SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
(12/2024)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spiolto® Respimat® 2,5 microgram/2,5 microgram/inhalatie, inhalatieoplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De afgegeven dosis is 2,5 microgram tiotropium (als bromidemonohydraat) en 2,5 microgram olodaterol (als hydrochloride) per inhalatie.

De afgegeven dosis is de dosis die het mondstuk verlaat en dus de dosis die de patiënt inhaleert.

Hulpstof met bekend effect: dit geneesmiddel bevat 0,0011 mg benzalkoniumchloride per inhalatie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatieoplossing
Heldere, kleurloze inhalatieoplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Spiolto Respimat is geïndiceerd als een bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling ter verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met chronische obstructieve luchtwegaandoeningen (COPD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Het geneesmiddel is alleen bedoeld voor inhalatie. De patroon kan alleen gebruikt worden in de Respimat inhalator.

Twee inhalaties uit de Respimat inhalator vormen één therapeutische dosis.

Volwassenen
De aanbevolen dosis is 5 microgram tiotropium en 5 microgram olodaterol, bestaande uit twee inhalaties uit de Respimat inhalator, eenmaal daags, elke dag op hetzelfde tijdstip.

De aanbevolen dosis mag niet overschreden worden.

Ouderen
Oudere patiënten kunnen Spiolto Respimat in de aanbevolen dosering gebruiken.

Verminderde leverfunctie en verminderde nierfunctie
Spiolto Respimat bevat tiotropium, dat voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, en olodaterol, dat voornamelijk in de lever wordt gemetaboliseerd.

Verminderde leverfunctie
Patiënten met een licht en matig verminderde leverfunctie kunnen Spiolto Respimat in de aanbevolen dosering gebruiken.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van olodaterol bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie
Patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen Spiolto Respimat in de aanbevolen dosering gebruiken.
Voor patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 50 ml/min), zie rubrieken 4.4 en 5.2.

Spiolto Respimat bevat olodaterol. Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van olodaterol bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Spiolto Respimat bij pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar).

Wijze van toediening
Dit geneesmiddel is alleen bedoeld voor inhalatie. De patroon kan alleen worden ingebracht en gebruikt in de Respimat navulbare inhalator. Een Respimat is een inhalator die een wolkje (spray) maakt om in te ademen. Het is bedoeld voor gebruik door één enkele patiënt en kan worden gebruikt voor de toediening van meerdere doses.
De patroon uit de Spiolto Respimat navulbare inhalator kan worden vervangen, wat slechts een beperkt aantal keer dient te gebeuren voordat een nieuwe inhalator in gebruik wordt genomen.

Patiënten moeten de aanwijzingen in 'Gebruiksaanwijzing van de Respimat navulbare inhalator' lezen voordat zij Spiolto Respimat gaan gebruiken. Om het juiste gebruik van het geneesmiddel te garanderen dient de patiënt een demonstratie over het gebruik van de inhalator te krijgen van een arts of andere professionele zorgverleners.

Gebruiksaanwijzing van de Respimat navulbare inhalator

De patiënt hoeft deze inhalator slechts EENMAAL PER DAG te gebruiken. Bij ieder gebruik worden TWEE INHALATIES genomen.



- Als u de Spiolto Respimat langer dan 7 dagen niet heeft gebruikt, richt dan één inhalatie naar de grond.

- Als u de Spiolto Respimat langer dan 21 dagen niet heeft gebruikt, herhaal dan de stappen 4 tot en met 6 onder “Gereedmaken voor gebruik” tot een wolk te zien is. Herhaal dan stap 4 tot en met 6 nog drie keer.

Hoe wordt de Respimat navulbare inhalator onderhouden
Maak het mondstuk minstens een keer in de week schoon, inclusief het metalen deel in het mondstuk, met een vochtige doek of tissue.
Een lichte verkleuring van het mondstuk beïnvloedt de werking van de Respimat navulbare inhalator niet.
Maak, indien nodig, de buitenkant van de Respimat navulbare inhalator schoon met een vochtige doek.

Wanneer moet de inhalator worden vervangen?
De patiënt mag de inhalator met maximaal 6 patronen gebruiken. Daarna moet een nieuwe Spiolto Respimat verpakking met een inhalator worden gehaald. Na plaatsing van de eerste patroon mag de navulbare Respimat inhalator niet langer dan 1 jaar gebruikt worden.





Gereedmaken voor gebruik

- Verwijder de doorzichtige houder
- Houd de kap gesloten.
- Druk op de veiligheidsknop en trek met de andere hand tegelijkertijd de doorzichtige houder los.



Plaats de patroon • Plaats de patroon in de inhalator. • Plaats de inhalator op een hard oppervlak en duw deze stevig naar beneden tot deze op zijn plaats klikt.	
Houd bij hoeveel patronen er zijn gebruikt en plaats de doorzichtige houder terug • Kruis een vakje aan op het etiket op de inhalator om het aantal patronen bij te houden. • Plaats de doorzichtige houder terug totdat deze klikt.	
Draai • Houd de kap gesloten. • Draai de doorzichtige houder in de richting van de pijlen op het etiket totdat deze klikt (een halve draai).	

Open • Open de kap totdat deze helemaal openklapt.	
Druk • Richt de inhalator naar de grond. • Druk op de ontspanner. • Sluit de kap. • Herhaal de stappen 4-6 totdat er een wolk te zien is. • Herhaal de stappen 4-6 nog driemaal, **nadat de wolk te zien is.** De inhalator is nu klaar voor gebruik en zal 60 inhalaties (30 doses) afgeven.	

Dagelijks gebruik

DRAAI

- Houd de kap gesloten.
- **DRAAI** de doorzichtige houder in de richting van de pijlen op het etiket totdat deze klikt (een halve draai).



OPEN

- **OPEN** de kap totdat deze helemaal openklapt.



DRUK

- Adem langzaam en volledig uit.
- Sluit de lippen om het uiteinde van het mondstuk zonder de luchtgaten af te dekken. Richt de inhalator naar de keelholte.
- Terwijl langzaam en diep door de mond wordt ingeademd, **DRUK** op de ontspanner en blijf langzaam en zo lang als comfortabel is inademen.
- Houd de adem 10 seconden in of zo lang als comfortabel is.
- Herhaal **"DRAAI, OPEN, DRUK"**, voor in totaal 2 inhalaties.
- Sluit de kap tot het volgende gebruik van de inhalator.



Wanneer moet de Spiolto Respimat patroon vervangen worden?

De dosisteller geeft aan hoeveel inhalaties er nog over zijn in de patroon.



60 inhalaties over



Minder dan 10 inhalaties over. Haal een nieuwe patroon.



De patroon is leeg. Draai de doorzichtige houder om deze eraf te halen. De inhalator is nu geblokkeerd. Haal de patroon uit de inhalator. Plaats een nieuwe patroon totdat deze klikt (zie stap 2). De nieuwe patroon steekt meer uit dan de patroon die als eerste is geplaatst (ga verder met stap 3). Denk eraan om de doorzichtige houder terug te plaatsen om de inhalator gereed te maken voor gebruik).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Anamnese van overgevoeligheid voor atropine of derivaten zoals ipratropium of oxitropium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma
Spiolto Respimat mag niet worden gebruikt bij astma. De werkzaamheid en veiligheid van Spiolto Respimat zijn niet onderzocht bij astma.

Niet voor acuut gebruik
Spiolto Respimat is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasmen, d.w.z. als rescue medicatie.

Paradoxaal bronchospasme
Net als andere inhalatie-medicatie kan Spiolto Respimat paradoxale bronchospasmen veroorzaken, die levensbedreigend kunnen zijn. Als er paradoxale bronchospasmen optreden, moet het gebruik van Spiolto Respimat direct worden gestaakt en vervangen worden door een alternatieve behandeling.

Anticholinerge effecten in verband met tiotropium

Nauwekamerhoekglaucoom, prostaathyperplasie of blaashalsobstructie
Overeenkomstig de anticholinerge werking van tiotropium dient Spiolto Respimat met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, prostaathyperplasie of blaashalsobstructie.

Oogklachten
Patiënten dienen erop gewezen te worden dat oogcontact met het geneesmiddel vermeden dient te worden. Ze dienen erover te worden geïnformeerd dat oogcontact nauwekamerhoekglaucoom, oogpijn of een onaangenaam gevoel in de ogen, tijdelijk wazig zien, visuele halo's of gekleurde beelden gecombineerd met rode ogen door zwelling van de conjunctiva en cornea-oedeem, kan versnellen of verergeren. Wanneer één of meerdere van deze symptomen zich voordoen, dienen patiënten het gebruik van Spiolto Respimat onmiddellijk te staken en een arts te raadplegen.

Cariës
De droge mond die is waargenomen bij de behandeling met anticholinergica zou op de lange termijn kunnen samengaan met cariës.

Patiënten met een verminderde nierfunctie
Aangezien bij een verminderde nierfunctie de plasmaconcentratie van tiotropium stijgt, dient Spiolto Respimat bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van ≤ 50 ml/min) alleen te worden gebruikt indien de verwachte voordelen opwegen tegen het potentiële risico. Er is geen langetermijn ervaring bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Cardiovasculaire effecten
Omdat deze patiënten waren uitgesloten van deelname aan klinisch onderzoek, is de ervaring met Spiolto Respimat beperkt bij patiënten die in het afgelopen jaar een myocard infarct hebben doorgemaakt, bij patiënten met instabiele of levensbedreigende aritmie, patiënten die in het afgelopen jaar in het ziekenhuis zijn opgenomen geweest met hartfalen of patiënten met vastgestelde paroxysmale tachycardie (>100 hartslagen per minuut). Spiolto Respimat moet in deze patiëntgroepen met voorzichtigheid worden gebruikt.

Net als andere bèta$_2$-adrenerge agonisten kan olodaterol bij sommige patiënten een klinisch relevant cardiovasculair effect veroorzaken, wat tot

uiting komt in toename van de hartslag, bloeddruk en/of (cardiale) symptomen. Als dergelijke effecten optreden, dient de behandeling mogelijkerwijs te worden gestaakt. Bovendien werd van een aantal bèta-adrenerge agonisten gerapporteerd dat zij veranderingen in het elektrocardiogram (ECG) kunnen veroorzaken, zoals afvlakking van de T-golf en ST-segment depressie, hoewel de klinische relevantie van deze waarnemingen niet bekend is.

Langwerkende bèta$_2$-adrenerge agonisten moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, in het bijzonder ischemische hartziekten, ernstige decompensatio cordis, hartritmestoornissen, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, hypertensie en aneurysma, bij patiënten met epileptische aandoeningen of thyreotoxicose, bij patiënten met bekende of vermoede verlenging van het QT-interval (bijv. QT > 0,44 sec) en bij patiënten die buitengewoon gevoelig reageren op sympathicomimetische aminen.

Hypokaliëmie
Bèta$_2$-adrenerge agonisten kunnen bij sommige patiënten een significante hypokaliëmie veroorzaken die mogelijk kan leiden tot cardiovasculaire bijwerkingen. De daling van het serumkaliumgehalte is gewoonlijk van voorbijgaande aard en behoeft geen suppletie. Bij patiënten met ernstige COPD kan de hypokaliëmie versterkt worden door hypoxie en comedicatie (zie rubriek 4.5), die de gevoeligheid voor hartritmestoornissen kunnen verhogen.

Hyperglykemie
Inhalatie van hoge doses bèta$_2$-adrenerge agonisten kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels van glucose.

Anesthesie
Voorzichtigheid is geboden in geval van een geplande operatie met gehalogeneerde koolwaterstoffen als anestheticum, vanwege een toename van de gevoeligheid voor de cardiale bijwerkingen van bronchusverwijdende bèta-agonisten.

Spiolto Respimat mag niet worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die langwerkende bèta$_2$-adrenerge agonisten bevatten. Patiënten die regelmatig kortwerkende bèta$_2$-adrenerge agonisten inhaleren (bijvoorbeeld viermaal per dag), moet worden uitgelegd om deze middelen alleen voor tijdelijke verlichting van acute ademhalingsklachten te gebruiken.

Spiolto Respimat mag niet vaker dan eenmaal daags worden gebruikt.

Overgevoeligheid
Net als bij alle geneesmiddelen kunnen acute overgevoeligheidsreacties optreden na toediening van Spiolto Respimat.

Hulpstoffen
Benzalkoniumchloride kan een piepende ademhaling en ademhalingsproblemen veroorzaken, Patiënten met astma hebben een verhoogd risico op deze bijwerkingen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel er geen formele interactieonderzoeken *in vivo* zijn uitgevoerd met Spiolto Respimat en andere geneesmiddelen, is geïnhaleerde Spiolto Respimat gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor COPD, waaronder kortwerkende sympathicomimetische bronchusverwijders en inhalatiecorticosteroïden zonder klinisch bewijs van geneesmiddelinteracties.

Anticholinerge stoffen
Gelijktijdige toediening van tiotropiumbromide, een bestanddeel van Spiolto Respimat, en andere anticholinergica-bevattende geneesmiddelen is niet onderzocht en wordt daarom niet aangeraden.

Adrenerge stoffen
Gelijktijdige toediening van andere adrenerge stoffen (alleen of als onderdeel van een gecombineerde behandeling) kan de bijwerkingen van Spiolto Respimat versterken.

Xanthinederivaten, steroïden of diuretica
Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of niet-kaliumsparende diuretica kan een hypokaliëmisch effect van adrenerge agonisten versterken (zie rubriek 4.4).

Bètablokkers
Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van olodaterol verzwakken of tegenwerken. Cardioselectieve bètablokkers zouden overwogen kunnen worden, hoewel die met voorzichtigheid toegediend moeten worden.

MAO-remmers en tricyclische antidepressiva, QTc-verlengende geneesmiddelen
Monoamine-oxidaseremmers, tricyclische antidepressiva of andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, kunnen mogelijk de werking van Spiolto Respimat op het cardiovasculaire systeem versterken.

Farmacokinetische geneesmiddelinteracties
Er is geen relevant effect op de systemische blootstelling van olodaterol waargenomen in onderzoek naar geneesmiddelinteractie met gelijktijdige toediening van fluconazol als modelremmer van CYP2C9.

Gelijktijdige toediening van ketoconazol als sterke P-gp en CYP3A4-remmer gaf een toename van 70% in systemische blootstelling aan olodaterol. Het is niet nodig de dosis Spiolto Respimat aan te passen.

In vitro-onderzoek heeft aangetoond dat olodaterol, in de plasmaconcentraties die bereikt worden in de klinische praktijk, geen remmende werking heeft op CYP-enzymen of geneesmiddeltransporters.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tiotropium
Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van tiotropium bij zwangere vrouwen. De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij klinisch relevante doseringen (zie rubriek 5.3).

Olodaterol
Voor olodaterol zijn er geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens zwangerschappen. Preklinische gegevens voor olodaterol duidden op effecten die kenmerkend zijn voor bèta-adrenerge agonisten in doseringen vele malen hoger dan de therapeutische doses (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur om Spiolto Respimat niet tijdens de zwangerschap te gebruiken.

Net als andere bèta$_2$-adrenerge agonisten kan olodaterol, een bestanddeel van Spiolto Respimat, de bevalling remmen door een ontspannend effect op de gladde spieren van de baarmoeder.

Borstvoeding
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over tiotropium en/of olodaterol bij vrouwen die borstvoeding geven.

Tijdens dieronderzoek met zowel tiotropium als olodaterol zijn de werkzame stoffen en/of metabolieten ervan aangetroffen in de melk van zogende ratten, maar het is niet bekend of tiotropium en/of olodaterol worden uitgescheiden in moedermelk.

Een besluit om de borstvoeding voort te zetten/te stoppen of de behandeling met Spiolto Respimat voort te zetten/te stoppen, dient gemaakt te worden met inachtneming van het verwachte voordeel van het geven van borstvoeding voor het kind en het verwachte voordeel van de Spiolto Respimat-therapie bij de vrouw.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid en tiotropium en olodaterol of de combinatie van beide bestanddelen. Preklinische onderzoeken met de afzonderlijke bestanddelen tiotropium en olodaterol hebben geen aanwijzing gegeven dat er schadelijke effecten op de vruchtbaarheid kunnen optreden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

De patiënten moeten worden geïnformeerd dat in klinische onderzoeken duizeligheid en wazig zien is gemeld bij het gebruik van Spiolto Respimat. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deelname aan het verkeer of het bedienen van machines. Patiënten die dergelijke symptomen ervaren, moeten potentieel gevaarlijke taken zoals autorijden of het bedienen van machines vermijden.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Van de genoemde bijwerkingen kunnen vele worden toegeschreven aan de anticholinerge eigenschappen van tiotropiumbromide of aan de ß$_2$-adrenerge eigenschappen van olodaterol, de bestanddelen van Spiolto Respimat.

b. Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van onderstaande bijwerkingen zijn gebaseerd op de ruwe incidentie van bijwerkingen (dat wil zeggen bijwerkingen die toegeschreven zijn aan Spiolto Respimat). Deze bijwerkingen zijn waargenomen in de behandelgroep met 5 microgram tiotropium/5 microgram olodaterol (5646 patiënten) en samengenomen uit 8 actief gecontroleerde of placebogecontroleerde, parallelle klinische groepsonderzoeken bij COPD-patiënten met behandelperiodes van 4 tot 52 weken.

Bijwerkingen die in alle klinische onderzoeken met Spiolto Respimat zijn gemeld, worden hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse. Daarnaast zijn alle bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor een van de afzonderlijke bestanddelen opgenomen.

De frequentie wordt op de volgende manier weergegeven:
Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de

beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	niet bekend

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Dehydratie niet bekend

Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheidsoms

Slapeloosheid zelden

Hoofdpijn soms

Oogaandoeningen

Wazig zien zelden

Glaucoom niet bekend

Verhoogde intraoculaire druk niet bekend

Hartaandoeningen

Atriumfibrilleren zelden

Tachychardie soms

Hartkloppingen zelden

Supraventriculaire tachycardie zelden

Bloedvataandoeningen

Hypertensie zelden

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Hoesten soms

Dysfonie soms

Laryngitis zelden

Faryngitis zelden

Bloedneus zelden

Bronchospasme zelden

Sinusitis niet bekend

Maagdarmstelselaandoeningen

Droge mond soms

Constipatie zelden

Orofaryngeale candidiasis zelden

Gingivitis zelden

Misselijkheid zelden

Intestinale obstructie . Paralytische ileus niet bekend

Dysfagie niet bekend

Gastro-oesofageale refluxziekte niet bekend

Glossitis niet bekend

Stomatitis zelden

Cariës niet bekend

Huid- en onderhuidaandoeningen, Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheid zelden

Angio-oedeem	zelden

Urticaria zelden

Pruritus zelden

Anafylactische reactie niet bekend

Huiduitslag zelden

Huidinfectie en huidulcus niet bekend

Droge huid niet bekend

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Artralgie zelden

Rugpijn[1] zelden

Gewrichtszwelling zelden

Nier- en urinewegaandoeningen

Urineretentie zelden

Urineweginfectie zelden

Dysurie zelden

1 bijwerkingen die gemeld zijn met Spiolto Respimat, maar niet met de afzonderlijke bestanddelen

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Spiolto Respimat combineert anticholinerge en $ß_2$-adrenerge eigenschappen vanwege de bestanddelen tiotropium en olodaterol.

Anticholinerge bijwerkingenprofiel
In de klinische langetermijnonderzoeken van 52 weken met Spiolto Respimat was de vaakst waargenomen anticholinerge bijwerking een droge mond. Dit trad op bij ongeveer 1,3% van de patiënten behandeld met Spiolto Respimat en bij respectievelijk 1,7% en 1% in de groepen met tiotropium 5 microgram en olodaterol 5 microgram. Een droge mond leidde ertoe dat 2 van de 4968 patiënten (0,04%) die met Spiolto Respimat werden behandeld met het onderzoek stopte.

Ernstige bijwerkingen overeenkomstig de anticholinerge effecten zijn onder andere glaucoom, obstipatie, intestinale obstructie waaronder paralytische ileus en urineretentie.

ß-adrenerge bijwerkingenprofiel
Olodaterol, een bestanddeel van Spiolto Respimat, behoort tot de therapeutische klasse van langwerkende $bèta_2$-adrenerge agonisten. Daarom moet rekening gehouden worden met het optreden van andere bijwerkingen die gerelateerd zijn aan deze bèta-adrenerge agonisten en die hierboven niet worden genoemd, zoals aritmie, myocardischemie, angina pectoris, hypotensie, tremor, zenuwachtigheid, spierspasmen, vermoeidheid, malaise, hypokaliëmie, hyperglykemie en metabole acidose.

d. Andere speciale patiëntengroepen
De anticholinerge effecten kunnen met het stijgen van de leeftijd toenemen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is beperkte informatie over een overdosering met Spiolto Respimat. Spiolto Respimat is onderzocht bij COPD-patiënten tot 5 microgram/10 microgram (tiotropium/olodaterol) en bij gezonde proefpersonen tot 10 microgram/40 microgram (tiotropium/olodaterol); er zijn geen klinisch relevante effecten waargenomen. Een overdosis zou kunnen leiden tot versterkte anti-muscarinerge effecten van tiotropium en/of versterkte β_2-agonistische effecten van olodaterol.

Symptomen
Overdosis van het anticholinerge tiotropium
Hoge doseringen tiotropium kunnen leiden tot anticholinerge verschijnselen en symptomen.

Er waren echter geen systemische anticholinerge bijwerkingen bij gezonde proefpersonen na een enkele inhalatie tot 340 microgram tiotropiumbromide. Bovendien werden geen relevante bijwerkingen, behalve droge mond, droge keel en droog neusslijmvlies waargenomen na 14 dagen waarin gezonde proefpersonen werden behandeld met doseringen tot 40 microgram tiotropium inhalatieoplossing, uitgezonderd een uitgesproken afname van de speekselvloed vanaf dag 7.

Overdosis van ß$_2$-agonist olodaterol
Overdosering van olodaterol leidt waarschijnlijk tot versterking van de typische effecten van bèta$_2$-adrenerge agonisten, bv. myocardischemie, hypertensie of hypotensie, tachycardie, aritmie, palpitaties, duizeligheid, zenuwachtigheid, slapeloosheid, angst, hoofdpijn, tremor, droge mond, spierspasmen, misselijkheid, vermoeidheid, malaise, hypokaliëmie, hyperglykemie en metabole acidose.

Behandeling van overdosering
De behandeling met Spiolto Respimat moet worden gestaakt. Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen. Ernstige gevallen moeten in het ziekenhuis worden opgenomen. Het gebruik van cardioselectieve bètablokkers kan overwogen worden, maar alleen met grote voorzichtigheid omdat bèta-adrenerge blokkerende medicatie bronchospasmen kunnen veroorzaken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:
Geneesmiddelen voor obstructieve longziekten, adrenergica in combinatie met anticholinergica
ATC-code: R03AL06

Werkingsmechanisme
Spiolto Respimat
Spiolto Respimat is een inhalatieoplossing met een vaste dosiscombinatie van een langwerkende muscarinereceptorantagonist, tiotropium, en een langwerkende bèta$_2$-adrenerge agonist, olodaterol (LAMA/LABA) die wordt afgegeven via de zachte-nevelinhalator van Spiolto Respimat.

De twee werkzame stoffen bieden aanvullende bronchusverwijding dankzij hun verschillende werkingsmechanisme. Omdat muscarinereceptoren prominenter aanwezig lijken in de centrale luchtwegen en ß$_2$-adrenerge receptoren een hogere expressie hebben in de perifere luchtwegen, zou een combinatie van tiotropium en olodaterol moeten zorgen voor een optimale bronchusverwijding in alle delen van de longen.

Tiotropium
Tiotropiumbromide is een langwerkende, selectieve muscarinereceptorantagonist. Het heeft een gelijke affiniteit voor de subtypen M_1 tot M_5. In de luchtwegen vertoont tiotropiumbromide een competitieve en reversibele binding aan de M_3-receptoren in het bronchiale gladde spierweefsel, het cholinerge (bronchoconstrictieve) effect van acetylcholine antagonerend, hetgeen leidt tot relaxatie van de bronchiale gladde spieren. Het effect was dosisafhankelijk en hield langer dan 24 uur aan. Als een N-quaternair anticholinergicum is tiotropiumbromide plaatselijk (broncho-) selectief bij toediening per inhalatie, met een acceptabele therapeutische breedte alvorens systemische anticholinerge effecten zouden kunnen optreden.

Olodaterol
Olodaterol heeft een hoge affiniteit en een hoge selectiviteit voor de humane bèta$_2$-adrenerge receptor.
Uit *in vitro*-onderzoek blijkt dat olodaterol op bèta$_2$-adrenerge receptoren een 241 maal sterkere agonistische werking heeft dan op bèta$_1$-adrenerge receptoren en een 2299 maal sterkere agonistische werking dan op bèta$_3$-adrenerge receptoren.

Het farmacologische effect van de verbinding ontstaat door binding en activering van bèta$_2$-adrenerge receptoren na plaatselijke toediening middels inhalatie.

Activering van deze receptoren in de luchtwegen leidt tot stimulatie van intracellulair adenylylcyclase, een enzym dat betrokken is bij de synthese van cyclisch-3',5' adenosinemonofosfaat (cAMP). Verhoogde concentraties van cAMP veroorzaken bronchusverwijding door ontspanning van de gladde spiercellen in de luchtwegen.
Olodaterol heeft het preklinische profiel van een langwerkende, selectieve bèta$_2$-adrenerge receptoragonist (LABA) met snel intredende werking en een werkingsduur van ten minste 24 uur.

Bèta-adrenerge receptoren worden verdeeld in drie subtypen: de bèta$_1$-adrenerge receptoren komen vooral voor op het hartspierweefsel, bèta$_2$-adrenerge receptoren voornamelijk op de gladde spiercellen van de luchtwegen en bèta$_3$-adrenerge receptoren vooral op vetweefsel. Bèta$_2$-agonisten zorgen voor bronchusverwijding. Hoewel de bèta$_2$-adrenerge receptor de belangrijkste adrenerge receptor is in het gladde spierweefsel van de luchtwegen, komt deze ook voor op het oppervlak van verschillende andere cellen, waaronder op longepitheel- en endotheelcellen en in het hart. De precieze functie van bèta$_2$-receptoren in het hart is niet bekend, maar door hun aanwezigheid zouden zelfs sterk selectieve bèta$_2$-adrenerge agonisten effecten op het hart kunnen hebben.

Effecten op de cardiale elektrofysiologie

Tiotropium
Tiotropium inhalatiepoeder 18 microgram en 54 microgram (d.w.z. drie keer de therapeutische dosis) verlengde, in een toegepast QT-onderzoek van 12 dagen met 53 gezonde vrijwilligers, het QT-interval van het ECG niet significant.

Olodaterol
Het effect van olodaterol op het QT/QTc-interval van het ECG werd onderzocht bij 24 gezonde, mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- en actief (moxifloxacine) gecontroleerd onderzoek. In vergelijking met placebo liet toediening van olodaterol in enkelvoudige doses van 10, 20, 30 en 50 microgram een gemiddelde dosisafhankelijke verandering zien in het QT-interval van 1,6 ms (10 microgram olodaterol) tot 6,5 ms (50 microgram olodaterol) ten opzichte van de uitgangswaarde gemeten tussen 20 minuten en 2 uur na toediening. Hierbij was de bovengrens van het tweezijdige 90% betrouwbaarheidsinterval bij alle dosisniveaus minder dan 10 ms voor de individueel gecorrigeerde QT (QTcI).

In de 48 weken durende, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken werden in een deelgroep van 722 patiënten de effecten van 5 microgram en 10 microgram olodaterol op de hartslag en het hartritme beoordeeld met behulp van een doorlopende 24-uurs ECG-registratie (Holter-ECG). Er werden geen dosis- of tijdgerelateerde trends of patronen waargenomen voor de omvang van de gemiddelde veranderingen in hartslag of premature hartslagen. Veranderingen in premature hartslagen tussen de uitgangswaarde en het einde van de behandeling wezen niet op relevante verschillen tussen olodaterol 5 microgram, 10 microgram en placebo.

Spiolto Respimat
Aan twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken van 52 weken met gebruik van Spiolto Respimat namen 5162 patiënten met COPD deel. In een gepoolde analyse was het percentage patiënten met veranderingen ten opzichte van een uitgangs-gecorrigeerd QTcF (Fridericia-correctie) van >30 msec 40 minuten na toediening op dag 85, 169 en 365, respectievelijk 3,1%, 4,7% en 3,6% in de Spiolto Respimat-groep ten opzichte van 4,1%, 4,4% en 3,6% voor olodaterol 5 microgram en 3,4%, 2,3% en 4,6% voor de tiotropium 5 microgram groep.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Het klinische fase III ontwikkelingsprogramma voor Spiolto Respimat bestond uit drie gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken:
(i) twee identieke onderzoeken van 52 weken in parallelle groepen waarin Spiolto Respimat werd vergeleken met tiotropium 5 microgram en olodaterol 5 microgram (1029 patiënten kregen Spiolto Respimat) [onderzoeken 1 en 2]
(ii) een cross-overonderzoek van 6 weken waarin Spiolto Respimat werd vergeleken met tiotropium 5 microgram en olodaterol 5 microgram en placebo (139 patiënten kregen Spiolto Respimat) [onderzoek 3]

Tijdens deze onderzoeken werden de middelen waarmee werd vergeleken, tiotropium 5 microgram, olodaterol 5 microgram en placebo, toegediend via de Respimat inhalator.

Patiëntkenmerken
De meerderheid van de 5162 patiënten die deelnamen aan de wereldwijde, 52 weken durende onderzoeken [onderzoeken 1 en 2] waren man (73%), blank (71%) of van Aziatische afkomst (25%) met een gemiddelde leeftijd van 64,0 jaar. De gemiddelde post-bronchodilatoire FEV$_1$ was 1,37 l (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). De gemiddelde responsiviteit voor β_2-agonisten was 16,6% ten opzichte van de uitgangswaarde (0,171 l). Als gelijktijdige luchtwegmedicatie waren onder andere inhalatiecorticosteroïden [47%] en xanthines [10%] toegestaan.

Het onderzoek van 6 weken [onderzoek 3] werd verricht in Europa en Noord-Amerika. De meerderheid van de 219 patiënten die deelnamen waren man (59%) en blank (99%) met een gemiddelde leeftijd van 61,1 jaar. De gemiddelde post-bronchodilatoire FEV$_1$ was 1,55 l (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). De gemiddelde responsiviteit voor β_2-agonisten was 15,9% ten opzichte van de uitgangswaarde (0,193 l). Als gelijktijdige luchtwegmedicatie waren onder andere inhalatiecorticosteroïden [41%] en xanthines [4%] toegestaan.

Effecten op de longfunctie
In de onderzoeken van 52 weken leverde Spiolto Respimat eenmaal per dag toegediend in de ochtend, een duidelijke verbetering op van de longfunctie binnen 5 minuten na de eerste dosis in vergelijking met tiotropium 5 microgram (gemiddeld toename van FEV$_1$ van 0,137 l voor Spiolto Respimat vs. 0,058 l voor tiotropium 5 microgram [p<0,0001] en 0,125 l voor olodaterol 5 microgram [p=16]).
In beide onderzoeken werden aanzienlijke verbeteringen waargenomen in de FEV$_1$ AUC$_{0\text{-}3u}$-respons en de dal-FEV$_1$-respons na 24 weken (primaire uitkomsten longfunctie) voor Spiolto Respimat in vergelijking met tiotropium 5 microgram en olodaterol 5 microgram (tabel 1).

Tabel 1 Verschil in de FEV$_1$ AUC$_{0\text{-}3u}$-respons en de dal-FEV$_1$-respons voor Spiolto Respimat in vergelijking met tiotropium 5 microgram en olodaterol 5 microgram na 24 weken (onderzoek 1 en 2)

	FEV_1 AUC_{0-3u}-respons				Dal-FEV_1-respons			
	Onderzoek 1		Onderzoek 2		Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	n	Gemid-delde	n	Gemid-delde	n	Gemid-delde	n	Gemid-delde
Spiolto Respimat versus	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotropium 5 microgram	526	0,117 l	500	0,103 l	520	0,071 l	498	0,050 l
Olodaterol 5 microgram	525	0,123 l	507	0,132 l	519	0,082 l	503	0,088 l

uitgangs-FEV_1 voor behandeling: onderzoek 1 = 1,16 l; onderzoek 2 = 1,15 l
$p \leq 0.0001$ voor alle vergelijkingen
n=aantal patiënten

Patiënten met een hogere mate aan baseline reversibiliteit lieten over het algemeen een hogere bronchusverwijdende respons zien met Spiolto Respimat dan patiënten met een lagere mate van reversibiliteit.

De toename in bronchusverwijdende effecten van Spiolto Respimat ten opzichte van tiotropium 5 microgram en olodaterol 5 microgram hielden aan tijdens de gehele behandelperiode van 52 weken. Spiolto Respimat gaf ook een verbetering in de ochtend- en avond PEFR (peak expiratory flow rate = piekflow) ten opzichte van tiotropium 5 microgram en olodaterol 5 microgram, zoals bleek uit de dagelijkse registratie door de patiënten.

In het onderzoek van 6 weken liet Spiolto Respimat een significant grotere FEV_1-respons in vergelijking met tiotropium 5 microgram, olodaterol 5 microgram en placebo ($p<0,0001$) zien gedurende het gehele dosisinterval van 24 uur (tabel 2).

Tabel 2 Gemiddelde verschil in FEV1 (in l) na 3, 12 en 24 uur en verschil in dal-FEV1 (in l) voor Spiolto Respimat ten opzichte van tiotropium 5 microgram, olodaterol 5 microgram en placebo na 6 weken (onderzoek 3)

	n	gemiddelde na 3 uur	n	gemiddelde na 12 uur	gemiddelde na 24 uur[1]	Dal
Spiolto Respimat versus	138		138			
Tiotropium 5 microgram	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Olodaterol 5 microgram	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Placebo	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

uitgangs-FEV_1 voor behandeling = 1,30 l
[1] primair eindpunt
$p<0,0001$ voor alle vergelijkingen
n=aantal patiënten

Dyspneu
Na 24 weken (onderzoeken 1 en 2) was de gemiddelde TDI totaal score +1,98 eenheden voor Spiolto Respimat, met een significante verbetering in vergelijking met tiotropium 5 microgram (gemiddelde verschil 0,36, p=0,008) en olodaterol 5 microgram (gemiddelde verschil 0,42 (p=0,002).

Meer patiënten die behandeld werden met Spiolto Respimat hadden een klinisch relevante verbetering in de TDI totaal score (MCID, gedefinieerd als een waarde van ten minste 1 eenheid) in vergelijking met tiotropium 5 microgram (54,9% vs. 50,6%, p=0,0546) en olodaterol 5 microgram (54,9% vs. 48,2%, p=0,0026).

Gebruik van noodmedicatie
Patiënten die werden behandeld met Spiolto Respimat gebruikten overdag en 's nachts minder salbutamol als rescuemedicatie ten opzichte van patiënten die werden behandeld met tiotropium 5 microgram en olodaterol 5 microgram (gemiddeld rescuemedicatiegebruik overdag voor Spiolto Respimat was 0,76 voorvallen per dag in vergelijking met 0,97 voorvallen per dag voor tiotropium 5 microgram en 0,87 voorvallen per dag voor olodaterol 5 microgram, p<0,0001; gemiddeld rescuemedicatiegebruik 's nachts voor Spiolto Respimat was 1,24 voorvallen per dag in vergelijking met 1,69 voorvallen per dag voor tiotropium 5 microgram en 1,52 voorvallen per dag voor olodaterol 5 microgram, p<0,0001, onderzoeken 1 en 2).

Patiënt Global Rating
Patiënten die behandeld werden met Spiolto Respimat bemerkten een grotere verbetering van hun respiratoire toestand ten opzichte van tiotropium 5 microgram en olodaterol 5 microgram, gemeten met een Patient Global Rating (PGR)-schaal (onderzoeken 1 en 2).
Exacerbaties

Tiotropium 5 microgram toonde eerder al een statistisch significante verlaging aan van het risico op een COPD-exacerbatie in vergelijking met placebo. COPD-exacerbaties waren opgenomen als een extra eindpunt in de twee hoofdonderzoeken van 52 weken (onderzoek 1 en 2). In de gecombineerde gegevensset was het aandeel patiënten dat ten minste één matige/ernstige COPD-exacerbatie doormaakte 27,7% voor Spiolto Respimat en 28,8% voor tiotropium 5 microgram (p=0,39). Deze onderzoeken waren niet specifiek ontworpen om het effect van de behandelingen op COPD-exacerbaties aan te tonen.

In een 1-jaar durend, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd, parallel klinisch groepsonderzoek (onderzoek 9) werd Spiolto Respimat met tiotropium 5 microgram op COPD-exacerbaties vergeleken. Alle respiratoire geneesmiddelen, behalve anticholinergica, langwerkende bèta-agonisten en combinaties van deze, waren toegestaan als bijkomende behandeling, dat wil zeggen snelwerkende bèta-agonisten, inhalatiecorticosteroïden en xanthines. Het primaire eindpunt was de jaarlijkse ratio van matige tot ernstige COPD-exacerbaties (3939 patiënten kregen Spiolto Respimat en 3941 patiënten kregen tiotropium 5 microgram).

De meerderheid van de patiënten was mannelijk (71,4%) en van Kaukasische afkomst (79,3%). De gemiddelde leeftijd was 66,4 jaar. De gemiddelde post-bronchodilatoire FEV_1 was 1,187 l (SD 0,381) en 29,4% van de patiënten had een voorgeschiedenis van een klinisch belangrijke cardiovasculaire aandoening.

Matige tot ernstige COPD-exacerbaties werden gedefinieerd als 'een combinatie van inferieure respiratoire gebeurtenissen/symptomen (progressie of nieuw verschijnsel) gerelateerd aan de onderliggende COPD, met een duur van 3 of meer dagen, die het voorschrijven van antibiotica en/of systemische steroïden en/of een hospitalisatie vereist'.

De behandeling met Spiolto Respimat resulteerde in een afname met 7% van de jaarlijse ratio van matige tot ernstige COPD-exacerbaties in vergelijking met tiotropium 5 microgram (rate ratio (RR) 0,93, 99% Confidence Interval (CI), 0,85-1,02, p=0,0498). Het onderzoek bereikte niet p<0,01, het vooraf vastgelegde significantieniveau van de studie.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
Spiolto Respimat liet een verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zien, aangetoond door een verlaging in de totale score van de St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Na 24 weken (onderzoeken 1 en 2) was er met Spiolto Respimat een statistisch significante verbetering van de gemiddelde totale SGRQ-score ten opzichte van tiotropium 5 microgram en olodaterol 5 microgram (tabel 3); verbeteringen werden gezien in alle SGRQ-domeinen. Meer patiënten die behandeld werden met Spiolto Respimat hadden een klinisch betekenisvolle verbetering in de totale SGRQ-score (MCID, gedefinieerd als een afname van ten minste 4 eenheden ten opzichte van de uitgangswaarde) in vergelijking met tiotropium 5 microgram (57,5% vs. 48,7%, p=0,0001) en olodaterol 5 microgram (57,5% vs. 44,8%, p<0,0001).
Tabel 3: SGRQ-totale score na 24 weken behandeling (onderzoeken 1 en 2)

		n	**Behandelgemiddelde (verandering t.o.v. de uitgangswaarde)**	**Verschil met Spiolto Respimat**
				Gemiddelde (p-waarde)
Totale score	**Uitgangswaarde**		43,5	
	Spiolto Respimat	979	36,7 (-6,8)	
	Tiotropium 5 microgram	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)
	Olodaterol 5 microgram	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0,002)

n=aantal patiënten

In twee additionele placebo gecontroleerde klinische onderzoeken van 12 weken (onderzoeken 7 en 8) werd ook de SGRQ-totaalscore na 12 weken, als maat voor gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, opgenomen als primair eindpunt.

In de onderzoeken van 12 weken liet Yanimo Respimat een verbetering zien ten opzichte van placebo van de gemiddelde SGRQ-totaalscore (primair eindpunt) na 12 weken van -4,9 (95%CI: −6,9, −2,9; p<0,0001) en -4,6 (95%CI: −6,5, −2,6; p<0,0001). In een gepoolde ondersteunende analyse van de onderzoeken van 12 weken was het percentage patiënten met een klinisch relevante afname in de SGRQ-totaalscore (gedefinieerd als een afname van ten minste 4 eenheden ten opzichte van de uitgangswaarde) na 12 weken groter met Yanimo Respimat (52% [206/393]) dan met tiotropium 5 microgram (41% [159/384]; odds ratio: 1,56 (95% CI: 1,17, 2,07), p = 0,0022) en placebo (32% [118/370]; odds ratio: 2,35 (95% CI: 1,75, 3,16), p < 0,0001).

Inspiratoire capaciteit, ongemak bij het ademhalen en uithoudingsvermogen

Het effect van Spiolto Respimat op inspiratoire capaciteit, moeite bij het ademhalen en symptoombeperkt uithoudingsvermogen werd onderzocht in drie gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken bij COPD-patiënten:
(i) twee identieke cross-overonderzoeken van 6 weken waarin Spiolto Respimat werd vergeleken met tiotropium 5 microgram, olodaterol 5 microgram en placebo tijdens een fietstest met constante belasting (450 patiënten kregen Spiolto Respimat) [onderzoek 4 en 5]
(ii) een onderzoek met parallelle groepen van 12 weken waarin Spiolto Respimat werd vergeleken met placebo tijdens een fietstest met constante belasting (139 patiënten kregen Spiolto Respimat) en wandelen met constante snelheid (een deelgroep van de patiënten) [onderzoek 6]

Twee uur na de inhalatie verbeterde Spiolto Respimat de inspiratoire capaciteit in rust aanzienlijk ten opzichte van tiotropium 5 microgram (0,114 l, p<0,0001; onderzoek 4, 0,088 l, p=0,0005; onderzoek 5), olodaterol 5 microgram (0,119 l, p<0,0001; onderzoek 4, 0,080 l, p=0,0015; onderzoek 5) en placebo (0,244 l, p<0,0001; onderzoek 4, 0,265 l, p<0,0001; onderzoek 5) na 6 weken.

In onderzoek 4 en 5 verbeterde Spiolto Respimat na 6 weken het uithoudingsvermogen tijdens een fietstest met constante belasting aanzienlijk in vergelijking met placebo (onderzoek 4: gemeten gemiddelde uithoudingsvermogen van 454 seconden voor Spiolto Respimat in vergelijking met 375 seconden voor placebo (verbetering van 20,9%, p<0,0001); onderzoek 5: gemeten gemiddelde uithoudingsvermogen van 466 seconden voor

Spiolto Respimat in vergelijking met 411 seconden voor placebo (verbetering van 13,4%, p<0,0001).

In onderzoek 6 verbeterde Spiolto Respimat na 12 weken het uithoudingsvermogen tijdens een fietstest met constante belasting aanzienlijk in vergelijking met placebo (gemeten gemiddelde uithoudingsvermogen van 528 seconden voor Spiolto Respimat in vergelijking met 464 seconden voor placebo (verbetering van 13,8%, p=0,021).

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spiolto Respimat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD) volgens de beslissing over vrijstellingen voor een categorie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a. Algemene inleiding

Bij de toediening van de combinatie van tiotropium en olodaterol via inhalatie, waren de farmacokinetische parameters voor elk bestanddeel vergelijkbaar met de parameters die gezien zijn bij de afzonderlijke toediening van elke werkzame stof.

Tiotropium en olodaterol vertonen een lineaire farmacokinetiek in het therapeutische bereik. Bij herhaalde toediening via eenmaal daagse inhalatie, wordt de steady state van tiotropium bereikt op dag 7. Bij herhaalde eenmaaldaagse inhalatie wordt de steady state van olodaterol bereikt na 8 dagen en de stapeling was 1,8-maal hoger dan bij een enkelvoudige dosis.

b. Algemene kenmerken van de werkzame stof na toediening van het geneesmiddel

Absorptie
Tiotropium: Gegevens over de excretie in de urine bij jonge gezonde vrijwilligers doen vermoeden dat ongeveer 33% van de via de Respimat inhalator geïnhaleerde dosis de systemische circulatie bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid bij een oplossing voor oraal gebruik was 2-3%. De maximale plasmaconcentraties van tiotropium worden 5-7 minuten na inhalatie via de Respimat waargenomen.

Olodaterol: bij gezonde vrijwilligers werd de absolute biologische beschikbaarheid van olodaterol na inhalatie geschat op ongeveer 30%, terwijl de absolute biologische beschikbaarheid minder dan 1% was na toediening als oplossing voor oraal gebruik. De maximale plasmaconcentraties van olodaterol worden in het algemeen bereikt binnen 10 tot 20 minuten na inhalatie van het geneesmiddel via de Respimat.

Distributie
Tiotropium heeft een plasma-eiwitbinding van 72% en vertoont een verdelingsvolume van 32 l/kg. Onderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat tiotropium de bloed-hersenbarrière vrijwel niet passeert.

Olodaterol heeft een plasma-eiwitbinding van ongeveer 60% en vertoont een verdelingsvolume van 1110 l. Olodaterol is een substraat voor de P-gp-, OAT1-, OAT3- en OCT1-transporters. Olodaterol is geen substraat voor de volgende transporters: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 en OCT3.

Biotransformatie
Tiotropium: Het metabolisme is gering. Dit blijkt duidelijk uit het feit dat 74% van een intraveneuze dosis onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. De ester tiotropium wordt non-enzymatisch gesplitst in een alcohol- en zuurbestanddeel (respectievelijk N-methylscopine en dithienylglycolzuur), die zich beide niet binden aan muscarinereceptoren. In-vitro-experimenten met humane levermicrosomen en humane hepatocyten laten zien dat een zeker gedeelte van het geneesmiddel (<20% van de dosis na intraveneuze toediening) wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP) 2D6 en 3A4 afhankelijke oxidatie en daarop volgende glutathionconjugatie tot een diversiteit aan fase II-metabolieten.

Olodaterol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door directe glucuronidering en door O-demethylering op het methoxy-gedeelte, gevolgd door conjugatie. Van de zes geïdentificeerde metabolieten bindt alleen de ongeconjugeerde gedemethyleerde metaboliet zich aan $bèta_2$-receptoren. Deze metaboliet is echter niet detecteerbaar in plasma na chronische inhalatie van de aanbevolen therapeutische dosis of van tot viermaal hogere doses. De cytochroom P450-isozymen CYP2C9 en CYP2C8 spelen, met een verwaarloosbare bijdrage van CYP3A4, een rol bij de O-demethylering van olodaterol, terwijl de uridinedifosfaat-glycosyltransferase-isovormen UGT2B7, UGT1A1, 1A7 en 1A9 betrokken bleken te zijn bij de vorming van olodaterolglucuroniden.

Eliminatie
Tiotropium: Bij gezonde vrijwilligers is de totale klaring 880 ml/min. Intraveneus toegediend tiotropium wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden met de urine (74%). Na inhalatie door COPD-patiënten tot steady state, is de excretie via de urine 18,6% van de dosis, de rest is voornamelijk niet-geabsorbeerd geneesmiddel in de darmen dat wordt geëlimineerd via de ontlasting. De renale klaring van tiotropium is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid, hetgeen wijst op actieve secretie in de urine. De effectieve halfwaardetijd van tiotropium na inhalatie door COPD-patiënten ligt tussen 27 en 45 uur.

Olodaterol: bij gezonde vrijwilligers is de totale klaring van olodaterol 872 ml/min en de renale klaring 173 ml/min. Na intraveneuze toediening van [^{14}C]-gelabelde olodaterol werd 38% van de radioactieve dosis teruggevonden in de urine en 53% in de ontlasting. De hoeveelheid onveranderde olodaterol die na intraveneuze toediening in de urine werd teruggevonden was 19%. Na orale toediening werd slechts 9% van de radioactiviteit (0,7% onveranderd olodaterol) teruggevonden in de urine, terwijl het grootste gedeelte in de ontlasting werd teruggevonden (84%). Meer dan 90% van de dosis werd uitgescheiden binnen 6 en 5 dagen na respectievelijk intraveneuze en orale toediening. Na inhalatie bedroeg de uitscheiding van onveranderd olodaterol in de urine binnen het dosisinterval bij gezonde vrijwilligers bij steady state 5-7% van de dosis. De plasmaconcentraties van olodaterol na inhalatie dalen op multifasische wijze met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 45 uur.

c. Patiëntkenmerken

Tiotropium: zoals verwacht voor alle geneesmiddelen die voornamelijk renaal worden uitgescheiden, ging een gevorderde leeftijd gepaard met een verlaging van de renale klaring van tiotropium van 347 ml/min bij COPD-patiënten <65 jaar naar 275 ml/min bij COPD-patiënten ≥ 65 jaar. Dit leidde niet tot een overeenkomstige toename van de $AUC_{0-6,ss}$ of $C_{max,ss}$-waarden.

Olodaterol: een farmacokinetische meta-analyse met gegevens uit 2 gecontroleerde klinische onderzoeken bij 405 COPD-patiënten en 296 astmapatiënten toonde aan dat geen dosisaanpassing nodig is vanwege effecten van leeftijd, geslacht en gewicht op de systemische blootstelling aan olodaterol.

Etniciteit
Olodaterol: bij vergelijking van farmacokinetische gegevens binnen en tussen de verschillende onderzoeken met olodaterol werd een trend waargenomen van een hogere systemische blootstelling bij personen van Japanse en andere Aziatische afkomst dan bij personen van Kaukasische afkomst.
In klinische onderzoeken met olodaterol van maximaal 1 jaar bij personen van Kaukasische en Aziatische afkomst werden geen veiligheidsproblemen waargenomen met olodaterol Respimat in doses tot tweemaal de aanbevolen therapeutische dosis.

Renale insufficiëntie
Tiotropium: na eenmaal daagse inhalatie van tiotropium tot steady state bij COPD-patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 50-80 ml/min) resulteerde dit tot een enigszins hogere $AUC_{0-6,ss}$ (tussen 1,8 en 30% hoger) en een vergelijkbare $C_{max,ss}$ in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring >80 ml/min). Bij proefpersonen met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min) leidde intraveneuze toediening van tiotropium tot een tweemaal hogere totale blootstelling (82% hogere AUC_{0-4u} en 52% hogere C_{max}) in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Dit werd bevestigd door waarnemingen na de inhalatie van droog poeder.

Olodaterol: er werd geen klinisch relevante toename van de systemische blootstelling waargenomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Leverinsufficiëntie
Tiotropium: van leverinsufficiëntie is geen relevante invloed te verwachten op de farmacokinetiek van tiotropium. Tiotropium wordt hoofdzakelijk geklaard via renale eliminatie (74% bij jonge gezonde vrijwilligers) en eenvoudige non-enzymatische splitsing van de ester tot farmacologisch inactieve producten.

Olodaterol: er waren geen aanwijzingen voor verschillen in eliminatie of de eiwitbinding van olodaterol tussen proefpersonen met lichte of matige leverinsufficiëntie en gezonde controle proefpersonen. Er is geen onderzoek verricht bij proefpersonen met een ernstig verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tiotropium + olodaterol
Effecten bij niet-klinische onderzoeken met de combinatie tiotropium/olodaterol werden uitsluitend waargenomen na blootstellingen die geacht worden aanzienlijk hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor de klinische praktijk.

Tiotropium
Onderzoeken naar genotoxiciteit en carcinogeen potentieel duidden niet op een speciaal risico voor mensen.
Schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryonale of foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling konden alleen bij toxische maternale doseringen worden aangetoond. Tiotropiumbromide was niet teratogeen bij ratten of konijnen. Respiratoire (irritatie) en urogenitale (prostatitis) veranderingen en de reproductietoxiciteit werden waargenomen bij lokale of systemische blootstelling van meer dan 5 maal de therapeutische blootstelling.

Olodaterol
Onderzoeken naar genotoxiciteit en carcinogeen potentieel duidden niet op een speciaal risico voor mensen.
Bij ratten werden verhoogde incidenties waargenomen van leiomyoom van het mesovarium en bij muizen van leiomyoom en leiomyosarcoom van de uterus. Dit wordt beschouwd als een klasse-effect, waargenomen bij knaagdieren na langdurige blootstelling aan hoge doses β_2-agonisten. Tot op heden is geen verband gelegd tussen β_2-agonisten en kanker bij de mens.

Bij ratten traden geen teratogene effecten op na inhalatie in doses van 1054 microgram/kg/dag (>2600 maal de menselijke blootstelling ($AUC_{(0-24u)}$) aan de dosis van 5 mcg). Bij drachtige NZW-konijnen leidde een inhalatiedosis van 2489 microgram/kg/dag olodaterol (ongeveer 7130 maal de menselijke blootstelling aan 5 microgram gebaseerd op ($AUC_{(0-24u)}$) tot foetale toxiciteit die kenmerkend is voor stimulatie van de bèta-adrenerge receptor, waaronder onregelmatige verbening, korte/kromme botten, gedeeltelijk open oog, gehemeltespleet, cardiovasculaire afwijkingen. Na inhalatie van 974 microgram/kg/dag (ongeveer 1353 maal de dosis van 5 microgram gebaseerd op ($AUC_{(0-24u)}$) traden geen aanmerkelijke effecten op.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Dinatriumedetaat
Gezuiverd water
1M zoutzuur (voor pH-correctie)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Houdbaarheid van de patroon tijdens gebruik: 3 maanden.
Houdbaarheid van de inhalator na eerste gebruik: 1 jaar.
Aanbevolen gebruik: 6 patronen per inhalator.

Let op: het functioneren van de navulbare Respimat inhalator is tijdens testen aangetoond met 540 inhalaties (wat overeenkomt met 9 patronen).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking (soort en materiaal), die in contact komt met het geneesmiddel:
Oplossing in een polyethyleen/polypropyleen patroon met een polypropyleen dop met een geïntegreerde siliconen afsluitring. De patroon wordt omhuld door een aluminium cilinder.
Elke patroon bevat 4 ml inhalatieoplossing.

Verpakkingsgroottes en meegeleverde hulpmiddelen:

Enkele verpakking: 1 navulbare Respimat inhalator en 1 patroon, die 60 inhalaties levert (30 therapeutische doses)

Drievoudige verpakking: 1 navulbare Respimat inhalator en 3 patronen, die elk 60 inhalaties (30 therapeutische doses) leveren

Enkele navulverpakking: 1 patroon, die 60 inhalaties levert (30 therapeutische doses)

Drievoudige navulverpakking: 3 patronen, die elk 60 inhalaties (30 therapeutische doses) leveren

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE475093

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22.06.2015
Datum van laatste verlenging: 25/03/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 12/2024