

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inspiolto Respimat 2,5 mikrog/2,5 mikrog, inhalaationeste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vapautuneessa annoksessa on 2,5 mikrogrammaa tiotropiumia (bromidimonohydraattina) ja 2,5 mikrogrammaa 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

Inspiolto Respimat on keuhkoputkia laajentava keuhkohtaumataudin (COPD) ylläpitohoitolääke, jota käytetään helpottamaan aikuisten keuhkohtaumatautipotilaiden oireita.

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 tiotropiumia ja 5 mikrog olodaterolia eli kaksi suihketta Respimat-sumuttimesta kerran vuorokaudessa, aina samaan aikaan vuorokaudesta.

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

lääkkäät potilaat

lääkkäät potilaat voivat käyttää Inspiolto Respimat -valmistetta suositusannostusta noudattaen.

Maksan vajaatoiminta ja heikentynyt munuaistoiminta

Inspiolto Respimat sisältää tiotropiumia, joka erittyy etupäässä munuaisten kautta, ja olodaterolia, joka metaboloituu etupäässä maksassa.

Maksan vajaatoiminta

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

Olodaterolin käytöstä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole saatavissa tietoja.

Heikentynyt munuaistoiminta

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, voivat käyttää Inspiolto Respimat -valmistetta suositusannostusta noudattaen. Katso kohdista 4.4 ja 5.2 lisätietoa potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min).

Inspiolto Respimat sisältää olodaterolia. Olodaterolin käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on saatavilla rajoitetusti tietoa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Inspiolto Respimat -valmistetta pediatristen potilaiden (alle 18-vuotiaiden) hoidossa.

Antotapa

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

Inspiolto Respimat Käyttöohje

Johdanto

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

Respimat sumutin muodostaa inhaloitavan lääkesumun.

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 annos.
- 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.

Inspiolto RespiMat uudelleenkäytettävän sumuttimen hoito

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

Pienet värjäymät suukappaleessa eivät vaikuta Inspiolto RespiMat uudelleenkäytettävän sumuttimen toimintaan.

Pyyhi Inspiolto RespiMat uudelleenkäytettävän sumuttimen ulkopinta tarvittaessa kostealla liinalla.

Milloin sumutin vaihdetaan uuteen

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



Valmistelu käyttöä varten

1. Poista läpinäkyvä pohjaosa

- Pidä korkki kiinni.
- Paina varmistinpainiketta ja vedä samalla läpinäkyvä pohjaosa irti toisella kädellä.



2. Kiinnitä säiliö

- Paina säiliö sumuttimeen.
- Aseta sumutin tukevalle alustalle ja paina voimakkaasti alaspäin, kunnes säiliö napsahtaa paikoilleen.



3. Merkitse käytetyt säiliöt

- Merkitse rasti sumuttimen etiketin ympyrään seurataksesi käyttämiesi säiliöiden lukumäärää.
- Laita läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen niin, että kuulet napsahduksen.



4. Kierrä


- Pidä korkki kiinni.
- Kierrä läpinäkyvää pohjaosaa etiketissä olevien nuolten suuntaan, kunnes se napsahtaa (puoli kierrosta).



5. Avaa

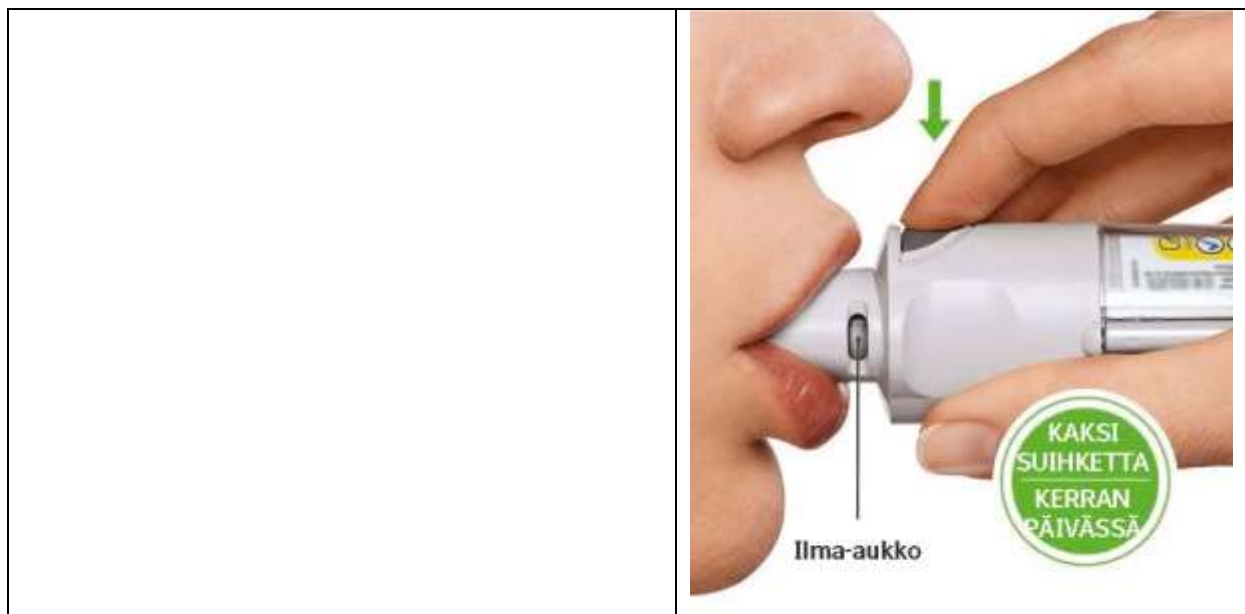
- Avaa korkki, niin että se aukeaa kokonaan.



<p>6. Paina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suuntaa sumutin alaspäin. • Paina annoksen-vapautuspainiketta. • Sulje korkki. • Toista kohdat 4–6 kunnes laitteesta vapautuu näkyvä pilvi lääkettä. • Kun pilvi on näkyvä, toista kohdat 4–6 vielä kolme kertaa. <p>Sumutin on nyt käyttövalmis ja siitä saadaan 60 suihketta (30 annosta).</p>	
--	--

Päivittäinen käyttö

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



Milloin Inspiolto 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

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi yliherkkyys atropiinille tai sen johdoksille, kuten ipratropiumille tai oksitropiumille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Inspiolto Respimat -valmistetta ei saa käyttää astmapotilaiden hoitoon. Inspiolto Respimat -valmisteen tehoa ja turvallisuutta astmapotilailla ei ole tutkittu.

Ei akuuttiin käyttöön

Inspiolto Respimat ei ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmikohtausten hoitoon, ts. kohtauslääkkeeksi.

Paradoksaalinen bronkospasmi

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

Tiotropiumiin liittyvät antikolinergiset vaikutukset

Ahdaskulmaglaukooma, eturauhasen liikakasvu tai virtsarakon kaulaosan ahtauma

Tiotropiumin antikolinergisen aktiivisuuden vuoksi Inspiolto Respimat -valmisteen käytössä pitää noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on ahdaskulmaglaukooma, eturauhasen liikakasvu tai virtsarakon kaulaosan ahtauma.

Silmäoireet

Potilaita on kehoitettava välttämään sumutteen joutumista silmiin. Heille on kerrottava, että se voi laukaista ahdaskulmaglaukooman tai pahentaa sitä tai aiheuttaa kipua tai epämiellyttäviä tuntemuksia silmässä, näön tilapäistä hämärtymistä, valokehien tai värikuvien ilmaantumista näkökenttään sekä silmien punoitusta, johon on syynä sidekalvon verentungos ja sarveiskalvon turvotus. Jos potilaalle kehittyy mikä tahansa näiden silmäoireiden yhdistelmä, potilaan pitää lopettaa Inspiolto Respimat -käyttö ja ottaa välittömästi yhteyttä erikoislääkäriin.

Hammaskaries

Suun kuivuminen, jota on havaittu antikolinergisen hoidon yhteydessä, saattaa pitkään jatkuessaan aiheuttaa kariesta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Tiotropiumpitoisuus plasmassa suurenee munuaistoiminnan heikentymisen myötä keskivaikeassa ja vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min), joten Inspiolto Respimat -valmistetta saa käyttää vain, jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden pitkäaikaishoidosta ei ole kokemusta (ks. kohta 5.2).

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon

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

Kuten muutkin beeta₂-agonistit, 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 ilmoitettu johtaneen EKG-muutoksiin kuten T-aallon madaltumiseen ja ST-välin laskuun. Havaintojen kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tunneta.

Pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on sydän- tai verisuonisairaus, etenkin iskeeminen sydänsairaus, vaikea sydämen dekompensoitio, sydämen rytmihäiriöitä, hypertrofinen obstruktiivinen 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 sympatomeettisiin amiineihin.

Hypokalemia

Beeta₂-agonistit voivat aiheuttaa joillekin potilaille merkittävää hypokalemiaa, joka voi aiheuttaa kardiovaskulaarivaihtoja. Seerumin kaliumpitoisuuksien pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi kaliumlisän käyttöä. Vaikeaa keuhkoahtaumatautia sairastavilla hypoksia ja samanaikainen hoito saattavat pahentaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5), jolloin rytmihäiriöalttius voi suurentua.

Hyperglykemia

Suurten beeta₂-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.

Inspiolto Respimat -valmistetta ei pidä käyttää yhdessä minkään muun pitkävaikutteisia beeta₂-agonisteja sisältävän lääkityksen kanssa.

Jos potilas on käyttänyt inhaloitavaa, lyhytvaikutteista beeta₂-agonistia säännöllisesti (esim. neljästi vuorokaudessa), häntä on kehoitettava käyttämään näitä lääkkeitä vain akuuttien hengitystieoireiden oireenmukaiseen lievitykseen.

Inspiolto Respimat -valmistetta ei pidä käyttää useammin kuin kerran vuorokaudessa.

Yliherkkyys

Kuten kaikkia lääkkeitä käytettäessä, Inspiolto Respimat -valmisteen annon jälkeen voi esiintyä välittömiä yliherkkyysreaktioita.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Inspiolto Respimat -valmisteen ja muiden lääkkeiden muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty *in vivo*. Inhaloitavaa Inspiolto Respimat -valmistetta on kuitenkin käytetty samanaikaisesti muiden keuhkohtaumataudin hoidossa käytettävien lääkevalmisteiden kuten lyhytvaikutteisten sympatomimeettisten bronkodilataattorien ja inhaloitavien kortikosteroidien kanssa, eikä kliinistä näyttöä lääkeaine-yhteisvaikutuksista ole havaittu.

Antikolinergit

Inspiolto Respimat -valmisteen toisen vaikuttavan aineen, tiotropiumbromidin, samanaikaista käyttöä muiden antikolinergejä sisältävien lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu, eikä sitä siksi suositella.

Adrenergiset aineet

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

Ksantiinijohdokset, steroidit tai diureetit

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

Beetasalpaajat

Beetasalpaajat saattavat heikentää tai antagonisoida olodaterolin vaikutusta. Sydänselektiivisten beetasalpaajien käyttöä on harkittava, 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 Inspiolto Respimat -valmisteen vaikutusta verenkiertoelimistöön.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksissa, joissa CYP2C9-estäjän mallina käytettyä flukonatsolia annettiin yhdessä olodaterolin kanssa, ei havaittu oleellista vaikutusta olodaterolin systeemiseen altistukseen.

Ketokonatsolin, joka on potentti P-gp- ja CYP3A4-estäjä, yhtäaikainen anto olodaterolin kanssa lisää systeemistä olodaterolialtistusta noin 70 %. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

In vitro -tutkimuksissa on todettu, että olodateroli ei estä CYP-entsyymien eikä lääkkeiden kuljettajaproteiinien toimintaa, kun plasman lääkepitoisuudet ovat kliinisessä käytössä saavutettavalla tasolla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiotropium

On vain erittäin vähän tietoja tiotropiumin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti merkityksellisillä annoksilla (ks. kohta 5.3).

Olodateroli

Olodaterolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Prekliinisten tietojen perusteella olodaterolilla on beeta-agonisteille tyypillisiä vaikutuksia hoitoannoksiin verrattuna reilusti moninkertaisia annoksia käytettäessä (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Inspiolto Respimat -valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Kuten muutkin beeta₂-agonistit, Inspiolto Respimat -valmisteen toinen vaikuttava aine olodateroli saattaa vaikeuttaa synnytystä relaksoimalla kohdun sileää lihasta.

Imetys

Tiotropiumille ja/tai olodaterolille altistuneista imettävistä naisista ei ole kliinisiä tietoja.

Tiotropiumia ja olodaterolia koskevissa eläinkokeissa lääkeaineita ja/tai niiden metaboliitteja on havaittu imettävien rottien maidossa, mutta ei tiedetä, erittyvätkö tiotropium ja/tai olodateroli ihmisen rintamaitoon.

Päätettäessä imetyksen jatkamisesta/lopettamisesta tai Inspiolto Respimat -hoidon jatkamisesta/lopettamisesta on otettava huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Inspiolto Respimat -hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja tiotropiumin tai olodaterolin tai niiden yhdistelmän vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Pelkällä tiotropiumilla ja pelkällä olodaterolilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaille on kuitenkin kerrottava, että Inspiolto Respimat -valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu heitehuimausta ja näön hämärtymistä. Autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä on siis hyvä noudattaa varovaisuutta. Jos potilaalla esiintyy edellä mainittuja oireita, hänen on vältettävä mahdollisesti vaarallisia toimia kuten ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useiden luetelluista haittavaikutuksista voidaan katsoa johtuvan Inspiolto Respimat -valmisteeseen vaikuttavista aineista eli tiotropiumbromidin antikolinergisistä ominaisuuksista tai olodaterolin β_2 -adrenergisistä ominaisuuksista.

b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Alla lueteltavien haittavaikutusten kohdalla mainittavat esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutusten (ts. Inspiolto Respimat -valmisteeseen liittyväksi katsottujen tapahtumien) vakioimattomiin ilmaantuvuusprosentteihin 5 mikrog tiotropium/olodateroliannoksia käyttäneessä ryhmässä (5 646 potilasta). Tiedot on yhdistetty kahdeksasta keuhkohtaumatautipotilailla tehdystä aktiivi- tai lumekontrolloidusta kliinisestä rinnakkaisryhmätutkimuksesta, joiden hoitovaiheiden kesto oli 4–52 viikkoa.

Alla luetellaan kaikissa kliinisissä Inspiolto Respimat -tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset elinjärjestelmäluokittain.

Niihin sisältyvät myös kaikki haittavaikutukset, joita on ilmoitettu aiemmin jommankumman vaikuttavan aineen käytön yhteydessä.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Nenänielutulehdus	tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Nestehukka	tuntematon
Hermosto	Heitehuimaus	melko harvinainen
	Unettomuus	harvinainen
	Päänsärky	melko harvinainen
Silmät	Näön hämärtyminen	harvinainen
	Glaukooma	tuntematon
	Silmänpaineen kohoaminen	tuntematon
Sydän	Eteisvärinä	harvinainen
	Takykardia	melko harvinainen
	Palpitaatio	harvinainen
	Supraventrikulaarinen takykardia	harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio	harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	melko harvinainen
	Dysfonia	melko harvinainen
	Kurkunpääntulehdus	harvinainen
	Nielutulehdus	harvinainen
	Nenäverenvuoto	harvinainen

	Bronkospasmi	harvinainen
	Sivuontelotulehdus	tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuus	melko harvinainen
	Ummetus	harvinainen
	Suun ja nielun hiivatulehdus	harvinainen
	Ientulehdus	harvinainen
	Pahoinvointi	harvinainen
	Suolitukos Suolilama	tuntematon
	Dysfagia	tuntematon
	Ruokatorven refluksitauti	tuntematon
	Kielitulehdus	tuntematon
	Suutulehdus	harvinainen
	Hammaskaries	tuntematon
Iho ja ihonalainen kudus Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	harvinainen
	Angioedeema	harvinainen
	Nokkosihottuma	harvinainen
	Kutina	harvinainen
	Anafylaktiset reaktiot	tuntematon
	Ihottuma	harvinainen
	Ihoinfektio ja ihon haavauma	tuntematon
	Ihon kuivuus	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	harvinainen
	Selkäkipu ¹	harvinainen
	Nivelten turvotus	harvinainen
Munuaiset ja virtsatie	Virtsaumpi	harvinainen
	Virtsatieinfektio	harvinainen
	Dysuria	harvinainen

¹ Haittavaikutus ilmoitettu Inspiolto Respimat -valmisteen käytön yhteydessä, mutta ei yksittäisten vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Inspiolto Respimat -valmisteesä yhdistyvät antikolinergiset ja β_2 -adrenergiset ominaisuudet johtuen sen sisältämistä vaikuttavista aineista, tiotropiumista ja olodaterolista.

Antikolinerginen haittavaikutusprofiili

Inspiolto Respimat -valmistetta koskeneissa 52 viikon pituisissa kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa yleisimmin havaittu antikolinerginen haittavaikutus oli suun kuivuus, jota esiintyi noin 1,3 %:lla potilaista Inspiolto Respimat -ryhmässä, 1,7 %:lla tiotropium 5 mikrog -ryhmässä ja 1 %:lla

olodateroli 5 mikrog -ryhmässä. Kaksi Inspiolto Respimat -hoitoa saanutta potilasta 4 968:sta (0,04 %) lopetti hoidon suun kuivuuden takia.

Vakavia haittavaikutuksia, jotka liittyvät antikolinergiseen vaikutukseen, ovat glaukooma, ummetus, suolitukos (suolilama mukaan lukien) sekä virtsaumpi.

β-adrenerginen haittavaikutusprofiili

Inspiolto Respimat -valmisteen toinen vaikuttava aine, olodateroli, kuuluu pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien lääkeyhmään. Beeta-agonistien ryhmään liittyvät muut haittavaikutukset, joita ei ole lueteltu edellä, on siis otettava huomioon (esim. rytmihäiriöt, sydänlihaskemia, angina pectoris, hypotensio, vapina, hermostuneisuus, lihasspasmit, uupumus, huonovointisuus, hypokalemia, hyperglykemia ja metabolinen asidoosi).

d. Muut erityisryhmät

Antikolinergiset vaikutukset saattavat lisääntyä ikääntymisen myötä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Inspiolto Respimat -valmisteen yliannostuksesta on rajallisesti tietoja. Inspiolto Respimat -valmistetta on tutkittu enintään 5 mikrog/10 mikrog (tiotropium/olodateroli) vahvuutena keuhkoastma- ja COPD-potilailla ja enintään 10 mikrog/40 mikrog (tiotropium/olodateroli) vahvuutena terveillä tutkittavilla. Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei havaittu. Yliannostus saattaisi aiheuttaa tiotropiumin antimuskariinisten vaikutusten korostumista ja/tai olodaterolin β₂-agonistivaikutusten korostumista.

Oireet

Antikolinerginen tiotropiumin yliannostus

Suuret tiotropiumannokset saattavat aiheuttaa antikolinergisiä merkkejä ja oireita.

Terveillä vapaaehtoisilla ei kuitenkaan havaittu systeemisiä antikolinergisiä haittavaikutuksia sen jälkeen, kun he olivat inhaloineet korkeintaan 340 mikrogramman kerta-annoksen tiotropiumbromidia. Tämän lisäksi suun/nielun kuivuuden ja nenän limakalvon kuivuuden lisäksi ei havaittu merkittäviä haittatapahtumia, kun terveille vapaaehtoisille annettiin 14 päivän ajan enintään 40 mikrog tiotropiuminhalaationestettä, lukuun ottamatta syljenerityksen voimakasta vähentymistä seitsemänstä päivästä lähtien.

β₂-agonisti olodaterolin yliannostus

Olodateroliyliannostus johtaa todennäköisesti beeta₂-agonistien tyypillisten vaikutusten korostumiseen (esim. sydänlihaskemia, hypertensio tai hypotensio, takykardia, rytmihäiriöt, sydämentykytykset, heitehuimaus, hermostuneisuus, unettomuus, ahdistuneisuus, päänsärky, vapina, suun kuivuus, lihasspasmit, pahoinvointi, uupumus, huonovointisuus, hypokalemia, hyperglykemia ja metabolinen asidoosi).

Yliannostuksen hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkkeaineet yhdistelmävalmisteina antikolinergien kanssa, ATC-koodi: R03AL06

Vaikutusmekanismi

Inspiolto Respimat

Inspiolto Respimat on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (inhalaationeste), joka sisältää pitkävaikutteista muskariinireseptoriantagonistia tiotropiumia ja pitkävaikutteista beeta₂-agonistia olodaterolia ja joka annostellaan Inspiolto Respimat Soft Mist -sumuttimella.

Kahdella vaikuttavalla aineella on additiivinen bronkodilatoiva vaikutus erilaisten vaikutusmekanismien johdosta. Muskariinireseptoreilla näyttää olevan suurempi merkitys sentraalisissa hengitysteissä ja β_2 -reseptorit ilmenevät runsaammin perifeerisissä hengitysteissä, joten tiotropiumin ja olodaterolin yhdistelmällä pitäisi olla optimaalinen bronkodilatoiva vaikutus kaikkialla keuhkoissa.

Tiotropium

Tiotropiumbromidi on pitkävaikutteinen, spesifinen muskariinireseptoriantagonisti. Sillä on samanlainen affiniteetti alatyyppeihin M₁–M₅. Hengitysteissä tiotropiumbromidi sitoutuu kilpailevasti ja reversiibelisti keuhkoputkien sileässä lihaksessa oleviin M₃-reseptoreihin, estää asetyylikoliinin kolinergisiä (keuhkoputkia supistavia) vaikutuksia aiheuttaen keuhkoputkien sileän lihaksen relaksaation. Vaikutus oli annosriippuvainen ja kesti yli 24 tuntia. Tiotropiumbromidi on N-kvaternaarinen antikolinergi, joten se on inhaloituna paikallisesti (bronko)selektiivinen ja sillä saavutetaan hyväksyttävä terapeuttinen alue ennen kuin systeemisiä antikolinergisiä vaikutuksia ilmenee.

Olodateroli

Olodateroli sitoutuu suurella affiniteetilla ja erittäin selektiivisesti ihmisen beeta₂-reseptoreihin. *In vitro* -kokeissa on todettu, että olodateroli agonisoi beeta₂-reseptoreja 241 kertaa voimakkaammin kuin beeta₁-reseptoreja ja 2299 kertaa voimakkaammin kuin beeta₃-reseptoreja. Inhaloitu eli paikallisesti annettu valmiste vaikuttaa farmakologisesti sitoutumalla beeta₂-reseptoreihin ja aktivoimalla ne.

Näiden reseptorien aktivoituminen hengitysteissä stimuloi syklisen 3',5'-adenosiinimonofosfaatin (cAMP) synteesiä välittävää solunsisäistä adenylylisyklaasientsyymiä. Suurentuneet cAMP-pitoisuudet laajentavat keuhkoputkia relaksoimalla hengitysteiden sileälihassoluja. Olodaterolin prekliininen profiili vastaa pitkävaikutteisten, selektiivisten beeta₂-agonistien (LABA) profiilia. Vaikutus alkaa nopeasti ja kestää vähintään 24 tuntia.

Beeta-reseptorit jaetaan kolmeen alatyyppeihin: lähinnä sydämen sileässä lihaksessa ilmentyviin beeta₁-reseptoreihin, lähinnä hengitysteiden sileässä lihaksessa ilmentyviin beeta₂-reseptoreihin ja lähinnä rasvakudoksessa ilmentyviin beeta₃-reseptoreihin. Beeta₂-agonisteilla on bronkodilatoiva vaikutus. Beeta₂-reseptorit ovat hengitysteiden sileän lihaksen tärkein adrenoreseptorityyppi. Niitä esiintyy myös monien muiden solujen, mm. keuhkoepiteelisolujen ja endoteelisolujen, solukalvolla ja sydämessä. Sydämen beeta₂-reseptorien tarkkaa tehtävää ei tunneta. Niiden olemassaolon vuoksi on kuitenkin mahdollista, että myös erittäin selektiiviset beeta₂-agonistit voivat vaikuttaa sydämeen.

Vaikutukset sydämen elektrofysiologiaan

Tiotropium

QT-aikoja tutkineessa tutkimuksessa, johon osallistui 53 tervettä vapaaehtoista, 18 mikrogrammaa ja 54 mikrogrammaa (kolme kertaa terapeutinen annos) tiotropiumia inhalaatiojauheena yli 12 päivän ajan ei merkittävästi pidentänyt EKG:n QT-aikaa.

Olodateroli

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

Inspiolto Respimat

Kahdessa 52 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa Inspiolto Respimat -tutkimuksessa oli mukana 5 162 keuhkohtaumatautipotilasta. Yhdistetyssä analyysissä sellaisten tutkittavien määrä, joilla lähtötilanteen suhteen korjattu QTcF-ajan (Fridericia-korjaus) muutos oli > 30 millisekuntia 40 minuutin kuluttua annoksesta päivänä 85, 169 ja 365, oli Inspiolto Respimat -ryhmässä vastaavasti 3,1 %, 4,7 % ja 3,6 %, olodateroli 5 mikrog -ryhmässä vastaavasti 4,1 %, 4,4 % ja 3,6 % ja tiotropium 5 mikrog -ryhmässä vastaavasti 3,4 %, 2,3 % ja 4,6 %.

Kliininen teho ja turvallisuus

Inspiolto Respimat -valmisteen vaiheen III kliiniseen kehitysohjelmaan kuului kolme satunnaistettua, kaksoissokkoutettua tutkimusta:

- (i) kaksi samanlaista, 52 viikon pituista, rinnakkaisryhmillä toteutettua tutkimusta, joissa Inspiolto Respimat -hoitoa verrattiin 5 mikrog tiotropiumhoitoon ja 5 mikrog olodaterolihoitoon (1 029 sai Inspiolto Respimat -valmistetta) (tutkimukset 1 ja 2)
- (ii) yksi 6 viikon pituinen, vaihtovuoroinen tutkimus, joissa Inspiolto Respimat -hoitoa verrattiin 5 mikrog tiotropiumhoitoon, 5 mikrog olodaterolihoitoon ja lumehoittoon (139 sai Inspiolto Respimat -valmistetta) (tutkimus 3)

Näissä tutkimuksissa vertailuvalmisteet (tiotropium 5 mikrog, olodateroli 5 mikrog ja lume) annettiin Respimat-sumuttimella.

Potilaiden tiedot

Valtaosa maailmanlaajuisiin 52 viikon pituisiin tutkimuksiin (tutkimukset 1 ja 2) rekrytoituista 5 162 potilaasta oli miehiä (73 %), valkoihoisia (71 %) tai aasialaisia (25 %). Ikäkeskiarvo oli 64,0 v. Bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV₁-keskiarvo oli 1,37 l (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). β₂-agonistivaste oli keskimäärin 16,6 % lähtöarvosta (0,171 l). Sallittuja samanaikaisesti käytettäviä keuhkolääkkeitä olivat mm. inhalaatiosteroidit (47 %) ja ksantiinit (10 %).

Kuuden viikon pituinen tutkimus (tutkimus 3) toteutettiin Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa.

Valtaosa mukaan otetuista 219 potilaasta oli miehiä (59 %) ja valkoihoisia (99 %), ja ikäkeskiarvo oli 61,1 v. Bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV₁-keskiarvo oli 1,55 l (GOLD 2 [64 %], GOLD 3

[34 %], GOLD 4 [2 %]). β_2 -agonistivaste oli keskimäärin 15,9 % lähtöarvosta (0,193 l). Sallittuja samanaikaisesti käytettäviä keuhkolääkkeitä olivat mm. inhalaatiosteroidit (41 %) ja ksantiinit (4 %).

Vaikutukset keuhkotoimintaan

Kun 52 viikon pituisissa tutkimuksissa Inspiolto Respimat -valmistetta annettiin kerran vuorokaudessa aamulla, keuhkotoiminta parani selvästi 5 minuutin kuluessa ensimmäisestä annoksesta verrattuna 5 mikrog tiotropiumhoitoon (FEV₁-arvon keskiarvo 0,137 l Inspiolto Respimat -ryhmässä vs. 0,058 l tiotropium 5 mikrog -ryhmässä [$p < 0,0001$] ja 0,125 l olodateroli 5 mikrog -ryhmässä [$p = 0,16$]).

Molemmissa tutkimuksissa FEV₁ AUC_{0-3h}-vaste ja FEV₁ jäännösarvovaste (ensisijaiset keuhkotoimintaa koskevat päätapahtumat) paranivat 24 viikon kuluttua merkitsevästi Inspiolto Respimat -ryhmässä verrattuna tiotropium 5 mikrog -ryhmään ja olodateroli 5 mikrog -ryhmään (taulukko 1).

Taulukko 1 FEV₁ AUC_{0-3h}-vasteiden ja FEV₁ jäännösarvovasteiden erot Inspiolto Respimat-, tiotropium 5 mikrog- ja olodateroli 5 mikrog -ryhmien välillä 24 viikon kuluttua (tutkimukset 1 ja 2)

	FEV ₁ AUC _{0-3h} -vaste				FEV ₁ jäännösarvovaste			
	Tutkimus 1		Tutkimus 2		Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	n	Keski-arvo	n	Keski-arvo	n	Keski-arvo	n	Keski-arvo
Inspiolto Respimat vs.	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotropium 5 mikrog	526	0,117 1	500	0,103 1	520	0,071 1	498	0,050 1
Olodateroli 5 mikrog	525	0,123 1	507	0,132 1	519	0,082 1	503	0,088 1

FEV₁ hoitoa edeltävässä lähtötilanteessa: tutkimus 1 = 1,16 l; tutkimus 2 = 1,15 l

p ≤ 0,0001 kaikissa vertailuissa

n= potilaiden määrä

Potilaat, joilla oli korkeampi palautumisaste lähtötilanteessa, osoittivat yleisesti ottaen korkeampaa bronkodilataatiovastetta Inspiolto Respimat -valmisteella, kuin potilaat joilla oli matalampi palautumisaste lähtötilanteessa.

Inspiolto Respimat -valmisteen lisääntyneet bronkodilatoivat vaikutukset säilyivät koko 52 viikon hoitajakson ajan verrattuna 5 mikrog tiotropiumhoitoon ja 5 mikrog olodaterolihoitoon. Potilaan päivittäisten mittausten perusteella Inspiolto Respimat paransi aamulla ja illalla mitattuja PEF-arvoja (uloshengityksen huippuvirtausarvoja) verrattuna 5 mikrog tiotropiumhoitoon ja 5 mikrog olodaterolihoitoon.

Kuuden viikon pituisessa tutkimuksessa FEV₁-vaste oli Inspiolto Respimat -ryhmässä merkitsevästi parempi kuin 5 mikrog tiotropium -ryhmässä, 5 mikrog olodateroli -ryhmässä ja lumeryhmässä (p < 0,0001) koko 24 tunnin annosteluvälin ajan (taulukko 2).

Taulukko 2 FEV₁-vasteen (l) keskiero 3, 12 ja 24 tunnin aikana ja FEV₁ jäännösarvojen (l) ero Inspiolto Respimat-, tiotropium 5 mikrog-, olodateroli 5 mikrog- ja lumeryhmän välillä 6 viikon kuluttua (tutkimus 3)

	n	3 h keskiarvo	n	12 h keskiarvo	24 h keskiarvo ¹	Minimi
Inspiolto Respimat vs.	138		138			
Tiotropium 5 mikrog	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Olodateroli 5 mikrog	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Lumehoito	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

FEV₁ hoitoa edeltävässä lähtötilanteessa = 1,30 l

¹ ensisijainen päätetapahtuma

p < 0,0001 kaikissa vertailuissa

n= potilaiden lukumäärä

Hengenhädistus

24 viikon kuluttua (tutkimukset 1 ja 2) fokaalinen TDI-pistekeskisarvo oli 1,98 yksikköä Inspiolto Respimat -ryhmässä, ja arvo oli merkitsevästi parempi kuin tiotropium 5 mikrog -ryhmässä (keskiero 0,36, $p = 0,008$) ja olodateroli 5 mikrog -ryhmässä (keskiero 0,42, $p = 0,002$).

Fokaalisten TDI-pisteiden paraneminen kliinisesti merkittävästi (MCID, arvo vähintään 1 yksikköä) oli Inspiolto Respimat -ryhmässä yleisempää kuin tiotropium 5 mikrog -ryhmässä (54,9 % vs. 50,6 %, $p = 0,0546$) ja olodateroli 5 mikrog -ryhmässä (54,9 % vs. 48,2 %, $p = 0,0026$).

Varalääkkeen käyttö

Inspiolto Respimat -ryhmän potilaat käyttivät päivisin ja öisin vähemmän varalääkkeenä ollutta salbutamolia kuin tiotropium 5 mikrog -ryhmän potilaat ja olodateroli 5 mikrog -ryhmän potilaat (varalääkkeen käyttökeskiarvo päivisin: Inspiolto Respimat 0,76 kertaa/vrk vs. tiotropium 5 mikrog 0,97 kertaa/vrk ja olodateroli 5 mikrog 0,87 kertaa/vrk, $p < 0,0001$; varalääkkeen käyttökeskiarvo öisin: Inspiolto Respimat 1,24 kertaa/vrk vs. tiotropium 5 mikrog 1,69 kertaa/vrk ja olodateroli 5 mikrog 1,52 kertaa/vrk, $p < 0,0001$), tutkimukset 1 ja 2).

Potilaan yleisarvio

Kun mittarina käytettiin potilaan yleisarviota (Patient's Global Rating, PGR), Inspiolto Respimat -ryhmän potilaat kokivat hengitystiesairautensa parantuneen enemmän kuin tiotropium 5 mikrog- ja olodateroli 5 mikrog -ryhmien potilaat (tutkimukset 1 ja 2).

Pahenemisvaiheet

Tiotropium 5 mikrog -hoidon on aiemmin osoitettu pienentävän keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden riskiä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumeeseen. Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheet olivat ylimääräinen päätetapahtuma 52 viikon pituisissa avaintutkimuksissa (tutkimukset 1 ja 2). Yhdistetyissä tiedoissa sellaisten potilaiden osuus, joilla esiintyi vähintään yksi keskivaikea/vaikea keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe, oli Inspiolto Respimat -ryhmässä 27,7 % ja tiotropium 5 mikrog -ryhmässä 28,8 % ($p = 0,39$). Tutkimuksia ei ollut erityisesti suunniteltu arvioimaan hoitojen vaikutusta keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheisiin.

Vuoden pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 9) Inspiolto Respimat -valmistetta verrattiin tiotropium 5 mikrog -valmisteseen keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen hoidossa. Antikolinergejä, pitkävaikutteisia beeta-agonisteja ja näiden yhdistelmiä lukuun ottamatta mitä tahansa hengityselinten lääkkeitä oli sallittua käyttää samanaikaisesti (nopeavaikutteisia beeta-agonisteja, inhaloitavia kortikosteroideja ja ksantiineja). Ensisijainen päätetapahtuma oli keskivaikeiden ja vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä (3 939 potilasta sai Inspiolto Respimat -hoitoa ja 3 941 potilasta tiotropium 5 mikrog -hoitoa).

Valtaosa potilaista oli miehiä (71,4 %) ja valkoihoisia (79,3 %). Ikäkeskiarvo oli 66,4 v, bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV₁-keskiarvo oli 1,187 l (keskihajonta 0,381), ja 29,4 %:lla potilaista oli anamneesissa kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonitauti.

Keskivaikean ja vaikean keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheeksi määriteltiin perussairaus keuhkohtaumatautiin liittyvä alahengitystietapahtumien/-oireiden yhdistelmä (lisääntyminen tai uusien ilmaantuminen), jonka kesto oli vähintään kolme vuorokautta ja joka vaati lääkärin määräämiä antibiootteja ja/tai systeemisiä steroideja ja/tai sairaalahoitoa.

Inspiolto Respimat -hoidon yhteydessä keskivaikeiden ja vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä pieneni 7 % tiotropium 5 mikrog -hoitoon verrattuna (ilmaantuvuusuhde [RR] 0,93; 99 % lv 0,85–1,02; $p = 0,0498$). Tutkimus ei saavuttanut sille ennalta määritettyä merkitsevyytensä $p < 0,01$.

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Inspiolto Respimat -valmisteen todettiin parantaneen terveyteen liittyvää elämänlaatua SGRQ-kyselylomakkeella (St. George's Respiratory Questionnaire) mitatun kokonaispistemäärän pienenemisen perusteella. 24 viikon jälkeen (tutkimukset 1 ja 2) Inspiolto Respimat paransi SGRQ-kokonaispisteiden keskiarvoa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna tiotropium 5 mikrog -hoitoon ja 5 mikrog olodaterolihoitoon (taulukko 4). SGRQ-kyselyn kaikilla alueella tapahtui paranemista. SGRQ-kokonaispisteiden paraneminen kliinisesti merkittävästi (pienin kliinisesti merkittävä muutos [MCID], vähintään 4 yksikön pienenemä lähtötilanteesta) oli Inspiolto Respimat -ryhmässä yleisempää kuin tiotropium 5 mikrog -ryhmässä (57,5 % vs. 48,7 %; $p = 0,0001$) ja olodateroli 5 mikrog -ryhmässä (57,5 % vs. 44,8 %, $p < 0,0001$).

Taulukko 3: SGRQ-kokonaispisteet 24 hoitoviikon jälkeen (tutkimukset 1 ja 2)

		n	Hoidon keskiarvo (muutos lähtötilanteesta)	Ero Inspiolto Respimatiin verrattuna
				Keskiarvo (p-arvo)
Kokonais- pisteet	Lähtötilanne		43,5	
	Inspiolto Respimat	979	36,7 (-6,8)	
	Tiotropium 5 mikrog	954	37,9 (-5,6)	-1,23 ($p = 0,025$)
	Olodateroli 5 mikrog	954	38,4 (-5,1)	-1,69 ($p = 0,002$)

n = potilaiden määrä

SGRQ-kokonaispisteet 12 viikon kohdalla olivat ensisijaisena päätetapahtumana mittaamassa terveyteen liittyvää elämänlaatua myös kahdessa 12 viikon pituisessa lumekontrolloidussa kliinisessä lisätutkimuksessa (tutkimukset 7 ja 8).

12 viikon pituisissa tutkimuksissa Inspiolto Respimat -valmisteen todettiin 12 viikon kohdalla parantavan SGRQ-kokonaispisteiden keskiarvoa (ensisijainen päätetapahtuma) lumelääkkeeseen verrattuna -4,9 (95 % lv -6,9, -2,9; $p < 0,0001$) ja -4,6 (95 % lv -6,5, -2,6; $p < 0,0001$).

12 viikon tutkimusten yhdistetyssä tukea antavassa analyysissä niiden potilaiden osuus, joiden SGRQ-kokonaispisteet olivat pienentyneet kliinisesti merkittävästi (vähintään 4 yksikön pienenemä lähtötilanteesta), oli suurempi Inspiolto Respimat -ryhmässä 12 viikon kohdalla (52 % [206/393]) kuin tiotropium 5 mikrog -ryhmässä (41 % [159/384]; ristitulosuhde: 1,56 [95 % lv 1,17, 2,07]; $p = 0,0022$) ja lumelääkeryhmässä (32 % [118/370]; ristitulosuhde: 2,35 [95 % lv 1,75, 3,16], $p < 0,0001$).

Sisäänhengityskapasiteetti, hengitysvaiivat ja rasiuksensiedon kesto

Inspiolto Respimatin vaikutusta sisäänhengityskapasiteettiin, hengitysvaiivoihin ja oireiden rajoittamaan rasiuksensiedon kesto on tutkittu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa keuhkohtaumatautipotilailla:

- (i) kaksi samanlaista 6 viikon pituista, vaihtovuoroista tutkimusta, joissa Inspiolto Respimat -hoitoa verrattiin 5 mikrog tiotropiumhoitoon, 5 mikrog olodaterolihoitoon ja lumehoittoon tasaisella nopeudella suoritetussa pyöräilytestissä (450 sai Inspiolto Respimatiä) (tutkimukset 4 ja 5)
- (ii) yksi 12 viikon pituinen, rinnakkaisryhmillä toteutettu tutkimus, jossa Inspiolto Respimatiä verrattiin lumeseen tasaisella nopeudella suoritetussa pyöräilytestissä (139 sai Inspiolto Respimatiä) ja tasaisella nopeudella suoritetussa kävelytestissä (potilaiden alaryhmä) (tutkimus 6)

Inspiolto Respimat paransi merkitsevästi sisäänhengityskapasiteettia levossa kahden tunnin kuluttua annoksesta verrattuna tiotropium 5 mikrog -hoitoon (tutkimus 4: 0,114 l, $p < 0,0001$; tutkimus 5: 0,088 l, $p = 0,0005$), olodateroli 5 mikrog -hoitoon (tutkimus 4: 0,119 l, $p < 0,0001$; tutkimus 5:

0,080 l, $p = 0,0015$) ja lumeeseen (tutkimus 4: 0,244 l, $p < 0,0001$; tutkimus 5: 0,265 l, $p < 0,0001$) 6 viikon kuluttua.

Tutkimuksissa 4 ja 5 Inspiolto Respimat paransi merkitsevästi rasiuksensiedon kestoa tasaisella nopeudella suoritettussa pyöräilytestissä verrattuna lumeeseen 6 viikon kuluttua (tutkimus 4: rasiuksensiedon keston geometrinen keskiarvo 454 s Inspiolto Respimat -ryhmässä ja 375 s lumeryhmässä [20,9 % kohentuminen, $p < 0,0001$]; tutkimus 5: rasiuksensiedon keston geometrinen keskiarvo 466 s Inspiolto Respimat -ryhmässä ja 411 s lumeryhmässä (13,4 % kohentuminen, $p < 0,0001$).

Tutkimuksessa 6 Inspiolto Respimat paransi merkitsevästi rasiuksensiedon kestoa tasaisella nopeudella suoritettussa pyöräilytestissä verrattuna lumeeseen 12 viikon kuluttua (geometrinen rasiuksensiedon kesto 528 s Inspiolto Respimat -ryhmässä ja 464 s lumeryhmässä (13,8 % kohentuminen, $p = 0,021$).

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

a. Yleistä

Kun tiotropiumin ja olodaterolin yhdistelmää annettiin inhalaationa, kummankin vaikuttava aineen farmakokinetiikan parametrit olivat samaa luokkaa kuin erikseen käytettynä.

Tiotropiumin ja olodaterolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella alueella. Kun valmistetta annetaan toistuvasti inhalaationa kerran vuorokaudessa, tiotropiumin vakaa tila saavutetaan päivään 7 mennessä. Olodaterolin vakaa tila saavutetaan 8 päivän kuluttua kerran vuorokaudessa annetusta inhalaatiosta, ja kumulaatio on enintään 1,8-kertainen verrattuna kerta-annokseen.

b. Vaikuttavan aineen yleiset tiedot lääkevalmisteen annostelun jälkeen

Imeytyminen

Tiotropium: Tiedot erittymisestä virtsaan nuorilla terveillä koehenkilöillä viittaavat siihen, että noin 33 % RESPIMAT -sumuttimella inhaloidusta annoksesta saavuttaa systeemisen verenkierron. Suun kautta annetun liuoksen absoluuttisen biologisen hyötyosuuden todettiin olevan 2–3 %. Suurimmat tiotropiumpitoisuudet plasmassa havaittiin 5–7 minuuttia RESPIMAT -sumuttimella annetun inhalaation jälkeen.

Olodateroli: Terveillä vapaaehtoisilla inhaloidun olodaterolin absoluuttinen hyötyosuus oli arviolta noin 30 %, kun taas oraaliliuosta käytettäessä absoluuttinen hyötyosuus oli alle 1 %. Olodaterolin maksimipitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 10–20 minuutin kuluessa lääkkeen inhaloinnista RESPIMAT -sumuttimella.

Jakautuminen

Tiotropium sitoutuu plasman proteiineihin 72-prosenttisesti, ja sen jakautumistilavuus on 32 l/kg. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tiotropium ei läpäise veri-aivoestettä merkitsevässä määrin.

Olodateroli sitoutuu plasman proteiineihin noin 60-prosenttisesti, ja jakautumistilavuus on 1 110 l. 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

Tiotropium: Metabolia on vähäistä, mistä on osoituksena se, että laskimoon annetusta annoksesta 74 % erittyy virtsaan muuttumattomana lääkkeenä. Tiotropiumesteri hajoaa ei-entsyymaattisesti alkoholiaksi (N-metyyliskopiini) ja hapoksi (ditiennylyglykolihappo), jotka eivät sitoudu muskariinireseptoreihin. Ihmisen maksan mikrosomeilla ja hepatosyyteillä tehtyjen *in vitro* -kokeiden mukaan osa lääkkeestä (< 20 % laskimoon annetusta annoksesta) metaboloituu edelleen hapettumalla CYP450-entsyymeistä 2D6 ja 3A4 riippuvaisesti ja sen jälkeen glutationikonjugaation kautta erilaisiksi faasi II -metaboliiteiksi.

Olodateroli metaboloituu voimakkaasti suoran glukuronidaation ja metoksisian O-demetylaation kautta, minkä jälkeen se konjugoituu. Tunnistettuja metaboliitteja on kuusi, ja niistä vain konjugoitumaton demetylaatiotuote sitoutuu beeta₂-reseptoreihin. Tätä metaboliittia ei kuitenkaan havaita plasmassa, kun suositeltuja hoitoannoksia tai enintään 4-kertaisia annoksia inhaloidaan pitkäaikaisesti. 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

Tiotropium: Kokonaispuhdistuma on terveillä koehenkilöillä 880 ml/min. Laskimoon annettu tiotropium erittyy pääosin muuttumattomana virtsaan (74 %). Kun keuhkohtaumatautipotilaat inhaloivat inhalaatioliuosta ja saavuttavat vakaan tilan, virtsaan poistuu 18,6 % annoksesta. Jäljelle jäävä imeytymätön lääkeaine jää pääosin suoleen ja eliminoituu ulosteeseen. Tiotropiumin munuaispuhdistuma on suurempi kuin glomerulusten suodatusnopeus, mikä viittaa sen aktiiviseen erittymiseen virtsaan. Tiotropiumin efektiivinen puoliintumisaika keuhkohtaumatautipotilailla vaihtelee inhalaation jälkeen 27–45 tunnin välillä.

Olodateroli: Olodaterolin kokonaispuhdistuma on terveillä vapaaehtoisilla 872 ml/min ja munuaispuhdistuma 173 ml/min. Kun [¹⁴C]-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 peroraalisesta 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

Tiotropium: Kuten kaikista pääasiassa munuaisten kautta poistuvista lääkkeistä voidaan odottaa, korkeaan ikään liittyi tiotropiumin munuaispuhdistuman vähenemistä (347 ml/min alle 65-vuotiailla keuhkohtaumatautipotilailla ja 275 ml/min 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla). Tämä ei johtanut vastaavasti AUC_{0-6,ss}- eikä C_{max,ss}-arvojen suurenemiseen.

Olodateroli: Farmakokinetiikan meta-analyysiin otettiin tiedot kahdesta kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joihin osallistui 405 keuhkohtaumatautipotilasta ja 296 astmapotilasta. Analyysissä todettiin, että annosta ei tarvitse muuttaa sellaisten olodaterolin systeemiseen altistukseen kohdistuvien vaikutusten perusteella, jotka johtuvat iästä, sukupuolesta tai painosta.

Etninen tausta

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

Turvallisuusriskejä ei havaittu enintään vuoden kestäneissä kliinisissä olodaterolitutkimuksissa, joissa olodateroliannos oli enintään kaksinkertainen suositeltuihin hoitoannoksiin nähden ja joihin osallistui valkoisista ja aasialaisista.

Munuaisten vajaatoiminta

Tiotropium: Kun lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) sairastavat keuhkohtaumatautipotilaat inhaloivat tiotropiumia kerran vuorokaudessa ja saavuttivat vakaan tilan, $AUC_{0-6,ss}$ -arvot suurenevät hieman (1,8–30 %) ja $C_{max,ss}$ -arvot olivat samaa luokkaa verrattuna normaaliin munuaistoimintaan (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min). Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (kreatiniinipuhdistuma <50 ml/min) tiotropiumin anto laskimoon kaksinkertaisti kokonaisaltistuksen (82 % suurempi AUC_{0-4h} ja 52 % suurempi C_{max}) verrattuna normaaliin munuaistoimintaan. Tämä vahvistettiin kuivajauheinhalaation jälkeisten havaintojen perusteella.

Olodateroli: Systeminen altistus ei suurentunut kliinisesti oleellisessa määrin munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Maksan vajaatoiminta

Tiotropium: Maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan oleellisesti tiotropiumin farmakokinetiikkaan. Tiotropium poistuu pääasiassa munuaisten kautta (74 % nuorilla terveillä koehenkilöillä) ja muuttamalla yksinkertaisen ei-entsyymaattisen esterihajoamisen kautta farmakologisesti inaktiivisiksi tuotteiksi.

Olodateroli: 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tiotropium + olodateroli

Ei-kliinisissä tiotropiumin ja olodaterolin yhdistelmän tutkimuksissa haittoja on todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää ihmisen suurimman altistuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Tiotropium

Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Tiineydelle, alkion ja sikiön kehitykselle, synnytykselle tai syntymänjälkeiselle kehitykselle haitallisia vaikutuksia voitiin todeta vain annoksilla, jotka olivat emolle toksisia. Tiotropiumbromidi ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla. Hengitystiemuutoksia (ärsytys) ja urogenitaalimuutoksia (eturauhastulehdus) sekä lisääntymistoksisuutta havaittiin sellaisten paikallisten tai systeemisten altistusten yhteydessä, jotka olivat yli viisinkertaiset terapeuttiseen altistukseen nähden.

Olodateroli

Genotoksisuutta 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 luokka-vaikutuksena, jota todetaan suurille β_2 -agonistiannoksille pitkäaikaisesti altistuvilla jyrksijöillä. β_2 -agonistien ei ole toistaiseksi havaittu olevan yhteydessä syöpiin ihmisellä.

Rotalla ei esiintynyt teratogeenisuutta, kun niille annettiin enintään 1 054 mikrog/kg/vrk inhaloitavia annoksia (> 2 600 kertaa ihmisen altistus [$AUC_{(0-24h)}$] 5 mikrog annoksella). Kun tiineille NZW-kaniineille annettiin inhaloitavia 2 489 mikrog/kg/vrk olodateroliannoksia (noin 7 130-kertainen altistus ihmisen altistukseen nähden 5 mikrog annoksella AUC_{0-24h} -arvon perusteella), havaittiin beeta-adrenoreseptorien stimulaatioon tyypillisesti liittyvää sikiötoksisuutta kuten läiskittäistä luutumista, luiden lyhyttä/taipumista, silmien osittaista aukeamista, suulakihalkioita ja kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia. 974 mikrog/kg/vrk inhalaatioannoksilla (noin 1 353 kertaa 5 mikrog annos $AUC_{(0-24h)}$ -arvon perusteella) ei havaittu merkitseviä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Dinatriumedetaatti
Puhdistettu vesi
1 M kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn)

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 polyeteenistä ja polypropeenista valmistettuun säiliöön, jossa on polypropeenikorkki 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

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

34150

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.09.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.05.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.01.2021