

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Striverdi Respimat 2,5 mikrog/suihke, inhalaationeste, liuos

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Vapautuneessa annoksessa on 2,5 mikrog olodaterolia (hydrokloridina) per suihke. Vapautunut annos on se annos, jonka potilas saa suukappaleen kautta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämän lääkevalmisteen jokainen suihke sisältää 0,0011 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Inhalaationeste, liuos

Kirkas, väritön inhalaationeste

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Striverdi Respimat on keuhkoputkia laajentava ylläpitohoitolääke keuhkoastmautipotilaille (COPD).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Valmiste on tarkoitettu ainoastaan inhaloitavaksi. Säiliö voidaan kiinnittää vain Respimat-sumuttimeen ja sitä voidaan käyttää vain Respimat-sumuttimen kanssa.

Kaksi suihketta Respimat-sumuttimesta muodostaa yhden lääkeannoksen.

#### Aikuiset

Suosittelun annos on 5 mikrog olodaterolia eli kaksi suihketta Respimat-sumuttimesta kerran vuorokaudessa, aina samaan aikaan vuorokaudesta.

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

#### Ikäkkäät potilaat

Ikäkkäät potilaat voivat käyttää Striverdi Respimat -sumutinta suositusannostusta noudattaen.

#### Maksan vajaatoiminta

Potilaat, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, voivat käyttää Striverdi Respimat -sumutinta suositusannostusta noudattaen.

Striverdi Respimat -sumuttimen käytöstä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole saatavissa tietoja.

### Heikentynyt munuaistoiminta

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, voivat käyttää Striverdi Respimat -sumutinta suositusannostusta noudattaen. Striverdi Respimat -sumuttimen käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on saatavilla rajoitetusti tietoa.

### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Striverdi Respimat -sumutinta pediatristen potilaiden (alle 18-vuotiaiden) hoidossa.

### Antotapa

Jotta varmistetaan valmisteen asianmukainen käyttö, lääkärin tai muun terveydenhuoltohenkilökunnan tulee näyttää potilaalle, miten sumutinta käytetään.

## **Striverdi Respimat Käyttöohje**

### **Johdanto**

Lue tämä käyttöohje ennen kuin alat käyttää Striverdi Respimat uudelleenkäytettävää sumutinta.

**Potilaan pitää käyttää sumutinta ainoastaan KERRAN VUOROKAUDESSA. Jokaisella kerralla otetaan KAKSI SUIHKETTA.**



- Jos sumutinta ei ole käytetty yli seitsemään vuorokauteen, suuntaa sumutin alaspäin pois päin itsestäsi ja vapauta yksi suihke.
- Jos sumutinta ei ole käytetty yli 21 vuorokauteen, toista kohdat 4-6 otsikon ”Valmistelu käyttöä varten” alla, kunnes laitteesta vapautuu näkyvä pilvi lääkettä. Tämän jälkeen toista kohdat 4-6 vielä kolme kertaa.

## Striverdi Respimat uudelleenkäytettävän sumuttimen hoito

Puhdista suukappale ja sen sisällä oleva metalliosa kostealla liinalla tai paperiptyyhkeellä vähintään kerran viikossa.

Pienet värjäymät suukappaleessa eivät vaikuta Striverdi Respimat uudelleenkäytettävän sumuttimen toimintaan.



Pyyhi Striverdi Respimat uudelleenkäytettävän sumuttimen ulkopinta tarvittaessa kostealla liinalla.





## Milloin sumutin vaihdetaan uuteen

Kun potilas on käyttänyt sumuttimella kuusi säiliötä, hänen pitää hankkia uusi Striverdi Respimat -pakkaus, joka sisältää uudelleenkäytettävän sumuttimen.






## Valmistelu käyttöä varten

<p><b>1. Poista läpinäkyvä pohjaosa</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pidä korkki kiinni.</li><li>• Paina varmistinpainiketta ja vedä samalla läpinäkyvä pohjaosa irti toisella kädellä.</li></ul>	
<p><b>2. Kiinnitä säiliö</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Paina säiliö sumuttimeen.</li><li>• Aseta sumutin tukevalle alustalle ja paina voimakkaasti alaspäin, kunnes säiliö napsahtaa paikoilleen.</li></ul>	
<p><b>3. Merkitse käytetyt säiliöt</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Merkitse rasti sumuttimen etiketin ympyrään seurataksesi käyttämiesi</li></ul>	

<p>säiliöiden lukumäärää.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laita läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen niin, että kuulet napsahduksen.</li> </ul>	 <p>Läpinäkyvä pohjaosa</p>
<p><b>4. Kierrä</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pidä korkki kiinni.</li> <li>• Kierrä läpinäkyvää pohjaosaa etiketissä olevien nuolten suuntaan, kunnes se napsahtaa (puoli kierrosta).</li> </ul>	 <p>Nuolet</p>
<p><b>5. Avaa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaa korkki, niin että se aukeaa kokonaan.</li> </ul>	 <p>Korkki</p>
<p><b>6. Paina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suuntaa sumutin alaspäin.</li> <li>• Paina annoksen vapautuspainiketta.</li> <li>• Sulje korkki.</li> <li>• Toista kohdat 4–6 kunnes laitteesta vapautuu näkyvä pilvi lääkettä.</li> <li>• <b>Kun pilvi on näkyvä</b>, toista kohdat 4–6 vielä kolme kertaa.</li> </ul> <p>Sumutin on nyt käyttövalmis ja siitä saadaan 60 suihketta (30 annosta).</p>	 <p>Annoksen vapautuspainike</p> <p>Kohdat 4-6 x3</p>

## Päivittäinen käyttö

<p><b>KIERRÄ</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pidä korkki kiinni.</li><li>• <b>KIERRÄ</b> läpinäkyvää pohjaosaa etiketissä olevien nuolten suuntaan, kunnes se napsahtaa (puoli kierrosta).</li></ul>	
<p><b>AVAA</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>AVAA</b> korkki, niin että se aukeaa kokonaan.</li></ul>	
<p><b>PAINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hengitä ulos hitaasti ja syvään.</li><li>• Sulje huulet suukappaleen ympärille siten, että et peitä ilma-aukkoja. Suuntaa sumutin kohti nielun takaosaa.</li><li>• Hengitä suun kautta sisään hitaasti ja syvään ja <b>PAINA</b> samalla annoksen vapautuspainiketta. Jatka sisäänhengitystä hitaasti niin pitkään kuin pystyt.</li><li>• Pidätä hengitystäsi 10 sekunnin ajan tai niin pitkään kuin pystyt.</li><li>• Toista kohdat <b>KIERRÄ-AVAA-PAINA</b>, jotta saat kaksi suihketta.</li><li>• Sulje korkki kunnes sumutinta käytetään jälleen.</li></ul>	

## Milloin Striverdi Respimat säiliö on vaihdettava uuteen

Annoslaskuri näyttää kuinka monta suihketta säiliössä on jäljellä.



60 suihketta jäljellä



Alle 10 suihketta jäljellä. Hanki uusi säiliö.



Säiliö on käytetty loppuun. Kierrä läpinäkyvää pohjaosaa, jotta se irtoaa. Sumutin on nyt lukkiutunut. Vedä säiliö pois sumuttimesta. Aseta uusi säiliö sumuttimeen (jatka kohdasta 2).

### 4.3 Vasta-aiheet

Striverdi Respimat -sumuttimen käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat yliherkkiä olodaterolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Astma

Striverdi Respimat -sumutinta ei saa käyttää astmapotilaiden hoitoon. Olodaterolin pitkäaikaistehoa ja -turvallisuutta astmapotilailla ei ole tutkittu.

#### Akuutti bronkospasmi

Striverdi Respimat on kerran vuorokaudessa käytettävä bronkodilatoiva ylläpitolääke, jota ei pidä käyttää akuuttien bronkospasmi-epäosien hoitona ts. kohtauslääkkeenä.

#### Yliherkkyys

Kuten kaikkia lääkkeitä käytettäessä, Striverdi Respimat -sumuttimen käytön jälkeen voi esiintyä välittömiä yliherkkyysreaktioita.

#### Paradoksaalinen bronkospasmi

Kuten muidenkin inhaloitavien lääkkeiden käyttö, myös Striverdi Respimat -sumuttimen käyttö voi johtaa paradoksaaliseen ja mahdollisesti henkeä uhkaavaan bronkospasmiin. Jos potilaalle kehittyy paradoksaalinen bronkospasmi, Striverdi Respimat -hoito on lopetettava heti ja sen sijasta on aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

#### Systeemiset vaikutukset

Pitkävaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on sydän- tai verisuonisairaus, etenkin iskeeminen sydänsairaus, vaikea sydämen dekompenzaatio, sydämen rytmihäiriöitä, hypertrofisen obstruktiivisen kardiomyopatia, hypertensio tai aneurysma; potilailla, joilla on kouristuksia aiheuttava sairaus tai tyreotoksikoosi; potilailla, joiden QT-ajan tiedetään tai epäillään olevan pidentynyt (esim. QT > 0,44 s); ja potilailla, jotka reagoivat epätavallisen herkästi sympatomimeettisiin amiineihin.

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli anamneesissa sydäninfarkti edeltävän vuoden aikana, epästabili tai henkeä uhkaava sydämen rytmihäiriö, sydämen vajaatoiminnasta johtunut sairaalahoitojakso edeltävän vuoden aikana tai todettu paroksysmaalinen takykardia (> 100 lyöntiä/min). Näistä potilasryhmistä on siis vain vähän kokemusta. Striverdi Respimat -sumuttimen käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla.

#### Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kuten muutkin beeta<sub>2</sub>-agonistit, myös olodateroli voi aiheuttaa joillekin potilaille kliinisesti merkittäviä kardiovaskulaarivaikutuksia, jotka ilmenevät syketiheyden tai verenpaineen kohoamisena ja/tai oireiden korostumisena. Tällöin hoito on ehkä lopetettava. Beeta-agonistien on myös havaittu johtaneen EKG-muutoksiin kuten T-aallon madaltumiseen ja ST-välin laskuun. Havaintojen kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tunneta.

#### Hypokalemia

Beeta<sub>2</sub>-agonistit voivat aiheuttaa joillekin potilaille merkittävää hypokaleemiaa, joka voi aiheuttaa kardiovaskulaarihaittoja. Seerumin kaliumpitoisuuksien pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi kaliumlisän käyttöä. Vaikeaa keuhkohtaumatauti sairastavilla hypoksia ja muu samanaikainen hoito saattavat pahentaa hypokaleemiaa (ks. kohta 4.5), mikä voi suurentaa rytmihäiriöherkkyyttä.

#### Hyperglykemia

Suurten beeta<sub>2</sub>-agonistiannosten inhaloiminen voi suurentaa plasman glukoosipitoisuuksia.

#### Anestesia

Jos leikkauksen aikana suunnitellaan käytettäväksi anesteettina halogenoituja hiilivetyjä, on noudatettava varovaisuutta, sillä keuhkoputkia laajentavat beeta-agonistit lisäävät alttiutta sydämen haittavaikutuksille.

#### Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa hengityksen vinkumista ja hengitysvaikeuksia. Potilailla, joilla on astma, ovat suuremmassa riskissä saada näitä haittavaikutuksia.

Striverdi Respimat -sumutinta ei pidä käyttää yhdessä minkään muun pitkävaikutteisia beeta<sub>2</sub>-agonisteja sisältävän lääkityksen kanssa.

Jos potilas on käyttänyt inhaloitavaa, lyhytvaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia säännöllisesti (esim. neljästi vuorokaudessa), häntä on kehotettava käyttämään näitä lääkkeitä vain akuuttien hengitystieoireiden oireenmukaiseen hoitoon.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Adrenergiset aineet

Muiden adrenergisten aineiden samanaikainen käyttö (joko monoterapiana tai yhdistelmähoidon osana) voi voimistaa Striverdi Respimat -sumuttimen haittavaikutuksia.

#### Ksantiinijohdokset, steroidit tai diureetit

Ksantiinijohdosten, steroidien tai kaliumia säästämättömien diureettien samanaikainen käyttö voi voimistaa beeta-agonistien hypokaleemista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

#### Beetasalpaajat

Beetasalpaajat saattavat heikentää tai antagonisoida Striverdi Respimat -sumuttimen vaikutusta. Striverdi Respimat -sumutinta ei siis pidä käyttää yhdessä beetasalpaajien (myöskään silmätippojen) kanssa, ellei niiden käyttöön ole pakottavaa syytä. Tässä tapauksessa on harkittava sydänselktiivisten beetasalpaajien käyttöä, mutta käytössä on silti noudatettava varovaisuutta.

#### MAO:n estäjät ja trisykliset masennuslääkkeet, QTc-aikaa pidentävät lääkkeet

Monoamiinioksidaasin estäjät, trisykliset masennuslääkkeet tai muut tunnetusti QTc-aikaa pidentävät lääkkeet voivat voimistaa Striverdi Respimat -sumuttimen vaikutusta verenkiertoelimistöön.

#### Farmakokineettiset lääkeaineyhteisvaikutukset

Lääkeaineyhteisvaikutustutkimuksissa, joissa CYP2C9-estäjän mallina käytettyä flukonatsolia annosteltiin yhdessä olodaterolin kanssa, ei havaittu oleellista vaikutusta olodaterolin systeemiseen altistumiseen.

Ketokonatsolin, joka on potenti P-gp- ja CYP-estäjä, yhtäaikainen annostelu olodaterolin kanssa lisäsi systeemistä olodaterolialtistusta noin 70 %. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Olodaterolin ja tiotropiumin yhtäaikaishallinnalla ei ole oleellista vaikutusta kummankaan lääkkeen systeemiseen altistumiseen.

*In vitro* -kokeissa on todettu, että olodateroli ei estä CYP-entsyymien eikä lääkkeiden kuljettajaproteiinien toimintaa, kun plasman lääkepitoisuudet ovat saavuttaneet kliinisen tason.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Saatavilla ei ole tietoja Striverdi Respimat -sumuttimen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti oleellisilla altistuksilla (ks. kohta 5.3).

Striverdi Respimat -sumuttimen käyttöä raskauden aikana on hyvä välttää varmuuden vuoksi.

Kuten muutkin beeta<sub>2</sub>-agonistit, olodateroli saattaa estää synnytystä relaksoimalla kohdun sileää lihasta.

##### Imetys

Olodaterolille altistuneista imettävistä naisista ei ole kliinisiä tietoja.

Ei tiedetä, erittyvätkö olodateroli tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Saatavilla olevat farmakokineettiset/toksikologiset eläinkoetiedot ovat osoittaneet, että olodateroli ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon.

Ihmisen annoksilla (5 mikrog/vrk) imettävän naisen systeeminen altistus olodaterolille/metaboliiteille on mitättömän pieni, joten oleellisia vaikutuksia imettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen ei ole odotettavissa.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Striverdi Respimat -hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Striverdi Respimat -sumuttimen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Prekliinisissä olodaterolitutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittoja.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaille on kuitenkin kerrottava, että kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu heitehuimausta. Autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä on hyvä noudattaa varovaisuutta. Jos potilasta huimaa, hänen on vältettävä mahdollisesti vaarallisia toimia kuten ajamista tai koneiden käyttöä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suositusannoksilla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat nenänielutulehdus, huimaus, hypertensio, ihottuma ja nivelkipu. Ne olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita.

##### b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Alla luetelluille haittavaikutuksille annetut yleisyysluokitukset perustuvat haittavaikutusten



(ts. olodateroliin liittyväksi katsottujen tapahtumien) karkeisiin esiintymistiheyksiin 5 mikrog olodateroliannoksia käyttäneessä ryhmässä (1035 potilasta). Tiedot on yhdistetty kuudesta keuhkohtaumatautipotilailla tehdystä lumekontrolloidusta kliinisestä rinnakkaisryhmätutkimuksesta, joiden hoitovaiheiden kesto oli 4–48 viikkoa.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä/haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
<u>Infektiot</u>	
Nenänielutulehdus	Melko harvinainen
<u>Hermosto</u>	
Heitehuimaus	Melko harvinainen
<u>Verisuonisto</u>	
Hypertensio	Harvinainen
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>	
Ihottuma	Melko harvinainen
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	
Nivelkipu	Harvinainen

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuman ilmaantumisen voidaan katsoa olevan yliherkkyysoire Striverdi Respimat -valmistelle. Kuten muillakin paikallisesti imeytyvillä lääkkeillä muita yliherkkyysoireita saattaa kehittyä.

d. Beeta<sub>2</sub>-agonistien haittavaikutusprofiili

Striverdi Respimat kuuluu pitkävaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistien lääkeyhmittään. Beeta-agonistien ryhmään liittyvät haittavaikutukset on siis otettava huomioon (esim. takykardia, rytmihäiriöt, sydämentykytys, sydänlihaskemia, angina pectoris, hypertensio tai hypotensio, vapina, päänsärky, hermostuneisuus, unettomuus, heitehuimaus, suun kuivuus, pahoinvointi, lihasspasmit, uupumus, huonovointisuus, hypokalemia, hyperglykemia ja metabolinen asidoosi).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Olodateroliyliannostus johtaa todennäköisesti beeta<sub>2</sub>-agonistien tyypillisten vaikutusten korostumiseen esim. sydänlihaskemia, hypertensio tai hypotensio, takykardia, rytmihäiriöt, sydämentykytys, heitehuimaus, hermostuneisuus, unettomuus, ahdistuneisuus, päänsärky, vapina, suun kuivuus, lihasspasmit, pahoinvointi, uupumus, huonovointisuus, hypokalemia, hyperglykemia ja metabolinen asidoosi.

### Yliannostuksen hoito

Striverdi Respinat -hoito on lopetettava. Elintoimintoja tukeva ja oireenmukainen hoito on aiheellista. Vakavissa tapauksissa potilas on otettava sairaalahoitoon. Sydänselktiivisten beetasalpaajien käyttöä voidaan harkita, mutta erittäin suuri varovaisuus on tarpeen, sillä beetasalpaajäläkityksen käyttö voi aiheuttaa bronkospasmin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktivisten hengitystiesairauksien lääkkeet; Selektiiviset beeta-2-reseptoriagonistit, ATC-koodi: R03AC19

### Vaikutusmekanismi

Olodateroli sitoutuu suurella affiniteetilla ja erittäin selektiivisesti ihmisen beeta<sub>2</sub>-reseptoreihin.

*In vitro* -kokeissa on todettu, että olodateroli agonisoi beeta<sub>2</sub>-reseptoreja 241 kertaa voimakkaammin kuin beeta<sub>1</sub>-reseptoreja ja 2299 kertaa voimakkaammin kuin beeta<sub>3</sub>-reseptoreja.

Inhaloitu eli paikallisesti annettu valmiste vaikuttaa farmakologisesti sitoutumalla beeta<sub>2</sub>-reseptoreihin ja aktivoimalla ne.

Näiden reseptorien aktivoituminen hengitysteissä stimuloi syklisten 3',5'-adenosiinimonofosfaatin (cAMP) synteesiä välittävää solunsisäistä adenylysyklaasientsyymiä. Suurentuneet cAMP-pitoisuudet laajentavat keuhkoputkia relaksoimalla hengitysteiden sileälihassoluja.

Olodaterolin prekliininen profiili vastaa pitkävaikutteisten, selektiivisten beeta<sub>2</sub>-agonistien (LABA) profiilia. Vaikutus alkaa nopeasti ja kestää vähintään 24 tuntia.

Beeta-reseptorit jaetaan kolmeen alatyypin: lähinnä sydämen sileässä lihaksessa ilmentyviin beeta<sub>1</sub>-reseptoreihin, lähinnä hengitysteiden sileässä lihaksessa ilmentyviin beeta<sub>2</sub>-reseptoreihin ja lähinnä rasvakudoksessa ilmentyviin beeta<sub>3</sub>-reseptoreihin. Beeta<sub>2</sub>-agonisteilla on bronkodilatoiva vaikutus. Beeta<sub>2</sub>-reseptorit ovat hengitysteiden sileän lihaksen tärkein adrenoreseptorityyppi. Niitä esiintyy myös monien muiden solujen, mm. keuhkoepiteelisolujen ja endoteelisolujen, solukalvolla ja sydämessä. Sydämen beeta<sub>2</sub>-reseptorien tarkkaa tehtävää ei tunneta. Niiden olemassaolon vuoksi on kuitenkin mahdollista, että myös erittäin selektiiviset beeta<sub>2</sub>-agonistit voivat vaikuttaa sydämeen.

### Vaikutukset sydämen elektrofysiologiaan

Olodaterolin vaikutusta EKG:n QT/QTc-aikaan arvioitiin 24 terveellä vapaaehtoisella (sekä miehiä että naisia) kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa aktiivisena vertailuvalmisteena toimi moksifloksasiini. Kun 10, 20, 30 ja 50 mikrogramman olodaterolikerta-annoksia

verrattiin lumelääkkeeseen, todettiin, että QT-ajan keskimuutos lähtötilanteeseen nähden suureni yli 20 minuutin – 2 tunnin kuluttua annostelusta annosriippuvaisesti 1,6 millisekunnista (10 mikrog olodaterolia) 6,5 millisekuntiin (50 mikrog olodaterolia), ja yksilöllisesti korjatun QT-ajan (QTcI) kaksitahoisen 90 % luottamusvälin yläraja oli kaikilla annostasoilla alle 10 millisekuntia.

5 mikrog ja 10 mikrog Striverdi Respimat -annosten vaikutusta syketiheyteen ja sydämen rytmiin arvioitiin jatkuvalla 24 tunnin EKG-seurannalla (holterointi) 48 viikon pituisten lumekontrolloitujen vaiheen 3 tutkimusten 772 potilaan alaryhmässä. Syketiheyden tai ennen aikaisten kammiolyöntien keskimuutosten suuruusluokassa ei havaittu annos- eikä aikariippuvaisia tendenssejä tai profiileja. Ennen aikaisten kammiolyöntien määrän muutoksissa 5 mikrog ja 10 mikrog olodateroliryhmien ja lumeryhmän välillä ei havaittu merkittäviä eroja lähtötilanteen ja hoidon päättymisen välillä.

### **Kliininen teho ja turvallisuus**

Vaiheen III kliiniseen Striverdi Respimat -kehitysohjelmaan kuului neljä keskenään samanlaisten satunnaistettujen, kaksoissokkoutettujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten muodostamaa paria. Kyseisiin tutkimuksiin osallistui 3533 keuhkohtaumatautipotilasta (1281 sai 5 mikrog annoksia ja 1284 taas 10 mikrog annoksia):

- (i) kaksi samanlaista lume- ja aktiivikontrolloitua, 48 viikon pituista rinnakkaisryhmätutkimusta, joissa aktiivisena vertailuvalmisteena oli 12 mikrog formoterolia [tutkimukset 1 ja 2]
- (ii) kaksi samanlaista lumekontrolloitua, 48 viikon pituista rinnakkaisryhmätutkimusta [tutkimukset 3 ja 4]
- (iii) kaksi samanlaista lume- ja aktiivikontrolloitua, 6 viikon pituista vaihtovuoroista tutkimusta, joissa aktiivisena vertailuvalmisteena oli 12 mikrog formoterolia [tutkimukset 5 ja 6]
- (iv) kaksi samanlaista lume- ja aktiivikontrolloitua, 6 viikon pituista vaihtovuoroista tutkimusta, joissa aktiivisena vertailuvalmisteena oli 18 mikrog tiotropiumia HandiHaler-laitteella kerran vuorokaudessa [tutkimukset 7 ja 8]

Kaikkiin tutkimuksiin kuului keuhkotoiminnan mittauksia (ulo hengityksen sekuntikapasiteetti, FEV<sub>1</sub>). 48 viikon tutkimuksissa arvioitiin keuhkotoimintavasteita huippu- (AUC<sub>0-3</sub>) ja minimipitoisuuksien yhteydessä, ja 6 viikon tutkimuksissa arvioitiin keuhkotoimintaprofiilia yhtämittaisen 24 tunnin annosteluvälin ajan. Kahteen samanlaiseen lume- ja aktiivikontrolloituun 48 viikon pituiseen tutkimukseen kuului myös hengenahdistuksen mittaus Transition Dyspnea Index -asteikolla (TDI) ja terveyteen liittyvän elämänlaadun mittaus St. George's Respiratory Questionnaire -kyselyllä (SGRQ).

Vaiheen III ohjelmaan otetut potilaat olivat vähintään 40-vuotiaita, ja heillä oli todettu kliinisesti keuhkohtaumatauti. He olivat tupakoineet vähintään 10 askivuotta ja heillä oli keskivaikeasta hyvin vaikeaan keuhkotoiminnan häiriö (bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV<sub>1</sub> alle 80 % normaalista odotusarvosta [GOLD-aste II–IV]; bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV<sub>1</sub>/FVC-suhde alle 70 %).

### **Potilaiden tiedot**

Valtaosa maailmanlaajuisiin 48 viikon pituisiin tutkimuksiin [tutkimukset 1 ja 2 sekä 3 ja 4] rekrytoituista 3104 potilaasta oli miehiä (77 %), valkoihoisia (66 %) tai aasialaisia (32 %). Ikäkeskiarvo oli 64 vuotta. Bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV<sub>1</sub>-keskiarvo oli 1,38 l (GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). β<sub>2</sub>-agonistivaste oli keskimäärin 15 % lähtötasoarvosta (0,160 l). Muiden pitkävaikutteisten β<sub>2</sub>-agonistien samanaikainen käyttö oli kielletty, mutta kaikkien muiden keuhkolääkkeiden samanaikainen käyttö sallittiin (esim. tiotropium [24 %], ipratropium [25 %], inhaloitavat steroidit [45 %], ksantiinit [16 %]). Mukaan otetut potilaat stratifioitiin tiotropiumin käytön mukaan. Kaikissa neljässä tutkimuksessa ensisijaiset keuhkotoimintaa koskevat tehon päätetapahtumat olivat FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> -arvon muutos hoitoa edeltävästä lähtötilanteesta ja (annosta edeltävien) minimipitoisuuksien yhteydessä mitatun FEV<sub>1</sub>-arvon muutos hoitoa edeltävästä lähtötilanteesta (24 viikon jälkeen tutkimuksissa 1 ja 2; 12 viikon jälkeen tutkimuksissa 3 ja 4).

6 viikon pituiset tutkimukset [tutkimukset 5 ja 6 sekä 7 ja 8] toteutettiin Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa. Tutkimuksissa 5 ja 6 valtaosa mukaan otetuista 199 potilaasta oli miehiä (53 %) ja valkoihoisia (93 %), ja ikäkeskiarvo oli 63 v. Bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV<sub>1</sub>-keskiarvo oli 1,43 l (GOLD II [54 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [7 %]). β<sub>2</sub>-agonistivaste oli keskimäärin 17 % lähtötasoarvosta (0,187 l). Muiden pitkävaikutteisten β<sub>2</sub>-agonistien samanaikainen käyttö oli kielletty, mutta kaikkien muiden keuhkolääkkeiden samanaikainen käyttö sallittiin (esim. tiotropium [24 %], ipratropium [16 %], inhaloitavat steroidit [31 %], ksantiinit [0,5 %]). Tutkimuksissa 7 ja 8 valtaosa mukaan otetuista 230 potilaasta oli miehiä (69 %) ja valkoihoisia (99,6 %), ja ikäkeskiarvo oli 62 v. Bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV<sub>1</sub>-keskiarvo oli 1,55 l (GOLD II [57 %], GOLD III [35 %], GOLD IV [7 %]). β<sub>2</sub>-agonistivaste oli keskimäärin 18 % lähtötasoarvosta (0,203 l). Muiden pitkävaikutteisten β<sub>2</sub>-agonistien ja antikolinergien samanaikainen käyttö oli kielletty, mutta kaikkien muiden keuhkolääkkeiden samanaikainen käyttö sallittiin (esim. inhaloitavat steroidit [49 %], ksantiinit [7 %]).

### Keuhkotoiminta

48 viikon pituisissa tutkimuksissa 5 mikrog Striverdi Respimat -annosten otto kerran vuorokaudessa aamuisin paransi keuhkotoimintaa merkitsevästi ( $p < 0,0001$ ) 5 minuutissa ensimmäisestä annoksesta (FEV<sub>1</sub> suureni keskimäärin 0,130 l verrattuna hoitoa edeltäneeseen 1,18 l lähtötasoarvoon). Keuhkotoiminnan merkitsevä paraneminen säilyi 24 tunnin ajan (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> -arvo suureni keskimäärin 0,162 l verrattuna lumeeseen,  $p < 0,0001$ ; 24 tunnin minimipitoisuuksien yhteydessä mitattu FEV<sub>1</sub>-arvo suureni keskimäärin 0,071 l verrattuna lumeeseen,  $p < 0,0001$ ). Keuhkotoiminta parani havaittavasti sekä tiotropiumia käyttävillä että sitä käyttämättömillä. Olodaterolin keuhkoja laajentavan vaikutuksen suuruus (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> -vaste) oli riippuvainen ilmapirtauksen rajoittuneisuuden palautumisasteesta lähtötilanteesta (testattiin antamalla lyhytvaikutteista bronkodilatoivaa beeta-agonistia). Potilailla, joilla oli korkeampi palautumisaste lähtötasosta, saivat yleisesti paremman keuhkoputkia laajentavan vasteen olodaterolin kanssa kuin potilailla, joilla lähtötason palautumisaste oli matalampi. Sekä olodaterolilla että sen aktiivisella verrokilla keuhkoputkia laajentava vaikutus (mitattuna litroissa) oli alhaisempi potilailla, joilla oli vaikeampi keuhkohtaumatauti. Striverdi Respimat -hoidon bronkodilatoiva vaikutus säilyi koko 48 viikon hoitovaiheen ajan. Striverdi Respimat paransi myös aamun ja illan PEF-arvoja (uloshengityksen huippuvirtaus) verrattuna lumeeseen, kun potilas kirjasi arvot päivittäin.

Kuuden viikon pituisissa tutkimuksissa Striverdi Respimat paransi FEV<sub>1</sub>-vastetta merkitsevästi enemmän kuin lume ( $p < 0,0001$ ) koko 24 tunnin annosteluvälillä (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> suureni keskimäärin 0,175 l [tutkimukset 5 ja 6] ja 0,211 l [tutkimukset 7 ja 8] verrattuna lumeeseen,  $p < 0,0001$ ; FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24</sub> suureni keskimäärin 0,137 l [tutkimukset 5 ja 6] ja 0,168 l [tutkimukset 7 ja 8] verrattuna lumeeseen,  $p < 0,0001$ ; ja 24 tunnin minimipitoisuuksien yhteydessä mitattu FEV<sub>1</sub> suureni keskimäärin 0,102 l [tutkimukset 5 ja 6] ja 0,134 l [tutkimukset 7 ja 8] verrattuna lumeeseen,  $p < 0,0001$ ). Keuhkotoiminnan paraneminen oli verrattavissa formoterolin käyttöön kahdesti vuorokaudessa [tutkimukset 5 ja 6; FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> suureni keskimäärin 0,205 l verrattuna lumeeseen; 24 tunnin minimipitoisuuksien yhteydessä mitattu FEV<sub>1</sub> suureni keskimäärin 0,108 l verrattuna lumeeseen ( $p < 0,0001$ )] tai tiotropiumin käyttöön HandiHaler-laitteella kerran vuorokaudessa [tutkimukset 7 ja 8; FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> suureni keskimäärin 0,211 l verrattuna lumeeseen; 24 tunnin minimipitoisuuksien yhteydessä mitattu FEV<sub>1</sub> suureni keskimäärin 0,129 l verrattuna lumeeseen ( $p < 0,0001$ )].

### Hengenahdistus, terveyteen liittyvä elämänlaatu, varalääkkeen käyttö, potilaan yleisarvio

Keskenään samanlaisissa lume- ja aktiivikontrolloiduissa 48 viikon tutkimuksissa [tutkimukset 1 ja 2] käytettiin myös Transition Dyspnea Index -pisteytystä (TDI) ja St. George's Respiratory Questionnaire -lomaketta (SGRQ).

24 viikon kuluttua Striverdi Respimat -hoidon, formoterolin ja lumelääkkeen välillä ei ollut merkitsevää eroa TDI-yhteispisteissä, sillä yhden tutkimuksen lumeryhmäläisten vointi koheni odottamattomasti (taulukko 1). Jälkianalyyseissä, jossa keskeyttäneet potilaat otettiin huomioon, Striverdi Respimat -hoidon ja lumehoidon välillä oli merkitsevä ero.

**Taulukko 1 TDI-pisteytys 24 hoitoviikon jälkeen**

		<b>Hoito keskiarvo</b>	<b>Ero lumeeseen Keskiarvo (p-arvo)</b>
<b>Ensisijainen analyysi</b>	Lume	1,5 (0,2)	
	5 mikrog olodaterolia x 1	1,9 (0,2)	0,3 (p = 0,1704)
	12 mikrog formoterolia x 2	1,8 (0,2)	0,2 (p = 0,3718)
<b>Jälkianalyysi</b>	Lume	1,5 (0,2)	
	5 mikrog olodaterolia x 1	2,0 (0,2)	0,5 (p = 0,0270)
	12 mikrog formoterolia x 2	1,8 (0,2)	0,4 (p = 0,1166)

24 viikon jälkeen Striverdi Respimat paransi merkitsevästi SGRQ-kokonaispisteiden keskiarvoa verrattuna lumeeseen (taulukko 2), ja SGRQ-kyselyn kaikilla kolmella alueella (oireet, toiminta, vaikutus) tapahtui paranemista. SGRQ-kokonaispisteiden paraneminen pienintä kliinisesti merkittävää muutosta (MCID) (4 yksikköä) enemmän oli Striverdi Respimat -ryhmässä yleisempää kuin lumeryhmässä (50,2 % ja 36,4 %,  $p < 0,0001$ ).

**Taulukko 2 SGRQ-kokonaispisteet 24 hoitoviikon jälkeen**

		<b>Hoito keskiarvo (muutos lähtötilanteesta)</b>	<b>Ero lumeeseen Keskiarvo (p-arvo)</b>
<b>Kokonais- pisteet</b>	Lähtötilanne	44,4	
	Lume	41,6 (-2,8)	
	5 mikrog olodaterolia x 1	38,8 (-5,6)	-2,8 (p = 0,0034)
	12 mikrog formoterolia x 2	40,4 (-4,0)	-1,2 (p = 0,2009)

Striverdi Respimat -ryhmän potilaat käyttivät päivisin ja öisin vähemmän varalääkkeenä ollutta salbutamolia kuin lumeryhmän potilaat.

Kun mittarina käytettiin potilaan yleisarviota (Patient's Global Rating, PGR), kaikkien 48 viikon tutkimusten Striverdi Respimat -ryhmien potilaat kokivat hengitystiesairautensa parantuneen enemmän kuin lumeryhmien potilaat.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Striverdi Respimat -valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa keuhkohtaumataudissa (COPD) (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### a. Yleistä

Olodaterolin farmakokinetiikkaa koskevat tiedot perustuvat terveisiin henkilöihin ja keuhkohtaumatauti- ja astmapotilaisiin, jotka inhaloivat valmistetta suun kautta hoitoannoksina tai tätä suurempina annoksina.

Olodaterolin farmakokinetiikka oli lineaarinen ja systeeminen altistus suureni annosriippuvaisesti inhaloitujen 5–70 mikrog kerta-annosten jälkeen ja toistuvasti kerran vuorokaudessa inhaloitujen 2–20 mikrog annosten jälkeen.

Kun olodaterolia inhaloitiin toistuvasti kerran vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin 8 päivän jälkeen ja altistus suureni enintään 1,8-kertaiseksi verrattuna kerta-annokseen.

### b. Vaikuttavan aineen yleiset tiedot lääkkeen annostelun jälkeen

#### *Imeytyminen*

Olodaterolin maksimipitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 10–20 minuutissa lääkkeen inhaloinnista. Terveillä vapaaehtoisilla inhaloitun olodaterolin absoluuttinen hyötyosuus oli arviolta noin 30 %, kun taas oraaliuudesta käytettäessä absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli alle 1 %. Inhaloitun olodaterolin systeeminen hyötyosuus riippuu siis lähinnä valmisteen imeytymisestä keuhkoista.

#### *Jakautuminen*

Olodaterolin jakautumiskinetiikka on monitilamallin mukainen sekä inhaloitaessa että laskimoon annettaessa. Jakautumistilavuus on suuri (1110 l), mikä viittaa siihen, että valmiste jakautuu laajasti kudoksiin. [<sup>14</sup>C]-olodaterolin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* ei riipu pitoisuudesta ja on noin 60 %. Olodateroli on P-gp-, OAT1-, OAT3- ja OCT1-kuljettajaproteiinien substraatti. Olodateroli ei ole seuraavien kuljettajaproteiinien substraatti: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 ja OCT3.

#### *Biotransformaatio*

Olodateroli metaboloituu voimakkaasti suoran glukuronidaation ja metoksisosan O-demetylaation kautta, minkä jälkeen se konjugoituu. Tunnistettuja metaboliitteja on kuusi, ja niistä vain konjugoitumaton demetylaatio tuote sitoutuu beeta<sub>2</sub>-reseptoreihin. Tätä metaboliittia ei kuitenkaan havaita plasmassa, kun suositeltuja hoitoannoksia tai enintään 4-kertaisia annoksia inhaloidaan pitkäaikaisesti. Olodaterolin katsotaan siis olevan ainoa farmakologisen vaikutuksen kannalta merkittävä yhdiste.

CYP450-isoentsyymit CYP2C9 ja CYP2C8 ja hyvin vähäisessä määrin myös CYP3A4 osallistuvat olodaterolin O-demetylaatioon, ja uridiinidifosfaattiglykosyylitransferaasin isoformit UGT2B7, UGT1A1, 1A7 ja 1A9 taas osallistuvat olodaterolin glukuronidien muodostukseen.

#### *Eliminaatio*

Olodaterolin kokonaispuhdistuma on terveillä vapaaehtoisilla 872 ml/min ja munuaispuhdistuma 173 ml/min.

Kun [<sup>14</sup>C]-leimattua olodaterolia annettiin laskimoon, 38 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan ja 53 % ulosteeseen. 19 % laskimoon annetusta olodaterolista erittyi muuttumattomana virtsaan. Suun kautta annettaessa vain 9 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan (0,7 % muuttumattomana olodaterolina), ja valtaosa erittyi ulosteeseen (84 %). Yli 90 % annoksesta erittyi 6 päivän kuluessa laskimoon annosta ja 5 päivän

kuluessa perorallisesta annosta. Vakaassa tilassa 5–7 % terveiden vapaaehtoisten inhaloimasta olodateroliannoksesta erittyi annosteluvälin aikana muuttumattomana olodaterolina virtsaan.

Inhalaation jälkeen plasman olodaterolipitoisuudet pienenevät monivaiheisesti, ja terminaalinen puoliintumisaika on noin 45 tuntia.

c. Potilaaseen liittyvät tekijät

Farmakokinetiikan meta-analyysiin otettiin tiedot kahdesta kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa 405 keuhkohtaumatautipotilasta ja 296 astmapotilasta sai Striverdi Respimat -hoitoa.

Analyysissä todettiin, että annosta ei tarvitse muuttaa iän, sukupuolen eikä painon perusteella, kun näiden tekijöiden vaikutukset keuhkohtaumatautipotilaiden inhaloimien Striverdi Respimat -annosten tuottamaan systeemiseen altistukseen otetaan huomioon.

*Munuaisten vajaatoiminta*

Systeeminen altistus ei suurentunut kliinisesti oleellisessa määrin munuaisten vajaatoimintapotilailla.

*Maksan vajaatoiminta*

Olodaterolin eliminaatiossa ja proteiineihin sitoutumisessa ei havaittu eroja lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden verrokkien välillä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty tutkimuksia.

*Rotu*

Farmakokinetiikan tietojen vertailu tutkimusten sisällä ja välillä osoitti, että systeeminen altistus on japanilaisilla ja muilla aasialaisilla tendenssinomaisesti suurempi kuin valkoisilla.

Turvallisuusriskejä ei havaittu enintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa Striverdi Respimat -annos oli enintään kaksinkertainen suositeltuihin hoitoannoksiin nähden ja joihin osallistui valkoisista ja aasialaisista.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliinisissä kokeissa on havaittu haittoja vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla havaittiin munasarjaliepeen leiomyomien ilmaantuvuuden suurenemista ja hiirillä kohdun leiomyomien ja leiomyosarkoomien ilmaantuvuuden suurenemista. Tätä pidetään luokkavaikutuksena, jota todetaan suurille  $\beta_2$ -agonistiannoksille pitkäaikaisesti altistuvilla jyrsijöillä.  $\beta_2$ -agonistien ei ole toistaiseksi havaittu olevan yhteydessä syöpiin ihmisellä.

Rotalla ei esiintynyt teratogeenisuutta, kun niille annettiin inhaloitavia enintään 1054 mikrog/kg/vrk annoksia (noin 1600 kertaa aikuisen ihmisen suurin suositeltu inhaloitava vuorokausiannos, 5 mikrog, suhteessa elimistön pinta-alaan [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ]). Kun tiineille NZW-kaneille annettiin inhaloitavia 2489 mikrog/kg/vrk olodateroliannoksia ( $> 3500$ -kertainen  $\text{AUC}_{0-24}$ -altistus ihmisen suurimpaan suositeltuun inhaloitavaan vuorokausiannokseen nähden), havaittiin beeta-adrenoreseptorien stimulaation tyypillisesti aiheuttamaa sikiötoksisuutta kuten läiskittäistä luutumista, luiden lyhyttä/taipumista, silmien osittaista aukeamista, suulakihalkioita ja kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia.

974 mikrog/kg/vrk inhalaatioannoksilla (noin 1580 kertaa aikuisen ihmisen suurin suositeltu inhaloitava vuorokausiannos suhteessa elimistön pinta-alaan  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) ei havaittu merkitseviä vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsalkoniumkloridi  
Dinatriumedetaatti  
Puhdistettu vesi  
Sitruunahappo (vedetön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta  
Säiliön käytönaikainen säilyvyys: 3 kuukautta

Sumuttimen käyttöikä: 1 vuosi  
Suositeltu käyttö: 6 säiliötä per sumutin

Huomioitavaa: Respimat uudelleenkäytettävän sumuttimen toiminnot on osoitettu 540 testisumutuksella (vastaa 9 säiliötä).

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Lääkevalmisteen kanssa kosketuksissa olevan pakkauksen tyyppi ja materiaali:  
Liuos on täytetty polyetyleni/polypropyleenistä valmistettuun säiliöön, jossa on polypropyleenikorkki ja kiinteä silikoninen sinetöintirengas. Säiliö on suljettu alumiinisylinterin sisään.  
Yksi säiliö sisältää 4 ml inhalaationestettä.

Pakkauskoot ja laitteet:

Yksittäispakkaus: yksi Respimat uudelleenkäytettävä sumutin ja yksi säiliö, josta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta).

3 kappaleen pakkaus: yksi Respimat uudelleenkäytettävä sumutin ja kolme säiliötä, joista jokaisesta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta)

Yhden säiliön täyttöpakkaus: 1 säiliö, josta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta)

Kolmen säiliön täyttöpakkaus: 3 säiliötä, joista jokaisesta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta)



Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

30771

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.11.2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.08.2018

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.10.2018