd frekvens
	Paralytisk ileus	
	Dysfagi	ingen känd frekvens
	Gastroesofagal refluxsjukdom	ingen känd frekvens
	Glossit	ingen känd frekvens
	Stomatit	sällsynta
	Karies	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad, immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner	sällsynta
	Angioödem	sällsynta
	Urtikaria	sällsynta
	Klåda	sällsynta
	Anafylaktisk reaktion	ingen känd frekvens
	Hudutslag	sällsynta
	Hudinfektion och hudulcerationer	ingen känd frekvens
	Torr hud	ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	sällsynta
	Ryggvärk ¹	sällsynta
	Svullna leder	sällsynta
Njurar och urinvägar	Urinretention	sällsynta
	Urinvägsinfektion	sällsynta
	Dysuri	sällsynta

¹ biverkningar rapporterade för Spiolto Respimat, men inte för de enskilda substanserna

c. Beskrivning av vissa biverkningar

Spiolto Respimat kombinerar antikolinerga och beta-2-adrenerga egenskaper p.g.a. dess ingående substanser tiotropium och olodaterol.

Den antikolinerga biverkningsprofilen

I långtidsstudierna (52 veckor) med Spiolto Respimat var muntorrhet den mest frekvent observerade antikolinerga biverkningen, vilken förekom hos ca 1,3% av patienter som behandlades med Spiolto Respimat och hos 1,7% samt 1% av patienter som behandlades med tiotropium 5 mikrogram respektive olodaterol 5 mikrogram. Muntorrhet ledde till att 2 av 4968 patienter (0,04 %) avbröt behandlingen med Spiolto Respimat.

Allvarliga biverkningar förenliga med antikolinerga effekter, inkluderar glaukom, förstoppning, gastrointestinal obstruktion inklusive paralytisk ileus och urinretention.

Den beta-adrenerga biverkningsprofilen

Olodaterol, en av Spiolto Respimats aktiva substanser, tillhör klassen långverkande beta-2-agonister. Därför ska hänsyn tas till förekomsten av biverkningar som inte listas ovan men är relaterade till klassen av beta-2-agonister, såsom arytm, myokardischemi, angina pectoris, hypotoni, tremor, nervositet, muskelspasmer, trötthet, sjukdomskänsla, hypokalemi, hyperglykemi och metabolisk acidos.

d. Andra speciella populationer

De antikolinerga effekterna kan öka med stigande ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns begränsad mängd information från fall av överdosering med Spiolto Respimat. Spiolto Respimat har studerats i upp till 5 mikrogram/10 mikrogram (tiotropium/olodaterol) hos KOL-patienter och upp till 10 mikrogram/40 mikrogram (tiotropium/olodaterol) hos friska försökspersoner. Ingen kliniskt relevant effekt observerades. En överdos skulle kunna leda till förstärkta antimuskarina effekter av tiotropium och/eller förstärkta beta-2-adrenerga effekter av olodaterol.

Symtom

Överdoser av antikolinerga tiotropium

Höga doser tiotropium kan leda till antikolinerga symtom.

Däremot noterades inga systemiska, antikolinerga biverkningar hos friska försökspersoner som fick inhalera engångsdoser upp till 340 mikrogram tiotropiumbromid. Det förekom inte heller några relevanta biverkningar, utöver torrhet i mun/svalg och torr nässlemhinna, efter 14 dagars behandling med upp till 40 mikrogram tiotropium inhalationsvätska till friska försökspersoner, med undantag för uttalad minskning av salivflödet från och med dag 7.

Överdoser av beta-2-agonisten olodaterol

En överdos av olodaterol leder troligtvis till förstärkta effekter av de som är typiska för beta-2-agonister, t.ex. myokardischemi, hypertoni eller hypotoni, takykardi, arytmier, palpitationer, yrsel, nervositet, sömnlöshet, ångest, huvudvärk, tremor, muntorrhet, muskelspasmer, illamående, trötthet, sjukdomskänsla, hypokalemi, hyperglykemi och metabolisk acidosis.

Behandling av överdos

Behandling med Spiolto Respimat ska avbrytas. Understödjande och symtomatisk behandling är indicerat. Svåra fall bör läggas in på sjukhus. Användandet av kardioselektiva betablockerare kan övervägas, men endast med mycket stor försiktighet eftersom användning av betablockerare kan utlösa bronkospasm.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar; adrenergika i kombination med antikolinergika.

ATC-kod: R03AL06

Verkningsmekanism

Spiolto Respimat

Spiolto Respimat är en inhalationslösning av fast doskombination, som innehåller en långverkande muskarinreceptor-antagonist, tiotropium, samt en långverkande beta-2-agonist, olodaterol (LAMA/LABA), som ges via Spiolto Respimat inhalator.

De två aktiva substanserna åstadkommer tack vare sina olika verkningsmekanismer förstärkt bronkutvidgning. Eftersom muskarinreceptorer förefaller vara mer framträdande i de centrala luftvägarna medan beta-2-adrenerga receptorer uttrycks i högre utsträckning i de perifera luftvägarna, torde en kombination av tiotropium och olodaterol bidra till optimal bronkvidgning i hela lungan.

Tiotropium

Tiotropiumbromid är en långverkande, specifik muskarinreceptor-antagonist. Den har liknande affinitet till subtyperna M₁ till M₅. I luftvägarna binder tiotropiumbromid kompetitivt och reversibelt till M₃-receptorn i bronkernas glatta muskulatur och hämmar den kolinerga (bronkkonstriktiva) effekten av acetylkolin, vilket leder till avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna. Effekten var dosberoende och varade mer än 24 timmar. Som ett N-kvartärt antikolinergikum är tiotropiumbromid lokalt (bronk)selektivt vid tillförsel via inhalation, med en acceptabel terapeutisk bredd innan det ger upphov till systemiska antikolinerga effekter.

Olodaterol

Olodaterol har hög affinitet och hög selektivitet till den humana beta-2-receptorn.

In vitro-studier har visat att olodaterol har 241 gånger högre agonistverkan på beta-2-receptorer jämfört med på beta-1-receptorer och 2 299 gånger högre agonistverkan jämfört med på beta-3-receptorer.

Substansen utövar sin farmakologiska verkan genom att binda till, och aktivera, beta-2-receptorer efter topikal administrering genom inhalation.

Aktivering av dessa receptorer i luftvägarna ger en stimulering av intracellulärt adenylcyklas, ett enzym som medierar syntesen av cykliskt 3',5' adenosinmonofosfat (cAMP). Förhöjda nivåer av cAMP ger bronkdilatation genom att verka avslappande på de glatta muskelcellerna i luftvägarna. Olodaterol har den prekliniska profilen av en långverkande selektiv beta-2-agonist (LABA) med en snabbt insättande effekt och en verkningstid på minst 24 timmar.

Betaadrenerga receptorer delas in i 3 subtyper, där beta-1-receptorer främst uttrycks på glatt muskulatur i hjärtat, beta-2-receptorer uttrycks övervägande i den glatta muskulaturen i luftvägarna och beta-3-receptorer uttrycks övervägande i fettvävnad. Beta-2-agonister orsakar bronkdilatation. Även om beta-2-receptorn är den dominerande adrenerga receptorn i den glatta muskulaturen i luftvägarna finns den också på ytan av en mängd av andra celltyper, inklusive lungepitel och endotelceller samt i hjärtat. Den exakta funktionen hos beta-2-receptorer i hjärtat är inte känd, men dess förekomst medför en risk att till och med mycket selektiva beta-2-agonister kan ha effekt på hjärtat.

Effekter på hjärtats elektrofysiologi

Tiotropium

I en specifik QT-studie med 53 friska frivilliga som använde tiotropium inhalationspulver 18 mikrogram respektive 54 mikrogram (d.v.s. tre gånger den terapeutiska dosen) under 12 dagar sågs ingen signifikant förlängning av QT-intervaller i EKG.

Olodaterol

Olodaterols påverkan på QT-/QTc-intervallet i EKG undersöktes hos 24 friska frivilliga män och kvinnor i en dubbelblind, randomiserad, placebo- och aktivt (moxifloxacin) kontrollerad studie. Enstaka doser av olodaterol på 10, 20, 30 och 50 mikrogram påvisade en dosberoende ökning av medelvärdet på förändringar från baslinjen i QT-intervallet över 20 minuter till 2 timmar efter dosering jämfört med placebo, från 1,6 (10 mikrogram olodaterol) till 6,5 ms (50 mikrogram olodaterol), med den övre gränsen för det tvåsidiga 90 %-iga konfidensintervallet under 10 ms vid alla dosnivåer för individuellt korrigerad QT (QTcI).

Effekten av 5 mikrogram och 10 mikrogram olodaterol på hjärtfrekvens och hjärtrytm undersöktes, genom kontinuerlig 24-timmars-EKG (Holter-övervakning) i en subgrupp omfattande 772 patienter, under 48 veckor långa placebo-kontrollerade kliniska fas III-studier. Det observerades inga dos- eller tidsberoende trender eller mönster för storleken på medelförändringarna av hjärtfrekvens eller prematura hjärtslag. Förändringar från ursprungsvärdena till avslutad behandling indikerade inte någon betydelsefull skillnad mellan 5 mikrogram olodaterol, 10 mikrogram olodaterol eller placebo med avseende på prematura hjärtslag.

Spiolto Respimat

I två 52-veckors, randomiserade, dubbelblinda studier med Spiolto Respimat deltog 5 162 patienter med KOL. I en poolad analys var antalet försökspersoner med förändringar från baslinjekorrigerat QTcF-intervall (Fridericia korrektion) på >30 ms 40 minuter efter dos dag 85, 169 och 365 i storleksordningen 3,1 %, 4,7 %, och 3,6 % i Spiolto Respimat-gruppen jämfört med 4,1 %, 4,4 % och 3,6 % för gruppen med olodaterol 5 mikrogram jämfört med 3,4 %, 2,3 % och 4,6 % för gruppen med tiotropium 5 mikrogram.

Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska Fas III-utvecklingsprogrammet för Spiolto Respimat inkluderade tre randomiserade, dubbelblinda studier:

- (i) Två likadana, 52-veckors, parallellgruppstudier, där Spiolto Respimat jämfördes med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram (1 029 fick Spiolto Respimat) [Studie 1 och 2]
- (ii) En 6-veckors, cross over-studie där Spiolto Respimat jämfördes med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram samt placebo (139 fick Spiolto Respimat) [Studie 3]

I dessa studier gavs jämförelseläkemedlen tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram samt placebo via Respimat inhalator.

Patientkaraktäristika

Majoriteten av de 5 162 patienterna som rekryterades i de globala 52-veckorsstudierna [Studie 1 och 2] var män (73 %), vita (71 %) eller asiater (25 %) av en medelålder på 64,0 år. Medelvärde för FEV₁ efter bronkdilatation var 1,37 l (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). Medelvärde för β_2 -agonistsvar var 16,6 % av utgångsvärdet (0,171 l). Annan tillåten samtidig lungmedicinering inkluderade inhaleda steroider [47 %] och xantiner [10 %].

6-veckorsstudien [Studie 3] utfördes i Europa och Nordamerika. Majoriteten av de 219 rekryterade patienterna var män (59 %) och vita (99 %) med en medelålder på 61,1 år. Medelvärde för FEV₁ efter bronkdilatation var 1,55 l (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). Medelvärde för β_2 -agonistsvar var 15,9 % av utgångsvärdet (0,193 l). Annan samtidig lungmedicinering som tilläts inkluderade inhaleda steroider [41 %] och xantiner [4 %].

Effekter på lungfunktion

I 52-veckorsstudierna gavs Spiolto Respimat en gång dagligen på morgonen, vilket ledde till en tydlig förbättring av lungfunktionen inom 5 minuter efter första dos jämfört med tiotropium 5 mikrogram (medelökning av FEV₁ på 0,137 l för Spiolto Respimat jämfört med 0,058 l för tiotropium 5 mikrogram [$p<0,0001$] samt 0,125 l för olodaterol 5 mikrogram [$p<0,16$]).

I båda studierna observerades signifikanta förbättringar av FEV₁ AUC_{0-3h}-respons samt dal-FEV₁-respons efter 24 veckor (primära effektmått på lungfunktion) för Spiolto Respimat jämfört med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram (Tabell 1).

Tabell 1 Skillnad i FEV₁ AUC_{0-3h}-respons och dal-FEV₁-respons för Spiolto Respimat jämfört med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram efter 24 veckor (Studie 1 och 2)

	FEV ₁ AUC _{0-3h} -respons				dal-FEV ₁ -respons			
	Studie 1		Studie 2		Studie 1		Studie 2	
	n	medel	n	medel	n	medel	n	medel
Spiolto Respimat i jämförelse med	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

Baslinje-FEV₁ före behandling: Studie 1=1,16 l; Studie 2=1,15 l

$p\leq 0,0001$ för alla jämförelser

n=antal patienter

Patienter med högre grad av reversibilitet vid studiestart uppvisade i allmänhet högre bronkdilaterande respons med Spiolto Respimat jämfört med patienter med lägre grad av reversibilitet vid studiestart.

De ökade bronkdilaterande effekterna för Spiolto Respimat jämfört med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram bibehölls genom den 52 veckor långa behandlingsperioden. Spiolto Respimat förbättrade också PEF (Peak Expiratory Flow Rate) morgon och kväll vid patientens dagliga mätningar jämfört med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram.

I 6-veckorsstudien visade Spiolto Respimat signifikant större FEV₁-respons jämfört med tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram och placebo ($p<0,0001$) under hela doseringsintervallet på 24 timmar (Tabell 2).

Tabell 2 Genomsnittlig skillnad i FEV₁ (L) över 3 h, 12 h och 24 h samt skillnad i dalvärde för FEV₁ (L) för Spiolto Respimat jämfört med tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram och placebo efter 6 veckor (Studie 3)

	n	3 h medelvärde	n	12 h medelvärde	24 h medelvärde ¹	Dalvärde
Spiolto Respimat i jämförelse med	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

Baslinje-FEV₁ före behandling = 1,30 l

¹primärt effektmått

p≤0,0001 för alla jämförelser

n=antal patienter

Dyspné

Efter 24 veckor (Studie 1 och 2) var medelpoäng av TDI 1,98 enheter för Spiolto Respimat, med en signifikant förbättring jämfört med tiotropium 5 mikrogram (medelskillnad 0,36, p=0,008) och olodaterol 5 mikrogram (medelskillnad 0,42, p=0,002).

En större andel patienter som behandlades med Spiolto Respimat hade en kliniskt betydelsefull förbättring i TDI-poäng (MCID, definierad som ett värde av minst 1 enhet) jämfört med tiotropium 5 mikrogram (54,9% respektive 50,6%, p=0,0546) och olodaterol 5 mikrogram (54,9% respektive 48,2%, p=0,0026).

Vid behovsmedicinering

Patienter som behandlades med Spiolto Respimat använde mindre salbutamol som vid behovsmedicinering dag- och nattetid i jämförelse med de patienter som behandlades med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram (medelvärde för användning av vid behovsmedicinering dagtid vid behandling med Spiolto Respimat var 0,76 tillfällen per dag jämfört med 0,97 tillfällen per dag för tiotropium 5 mikrogram och 0,87 tillfällen per dag för olodaterol 5 mikrogram, p<0,0001; medelvärde för användning av vid behovsmedicinering nattetid vid behandling med Spiolto Respimat var 1,24 tillfällen per dygn jämfört med 1,69 tillfällen per dygn för tiotropium 5 mikrogram och 1,52 tillfällen per dygn för olodaterol 5 mikrogram, p<0,0001) (Studie 1 och 2).

Patientskattning

Patienter som behandlats med Spiolto Respimat upplevde en större förbättring av sina andningssvårigheter i jämförelse med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram, uppmätt med Patient's Global Rating-formuläret (PGR) (Studie 1 och 2).

Exacerbationer

Tiotropium 5 mikrogram har tidigare uppvisat en statistiskt signifikant minskning av risken för KOL-exacerbationer jämfört med placebo. KOL-exacerbationer var inkluderade som ett ytterligare effektmått under de pivotala 52-veckorsstudierna (Studie 1 och 2). Vid kombinerade data var andelen patienter som upplevde åtminstone en måttlig/svår KOL-exacerbation 27,7% för Spiolto Respimat och 28,8% för tiotropium 5 mikrogram (p=0,39). Dessa studier var inte speciellt utformade för att utvärdera behandlingseffekten vid KOL-exacerbationer.

I en ettårig, randomiserad, dubbelblind klinisk studie med aktiv kontrollarm (studie 9), med syfte att studera effekt på KOL-exacerbationer, jämfördes Spiolto Respimat mot tiotropium 5 mikrogram. All inhalationsbehandling utom antikolinergika, långverkande beta-agonister och kombinationer av dessa var tillåtna som samtidig behandling, det vill säga snabbverkande beta-agonister, inhalationssteroider

och xantinderivat. Det primära effektmåttet var årlig frekvens av måttliga till svåra KOL-exacerbationer 3939 patienter behandlades med Spiolto Respimat och 3941 patienter fick tiotropium 5 mikrogram).

Majoriteten av patienterna var män (71,4 %) och kaukasier (79,3 %). Medelåldern var 66,4 år, genomsnittligt FEV1 efter bronkdilaterare var 1,187 l (SD 0,381) och 29,4 % av patienterna hade kliniskt relevant anamnes med kardiovaskulär sjukdom.

Måttliga till svåra KOL-exacerbationer definierades som ”en kombination av nedre luftvägssymtom/händelser (ökning eller tillkomst av) relaterat till underliggande KOL-sjukdom, under minst tre dagar, som krävt behandling med antibiotika och/eller systemiska steroider och/eller sjukhusinläggning”.

Behandling med Spiolto Respimat medförde en 7%-ig minskning av årlig frekvens av måttliga till svåra KOL-exacerbationer jämfört med behandling med 5 mg tiotropium (oddskvot (RR) 0,93, 99 % KI, 0,85-1,02, $p=0,0498$). Studien nådde inte $p<0,01$ vilket var den fördefinierade signifikansnivån för studien.

Hälsorelaterad livskvalitet

Spiolto Respimat visade förbättringar i hälsorelaterad livskvalitet genom en minskning av den totala poängen i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Efter 24 veckor (Studier 1 och 2) sågs signifikant förbättrat medel för total SGRQ-poäng vid behandling med Spiolto Respimat jämfört med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram (Tabell 3); förbättringar sågs i alla delar av SGRQ. En större andel patienter som behandlades med Spiolto Respimat hade kliniskt betydelsefulla förbättringar i total SGRQ-poäng (MCID, definierad som en minskning av minst 4 enheter från baslinjen) jämfört med tiotropium 5 mikrogram (57,5% respektive 48,7%, $p<0,0001$) och olodaterol 5 mikrogram (57,5% respektive 44,8%, $p<0,0001$).

Tabell 3: Total SGRQ-poäng efter 24 veckors behandling (studie 1 och 2)

		n	Medelvärde för behandlingen (förändring från baslinjen)	Skillnad mot Spiolto Respimat
				Medel (p-värde)
Totalpoäng	Baslinje		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 ytterligare två placebokontrollerade 12-veckorsstudier (Studie 7 och 8) inkluderades även total SGRQ-poäng som primärt effektmått som mått på hälsorelaterad livskvalitet.

I 12-veckorsstudierna visade Spiolto Respimat på förbättrat medel för total SGRQ-poäng (primärt effektmått) på -4,9 (95% KI: -6,9; -2,9; $p<0,0001$) och -4,6 (95% KI: -6,5, -2,6; $p<0,0001$) jämfört med placebo i vecka 12. I en poolad stödjande analys av 12-veckorsstudierna var andelen patienter, med en kliniskt signifikant minskning i total SGRQ-poäng (definierad som en minskning på minst 4 enheter från baslinjen) i vecka 12, större för Spiolto Respimat (52% [206/393]) jämfört med tiotropium 5 mikrogram (41% [159/384]; oddskvot: 1,56 (95% KI: 1,17; 2,07), $p = 0,0022$) och placebo (32% [118/370]; oddskvot: 2,35 (95% KI: 1,75; 3,16), $p < 0,0001$).

Inspiratorisk kapacitet, andningsbesvär och fysisk uthållighet

Effekten av Spiolto Respimat på inspiratorisk kapacitet, andningsbesvär och symtombegränsad fysisk uthållighet undersöktes hos KOL-patienter i tre randomiserade, dubbelblinda studier:

- (i) Två likadana, 6-veckors, cross over-studier som jämför Spiolto Respimat med tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram och placebo vid cykling med konstant belastning (450 fick Spiolto Respimat) [Studie 4 och 5]
- (ii) En 12-veckors, parallellgruppstudie som jämförde Spiolto Respimat med placebo vid cykling med konstant belastning (139 fick Spiolto Respimat) samt vid snabb gång med konstant hastighet (undergrupp av patienter) [Studie 6]

Spiolto Respimat ökade signifikant den inspiratoriska kapaciteten vid vila två timmar efter dosering jämfört 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) och placebo (0,244 l, $p < 0,0001$; Studie 4, 0,265 l, $p < 0,0001$; Studie 5) efter 6 veckor.

I Studie 4 och 5 förbättrade Spiolto Respimat uthålligheten (mätt i tid) signifikant vid cykling med konstant belastning jämfört med placebo efter 6 veckor (Studie 4: uthållighetstid var 454 sekunder för Spiolto Respimat jämfört med 375 sekunder för placebo (geometriskt medelvärde) (20,9% förbättring, $p < 0,0001$); Studie 5: uthållighetstid var 466 sekunder för Spiolto Respimat jämfört med 411 sekunder för placebo (geometriskt medelvärde) (13,4% förbättring, $p < 0,0001$).

I studie 6 förbättrade Spiolto Respimat uthållighetstiden signifikant vid cykling med konstant belastning jämfört med placebo efter 12 veckor (uthållighetstid var 528 sekunder för Spiolto Respimat jämfört med 464 sekunder för placebo (geometriskt medelvärde) (13,8% förbättring, $p = 0,021$)).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Spiolto Respimat för alla grupper av den pediatrika populationen för kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

a. Allmän introduktion

När tiotropium och olodaterol administrerades i kombination via inhalation, liknade de farmakokinetiska parametrarna för vardera aktiv substans de som observerades när varje aktiv substans gavs enskilt.

Tiotropium och olodaterol uppvisar linjär farmakokinetik inom det terapeutiska intervallet. Vid upprepade administrering via inhalation en gång dagligen, uppnåddes steady state vid dag 7. Steady state för olodaterol uppnåddes efter 8 dagar vid upprepade inhalationer en gång dagligen, och ackumuleringen är upp till 1,8 gånger större jämfört med en singeldos.

b. Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen efter administrering av läkemedlet

Absorption

Tiotropium: Urinutsöndringsdata från unga friska frivilliga antyder att ca 33% av dosen som inhaleras via Respimat inhalator når den systemiska cirkulationen. Den absoluta biotillgängligheten från en oralt administrerad lösning visades vara 2-3 %. Maximal plasmakoncentration av tiotropium observerades 5-7 minuter efter inhalation via Respimat.

Olodaterol: Hos friska frivilliga uppskattades den absoluta biotillgängligheten av olodaterol efter inhalation till ungefär 30 % medan den absoluta biotillgängligheten var under 1 % när den gavs som en oral lösning. Maximal plasmakoncentration av olodaterol uppnåddes generellt inom 10-20 minuter efter inhalation av läkemedlet via Respimat.

Distribution

Tiotropium har en plasmaproteinbindning på 72 % och uppvisar en distributionsvolym på 32 l/kg. Studier på råtta har visat att tiotropium inte passerar blod-hjärnbarriären i någon större utsträckning.

Olodaterol har en plasmaproteinbindning på ca 60 % och uppvisar en distributionsvolym på 1 110 liter.

Olodaterol är ett substrat för transportörerna P-gp, OAT1, OAT3 och OCT1. Olodaterol är inte ett substrat för följande transportörer: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 och OCT3.

Metabolism

Tiotropium: Metabolismens omfattning är liten. Detta är tydligt då 74 % av en intravenös dos utsöndras oförändrat i urin. Estern tiotropium klyvs på icke enzymatisk väg till dess alkohol- och syrakomponenter (N-metylscopin respektive ditienylglykolsyra) som båda är inaktiva på muskarinreceptorer. *In vitro*-studier i humana levermikrosomer och humana hepatocyter antyder att ytterligare en del av läkemedlet (< 20 % av dosen efter intravenös tillförsel) metaboliseras genom cytokrom P450 (CYP) 2D6- och 3A4-beroende oxidation med efterföljande glutationskonjugering till ett antal fas II-metaboliter.

Olodaterol metaboliseras huvudsakligen genom direkt glukuronidering samt O-demetylering vid metoxy-delen följt av konjugering. Av de sex metaboliterna som identifierats är det endast den icke-konjugerade demetyleringsprodukten som binder till beta-2-receptorer. Denna metabolit är dock inte detekterbar i plasma efter kronisk inhalering av den rekommenderade terapeutiska dosen eller vid doser upp till 4 gånger den terapeutiska nivån. Cytokrom P450 isoenzymer CYP2C9 och CYP2C8, med försumbart bidrag av CYP3A4, är involverade i O-demetyleringen av olodaterol medan isoformerna UGT2B7, UGT1A1, 1A7 och 1A9 av uridindifosfatglukuronosyltransferas har visats vara involverade i bildningen av olodaterolglukuronider.

Eliminering

Tiotropium: Totalclearance hos friska frivilliga är 880 ml/min. Intravenöst administrerad tiotropium utsöndras huvudsakligen oförändrad i urinen (74 %). Efter inhalation av KOL-patienter till steady state, är urinutsöndringen 18,6 % av dosen, där återstoden främst är substans som inte absorberas i magen och elimineras via faeces. Renalt clearance av tiotropium överskrider den glomerulära filtrationshastigheten, vilket tyder på aktiv sekretion till urinen. Den effektiva halveringstiden av tiotropium efter inhalation av KOL-patienter varierar mellan 27 och 45 timmar.

Olodaterol: Totala clearance av olodaterol hos friska frivilliga är 872 ml/min och renal clearance är 173 ml/min. Efter intravenös administrering av [¹⁴C]-märkt olodaterol återfanns 38 % av den radioaktiva dosen i urin och 53 % återfanns i faeces. Andelen av oförändrad olodaterol som återfanns i urin efter intravenös administrering var 19 %. Efter oral administrering återfanns endast 9 % av radioaktiviteten (0,7 % oförändrad olodaterol) i urin, medan huvuddelen återfanns i faeces (84 %). Mer än 90 % av dosen utsöndrades inom 6 dagar efter intravenös administrering, respektive 5 dagar efter oral administrering. Efter inhalation utgjorde andelen oförändrad olodaterol, som utsöndrades i urin vid steady state efter doser inom doseringsintervallet för friska frivilliga, 5-7% av dosen. Plasmakoncentrationerna av olodaterol efter inhalation sjunker i flera faser med en terminal halveringstid på ungefär 45 timmar.

c. Särskilda patientgrupper

Tiotropium: Liksom förväntat för alla läkemedel som främst utsöndras renalt, var stigande ålder kopplat till minskat renalt clearance för tiotropium från 347 ml/min hos KOL-patienter < 65 år till 275 ml/min hos KOL-patienter ≥ 65 år). Detta medförde ingen motsvarande ökning av AUC_{0-6,ss} eller C_{max,ss}.

Olodaterol: En farmakokinetisk metaanalys som utfördes med data från 2 kontrollerade kliniska studier vilka inkluderade 405 patienter med KOL och 296 patienter med astma visade att ingen dosjustering är nödvändig på grund av effekten av ålder, kön och vikt vid systemisk exponering för olodaterol.

Etnicitet

Olodaterol: Jämförelse av farmakokinetiska data inom och mellan studier visade på en trend där japaner och andra asiater hade högre systemisk exponering än kaukasier. Inga säkerhetsproblem identifierades i upp till ett år långa studier med kaukasier och asiater som behandlades med olodaterol i doser upp till två gånger den rekommenderade terapeutiska dosen.

Nedsatt njurfunktion:

Tiotropium: Efter en daglig inhalation av tiotropium till steady state hos KOL-patienter gav mild njurfunktionsnedsättning (CL_{CR} 50 - 80 ml/min) en något högre $AUC_{0-6,ss}$ (mellan 1,8 - 30% högre) och $C_{max,ss}$ -värden som var jämförbara med patienter med normal njurfunktion ($CL_{CR} > 80$ ml/min). Hos personer med måttlig till svår njurinsufficiens ($CL_{CR} < 50$ ml/min) ledde intravenös administrering av tiotropium till en fördubbling av total exponering (82 % högre AUC_{0-4h} och 52 % högre C_{max}) jämfört med personer med normal njurfunktion, vilket bekräftades av observationer efter inhalation av torrt pulver.

Olodaterol: Det fanns inga kliniskt relevanta öknings av den systemiska exponeringen hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion:

Tiotropium: Leverinsufficiens förväntas inte ha någon relevant inverkan på farmakokinetiken för tiotropium. Tiotropium utsöndras främst genom njurarna (74 % hos unga friska försökspersoner) och genom enkel icke-enzymatisk esterklyvning till farmakologiskt inaktiva produkter.

Olodaterol: Det finns inget bevis för skillnader i eliminering eller proteinbindning hos individer med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska kontrollpersoner. Någon studie med individer med svår leverinsufficiens har inte utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tiotropium + olodaterol

Effekter i icke kliniska studier med kombinationen tiotropium/olodaterol observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt överstigande den maximala humana exponeringen, vilket tyder på liten relevans för klinisk användning.

Tiotropium

Gångse studier avseende gentoxicitet, och karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa. Skadliga effekter med hänsyn till graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling kunde endast visas vid doser som var toxiska för moderdjuren. Tiotropiumbromid hade inga teratogena effekter hos råttor eller kanin. Förändringarna i luftvägarna (irritation) och urogenitala organ (prostatit) samt reproduktionstoxikologiska effekter observerades vid lokal eller systemisk tillförsel av mer än 5 gånger den terapeutiska exponeringen.

Olodaterol

Gångse studier avseende gentoxicitet, och karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa. En ökad incidens av mesovarium leiomyom observerades i råttor samt uterus leiomyom och leiomyom sarkom i möss. Dessa betraktas som gnagarspecifika klasseffekter som uppträder efter långtidsexponering av höga doser β_2 -agonister. Hittills har inte β_2 -agonister associerats med cancer hos människa.

Inga teratogena effekter förekom hos råttor som inhalerade doser upp till 1 054 mikrogram/kg/dag (>2 600 gånger den humana exponeringen ($AUC_{(0-24h)}$) vid dosen 5 mikrogram). I dräktiga NZW-kaniner uppvisade en inhalerad dos på 2 489 mikrogram/kg/dag (cirka 7 130 gånger den humana exponeringen vid 5 mikrogram baserad på $AUC_{(0-24h)}$) olodaterol fetal toxicitet som är karakteristisk för stimulering av betareceptorn inkluderande ojämn benbildning, korta/böjda skelettdelar, delvis öppna ögon, kluven gom och kardiovaskulära avvikelser.

Inga signifikanta effekter uppstod vid en inhalerad dos på 974 mikrogram/kg/dag (ungefär 1 353 gånger dosen 5 mikrogram baserad på $AUC_{(0-24h)}$).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Dinatriumedetat
Vatten, renat
1 M Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet av läkemedelsbehållare vid användning: 3 månader efter insättande.

Hållbarhet av inhalator vid användning: 1 år

Rekommenderad användning: upp till 6 läkemedelsbehållare per inhalator.

Notera: Respimat inhalator för flergångsbruk har testats med 540 puffar (motsvarande 9 läkemedelsbehållare) med bibehållen funktion.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ och material i behållaren som är i kontakt med läkemedlet:
Lösningen fylls i en behållare av polyeten/polypromen med en polypropen kork med integrerad silikonring för tätning. Behållaren ligger i en aluminiumcylinder.
Varje behållare innehåller 4 ml inhalationslösning.

Förpackningsstorlekar / inhalatorer:

1-pack: 1 Respimat inhalator för flergångsbruk och 1 läkemedelsbehållare, som innehåller 60 puffar (30 läkemedelsdoser)

3-pack: 1 Respimat inhalator för flergångsbruk och 3 läkemedelsbehållare, som innehåller 60 puffar (30 läkemedelsdoser) vardera

1-pack refill: 1 läkemedelsbehållare, som innehåller 60 puffar (30 läkemedelsdoser)

3-pack refill: 3 läkemedelsbehållare, som innehåller 60 puffar (30 läkemedelsdoser) vardera

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

51247

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-06-18/2020-05-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-27