

## 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.

Ikäkkäät potilaat

Ikäkkäät 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  $\leq 50$  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

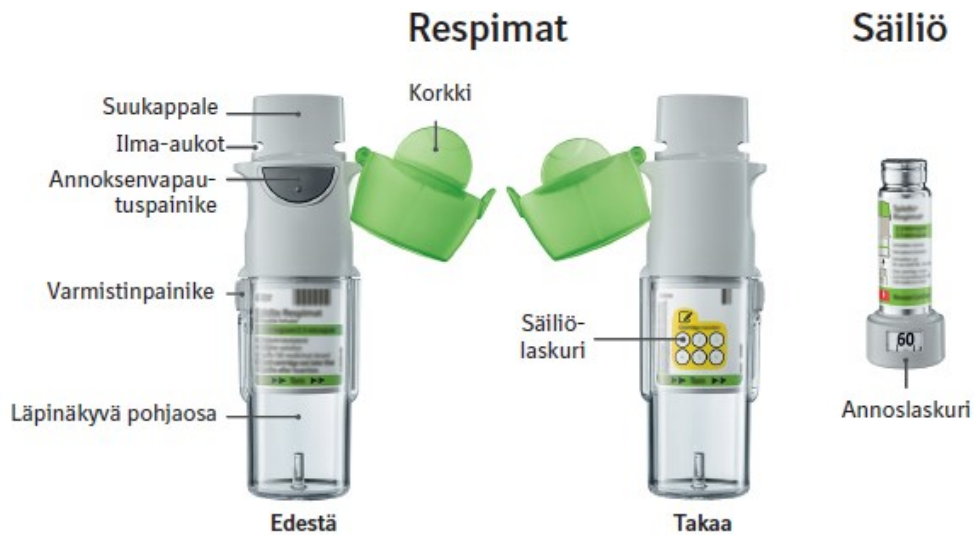
Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa. Lääkesäiliö voidaan asettaa vain uudelleenkäytettävään Respimat-sumuttimeen ja sitä voidaan käyttää vain uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen kanssa. Respimat-sumutin muodostaa inhaloitavan lääkesumun. Sumutin on tarkoitettu potilaan henkilökohtaiseen käyttöön ja sillä on tarkoitus annostella lääkesäiliöstä annoksia useita kertoja. Uudelleenkäytettävään Respimat-sumuttimeen on mahdollista vaihtaa lääkesäiliö ja sumutinta voidaan käyttää enintään 6 lääkesäiliön kanssa.

Potilaiden pitää lukea uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen käyttöohjeet, ennen kuin he aloittavat Inspiolto Respimat -valmisteen käytön.

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

### Uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen käsittely- ja käyttöohjeet

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



- Jos Inspiolto Respimat -sumutinta ei ole käytetty yli seitsemään vuorokauteen, suuntaa sumutin alaspäin pois päin itsestäsi ja vapautaa yksi annos.
- Jos Inspiolto Respimat -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.

### Uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen hoito

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





Pienet värjäymät suukappaleessa eivät vaikuta uudelleenkäytettävän Respimat -sumuttimen toimintaan. Pyyhi uudelleenkäytettävän Respimat-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 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 ja laita läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Merkitse rasti sumuttimen etiketin ympyrään seurataksesi käyttämiesi säiliöiden lukumäärää.</li><li>• Laita läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen niin, että kuulet napsahduksen.</li></ul>	
<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><b>5. Avaa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaa korkki, niin että se aukeaa kokonaan.</li> </ul>	
<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>	

### 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> </ul>	

- 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, kunnes se napsahtaa paikoilleen (katso kohdasta 2). Uusi säiliö työntyy esiin enemmän kuin ensimmäinen säiliö (jatka kohdasta 3). Muista laittaa läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen sumuttimen lukituksen avaamiseksi.

### 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  $\leq 50$  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 sairaalahoidotjakso 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 beeta<sub>2</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-agonistien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on sydän- tai verisuonisairaus, etenkin iskeeminen sydänsairaus, vaikea sydämen dekompenzaatio, 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 sympatomiemeettisiin amiineihin.

##### Hypokalemia

Beeta<sub>2</sub>-agonistit voivat aiheuttaa joillekin potilaille merkittävää hypokalemiaa, joka voi aiheuttaa kardiovaskulaarivaihtoja. Seerumin kaliumpitoisuuksien pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi kaliumlisäin käyttöä. Vaikeaa keuhkohtaumatauti sairastavilla hypoksia ja samanaikainen hoito saattavat pahentaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5), jolloin rytmihäiriöalttius voi suurentua.

### 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.

Inspiolto Respimat -valmistetta 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 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 keuhko- ja hengitystieoireiden 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. Sydänselktiivisten 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 lisäsi 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 beeta<sub>2</sub>-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 koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn 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 -valmisteen vaikuttavista aineista eli tiotropiumbromidin antikolinergisistä ominaisuuksista tai olodaterolin  $\beta_2$ -adrenergisistä ominaisuuksista.

##### b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Alla lueteltavien haittavaikutusten kohdalla mainittavat esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutusten (ts. Inspiolto Respimat -valmisteseen 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 esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
<b>Infektiot</b>	Nenänielutulehdus	tuntematon
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseemus</b>	Nestehukka	tuntematon
<b>Hermosto</b>	Heitehuimaus	melko harvinainen
	Unettomuus	harvinainen
	Päänsärky	melko harvinainen
<b>Silmät</b>	Näön hämärtyminen	harvinainen
	Glaukooma	tuntematon
	Silmänpaineen kohoaminen	tuntematon
<b>Sydän</b>	Eteisvärinä	harvinainen
	Takykardia	melko harvinainen
	Palpitaatio	harvinainen
	Supraventrikulaarinen takykardia	harvinainen
<b>Verisuonisto</b>	Hypertensio	harvinainen

<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yskä	melko harvinainen
	Dysfonia	melko harvinainen
	Kurkunpää tulehdus	harvinainen
	Nielutulehdus	harvinainen
	Nenäverenvuoto	harvinainen
	Bronkospasmi	harvinainen
	Sivuontelotulehdus	tuntematon
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	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
<b>Iho ja ihonalainen kudos Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyys	harvinainen
	Angioedeema	harvinainen
	Nokkosihottuma	harvinainen
	Kutina	harvinainen
	Anafylaktiset reaktiot	tuntematon
	Ihottuma	harvinainen
	Ihoinfektio ja ihon haavauma	tuntematon
	Ihon kuivuus	tuntematon
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Nivelkipu	harvinainen
	Selkäkipu <sup>1</sup>	harvinainen
	Nivelten turvotus	harvinainen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Virtsauampi	harvinainen
	Virtsatieinfektio	harvinainen
	Dysuria	harvinainen

<sup>1</sup> Haittavaikutus ilmoitettu Inspiolto RespiMat -valmisteen käytön yhteydessä, mutta ei yksittäisten vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Inspiolto Respimat -valmisteessa yhdistyvät antikolinergiset ja  $\beta_2$ -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.

$\beta$ -adrenerginen haittavaikutusprofiili

Inspiolto Respimat -valmisteen toinen vaikuttava aine, olodateroli, kuuluu pitkävaikutteisten beeta<sub>2</sub>-agonistien lääker ryhmään. 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Inspiolto Respimat -valmisteen yliannostuksesta on rajallisesti tietoja. Inspiolto Respimat -valmistetta on tutkittu enintään 5 mikrog/10 mikrog (tiotropium/olodateroli) vahvuutena keuhkohtaumatautipotilailla 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  $\beta_2$ -agonistivaikutusten korostumista.

### Oireet

#### *Antikolinergit 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 seitsemänneistä päivästä lähtien.

#### *$\beta_2$ -agonisti olodaterolin yliannostus*

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

### Vaikutusmekanismi

#### *Inspiolto Respimat*

Inspiolto Respimat on kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (inhalaationeste), joka sisältää pitkävaikutteista muskariinireseptoriantagonistia tiotropiumia ja pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-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  $\beta_2$ -reseptorit ilmentyvät 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  $M_1$ – $M_5$ . Hengitysteissä tiotropiumbromidi sitoutuu kilpailevasti ja reversiibelisti keuhkoputkien sileässä lihaksessa oleviin  $M_3$ -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 terapeutinen alue ennen kuin systeemisiä antikolinergisiä vaikutuksia ilmenee.

### *Olodateroli*

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 syklisen 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 alatyyppiin: 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 adnoreseptorityyppi. 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*

#### *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) kaksitahoisien 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 FEV<sub>1</sub>-keskiarvo oli 1,37 l (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). β<sub>2</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-keskiarvo oli 1,55 l (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). β<sub>2</sub>-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 (FEV<sub>1</sub>-arvon keskiarvona 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 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub>-vaste ja FEV<sub>1</sub> jäännösarvovaste (ensisijaiset keuhkotoimintaa koskevat päätetapahtumat) paranivat 24 viikon kuluttua merkitsevästi Inspiolto Respimat -ryhmässä verrattuna tiotropium 5 mikrog -ryhmään ja olodateroli 5 mikrog -ryhmään (taulukko 1).

**Taulukko 1 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub>-vasteiden ja FEV<sub>1</sub> jäännösarvovasteiden erot Inspiolto Respimat-, tiotropium 5 mikrog- ja olodateroli 5 mikrog -ryhmien välillä 24 viikon kuluttua (tutkimukset 1 ja 2)**

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

FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-vasteen (l) keskiero 3, 12 ja 24 tunnin aikana ja FEV<sub>1</sub> 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 <sup>1</sup>	Minimi
<b>Inspiolto Respimat vs.</b>	138		138			
<b>Tiotropium 5 mikrog</b>	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
<b>Olodateroli 5 mikrog</b>	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
<b>Lumehoito</b>	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

FEV<sub>1</sub> hoitoa edeltävässä lähtötilanteessa = 1,30 l

<sup>1</sup> ensisijainen päätetapahtuma

p < 0,0001 kaikissa vertailuissa

n= potilaiden lukumäärä



### Hengenahdistus

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 FEV<sub>1</sub>-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 ilmaantumisen), 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)
<b>Kokonaispisteet</b>	<b>Lähtötilanne</b>		43,5	
	<b>Inspiolto Respimat</b>	979	36,7 (-6,8)	
	<b>Tiotropium 5 mikrog</b>	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p = 0,025)
	<b>Olodateroli 5 mikrog</b>	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, hengitysvaiavat ja rasiuksensiedon kesto

Inspiolto Respimatin vaikutusta sisäänhengityskapasiteettiin, hengitysvaiavoihin 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 lumehoitoon tasaisella nopeudella suoritettuna pyöräilytestissä (450 sai Inspiolto Respimatiä) (tutkimukset 4 ja 5)

- (ii) yksi 12 viikon pituinen, rinnakkaisryhmillä toteutettu tutkimus, jossa Inspiolto Respimatia verrattiin lumeeseen tasaisella nopeudella suoritetussa pyöräilytestissä (139 sai Inspiolto Respimatia) 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 rasituksensiedon kestoa tasaisella nopeudella suoritetussa pyöräilytestissä verrattuna lumeeseen 6 viikon kuluttua (tutkimus 4: rasituksensiedon keston geometrinen keskiarvo 454 s Inspiolto Respimat -ryhmässä ja 375 s lumeryhmässä [20,9 % kohentuminen,  $p < 0,0001$ ]; tutkimus 5: rasituksensiedon keston geometrinen keskiarvo 466 s Inspiolto Respimat -ryhmässä ja 411 s lumeryhmässä (13,4 % kohentuminen,  $p < 0,0001$ ).

Tutkimuksessa 6 Inspiolto Respimat paransi merkitsevästi rasituksensiedon kestoa tasaisella nopeudella suoritetussa pyöräilytestissä verrattuna lumeeseen 12 viikon kuluttua (geometrinen rasituksensiedon 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 keuhkohtaumataudin (COPD) hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### a. Yleistä

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

Tiotropiumin ja olodaterolin farmakokineetiikka 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 oraaliin liuosta 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-entsymaattisesti alkoholiksi (N-metyyliskopiini) ja hapoksi (ditiennyli glykolihappo), 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 metoksiosan O-demetylaation kautta, minkä jälkeen se konjugoituu. Tunnistettuja metaboliitteja on kuusi, ja niistä vain konjugoitumaton demetylaatiotuote sitoutuu beeta<sub>2</sub>-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 uridiinidifosfaattiglykosyyli transferaasin 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 [<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 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<sub>0-6,ss</sub>- eikä C<sub>max,ss</sub>-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 valkoihoisilla.

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

#### 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:* Systeeminen 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-entsyymattisen 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  $\beta_2$ -agonistiannoksille pitkäaikaisesti altistuvilla jyrsijöillä.  $\beta_2$ -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 Kesto aika**

3 vuotta

Säiliön käytönaikainen säilyvyys: 3 kuukautta

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

Huomioitavaa: RespiMAT uudelleen käytettävän sumuttimen toiminnot on osoitettu 540 testisumutuksella (vastaa 9 säiliötä).

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

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.

Pakkaus koot 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  
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**

12.08.2022



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inspiolto Respimat 2,5 mikrogram/2,5 mikrogram, inhalationsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den levererade dosen är 2,5 mikrogram tiotropium (som bromidmonohydrat) och 2,5 mikrogram olodaterol (som hydroklorid) per puff. Den levererade dosen är den dos som patienten får genom munstycket.

### Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 0,0011 mg bensalkoniumklorid i varje puff.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsvätska, lösning  
Klar, färglös inhalationsvätska

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Inspiolto Respimat är en bronkdilaterare för underhållsbehandling vid kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och används för lindring av symtom hos vuxna patienter med KOL.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

Två puffar från Respimat-inhalatorn motsvarar en dos av läkemedlet.

#### Vuxna

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

Den rekommenderade dosen bör inte överskridas.

#### Äldre

Äldre patienter kan använda Inspiolto Respimat i rekommenderad dos.

#### Nedsatt lever- och njurfunktion

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

### Nedsatt leverfunktion

Patienter med lindrig till medelsvår leverfunktionsnedsättning kan använda Inspiolto Respimat i rekommenderad dos.

Det finns inga data från användningen av olodaterol hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

### Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion kan använda Inspiolto Respimat i rekommenderad dos. För mer information om patienter med medelsvår till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance  $\leq 50$  ml/min), se avsnitten 4.4 och 5.2.

Inspiolto Respimat innehåller olodaterol. Det finns en begränsad mängd data om användning av olodaterol hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning.

### Pediatrisk population

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

### Administreringssätt

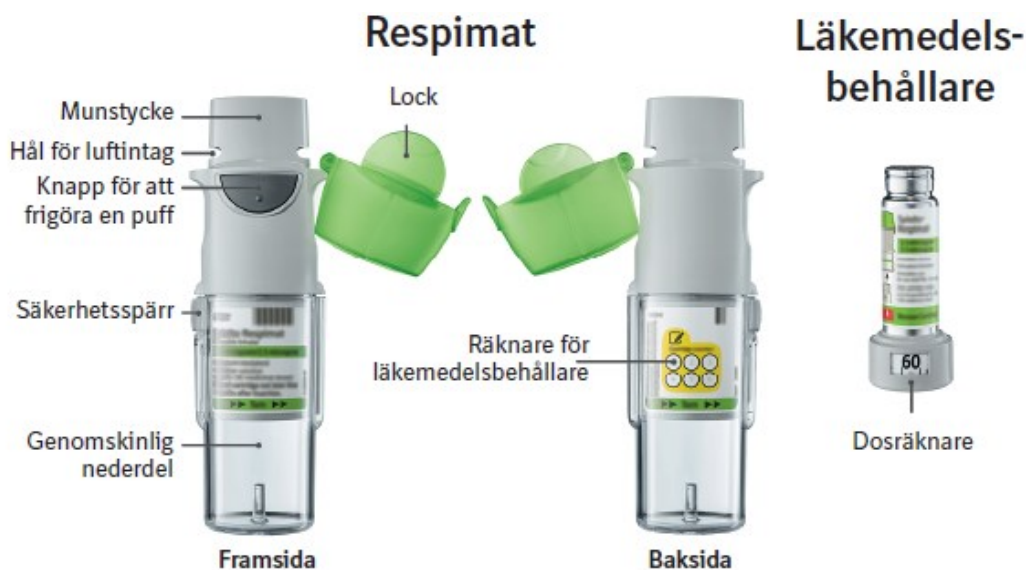
Detta läkemedel är avsett att användas endast som inhalation. Läkemedelsbehållaren kan endast föras in i och användas med Respimat inhalator för flergångsbruk. Respimat är en inhalator som genererar ett dimmoln för inhalation. Den är avsedd att användas av enbart en patient och avsedd för flera doser, som levereras från en läkemedelsbehållare. Läkemedelsbehållaren till Respimat inhalator för flergångsbruk kan bytas ut och inhalatorn kan användas med upp till 6 läkemedelsbehållare.

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

För att säkerställa en korrekt användning av läkemedlet ska läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal visa patienten hur inhalatorn ska användas.

### Instruktioner för hantering och användning av Respimat inhalator för flergångsbruk

Du kommer att behöva använda den här inhalatorn EN GÅNG VARJE DAG. Varje gång ska du ta TVÅ PUFFAR.



- Om Inspiolto Respimat inhalatorn inte har använts på mer än sju dagar ska du rikta inhalatorn nedåt och bort från dig och sedan frigöra en puff.
- Om Inspiolto Respimat inhalatorn inte har använts på mer än 21 dagar ska du upprepa steg 4–6 under “Förbered för användning” tills en dimma syns. Upprepa sedan steg 4–6 ytterligare tre gånger.

### Hur du ska ta hand om din Respimat inhalator för flergångsbruk

Rengör munstycket och metaldelen inuti munstycket med en fuktig trasa eller pappersnäsduk minst en gång varje vecka.

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

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





### När du behöver byta ut inhalatorn

När du har använt inhalatorn med 6 läkemedelsbehållare behöver du skaffa en ny förpackning Inspiolto Respimat, som innehåller en inhalator.






### Förbered för användning

<p><b>1. Ta bort den genomskinliga nederdelen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behåll locket på.</li> <li>• Tryck in säkerhetspärren samtidigt som du drar bort den genomskinliga nederdelen med andra handen.</li> </ul>	
<p><b>2. Sätt in läkemedelsbehållaren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tryck in läkemedelsbehållaren i inhalatorn.</li> <li>• Placera inhalatorn på ett stadigt underlag och pressa bestämt nedåt tills den klickar på plats.</li> </ul>	
<p><b>3. Markera att ny behållare satts in och sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen</b></p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Markera i den runda ringen för att hålla reda på antal behållare som använts.</li> <li>• Sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen till rätt länge (det hörs ett klick).</li> </ul>	 <p>Sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen</p>
<p><b>4. Vrid</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behåll locket på.</li> <li>• Vrid den genomskinliga nederdelen i pilarnas riktning tills det klickar (ett halvt varv).</li> </ul>	 <p>Pilar</p>
<p><b>5. Öppna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Öppna locket helt</li> </ul>	 <p>Lock</p>
<p><b>6. Tryck</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Håll inhalatorn riktad nedåt.</li> <li>• Tryck på knappen som frigör en puff.</li> <li>• Stäng locket.</li> <li>• Upprepa steg 4–6 tills en dimma blir synlig när du trycker på knappen.</li> <li>• <b>När du ser att det kommer dimma,</b> ska du upprepa steg 4–6 ytterligare tre gånger.</li> </ul> <p>Din inhalator är nu klar för användning och kommer att leverera 60 puffar (30 doser).</p>	 <p>Knapp för att frigöra en puff</p> <p>Steg 4-6 x3</p>

## Daglig användning

<p><b>VRID</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Behåll locket på.</li><li>• <b>VRID</b> den genomskinliga nederdelen i pilarnas riktning tills det klickar (ett halvt varv).</li></ul>	
<p><b>ÖPPNA</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>ÖPPNA</b> locket helt.</li></ul>	
<p><b>TRYCK</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Andas ut lugnt och fullständigt.</li><li>• Slut läpparna runt munstycket utan att täcka för hålen för luftintag. Rikta inhalatorn mot bakre delen av svalget.</li><li>• Under tiden du tar ett långsamt och djupt andetag genom munnen, <b>TRYCK</b> på knappen för att frigöra en puff och fortsätt att andas in långsamt så länge det känns bekvämt.</li><li>• Håll andan i 10 sekunder eller så länge det känns bekvämt.</li><li>• Upprepa <b>VRID, ÖPPNA, TRYCK</b> för att få totalt 2 puffar.</li><li>• Stäng locket tills du använder din inhalator igen.</li></ul>	

## När du behöver byta ut Inspiolto Respimat läkemedelsbehållare

Dosräknaren visar hur många puffar som återstår i läkemedelsbehållaren.



60 puffar återstår.



Färre än 10 puffar återstår. Skaffa en ny läkemedelsbehållare.



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

### 4.3 Kontraindikationer

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

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Astma

Inspiolto Respimat får inte användas för behandling av astma. Effekt och säkerhet av Inspiolto Respimat har inte undersökts hos patienter med astma.

#### Ej för akut användning

Inspiolto Respimat är inte avsett för behandling av akuta attacker av bronkospasm, d.v.s. som akutläkemedel.

#### Paradoxal bronkospasm

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

#### Antikolinerga effekter kopplade till tiotropium

#### Trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller blåshalsförträngning

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

#### Ögonsymtom

Patienterna ska uppmärksammas på att de ska undvika att få dimmolnet i ögonen. De ska informeras om att detta kan utlösa eller förvärra trångvinkelglaukom, framkalla ögonsmärta eller obehag, övergående dimsyn, halo- eller färgfenomen i kombination med röda ögon på grund av konjunktival

kongestion och kornealödem. Skulle någon kombination av dessa ögonsymtom utvecklas ska patienterna avbryta behandlingen med Inspiolto Respimat och omedelbart kontakta en specialist.

### Karies

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

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom plasmakoncentrationen av tiotropium ökar i takt med att njurfunktionen försämras hos patienter med medelsvår till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance  $\leq 50$  ml/min) ska Inspiolto Respimat användas endast om den förväntade nyttan överstiger den potentiella risken. Det finns ingen erfarenhet av långtidsbehandling av patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

### Kardiovaskulära effekter

Erfarenheterna av användning av Inspiolto Respimat är begränsade i fråga om patienter som haft hjärtinfarkt under det senaste året, instabil eller livshotande arytmier eller som behövt läggas in på sjukhus på grund av hjärtsvikt under det senaste året eller som fått diagnosen paroxysmal takykardi ( $> 100$  slag per minut), eftersom dessa patienter exkluderades från de kliniska prövningarna. Inspiolto Respimat ska användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

Liksom andra beta<sub>2</sub>-agonister kan olodaterol orsaka kliniskt betydelsefulla kardiovaskulära effekter hos vissa patienter, vilket tar sig uttryck i en ökning av puls eller blodtryck och/eller andra symtom. Om sådana effekter uppstår kan behandlingen behöva avbrytas. Dessutom har betaagonister rapporterats ge upphov till förändringar på EKG, såsom flackare T-våg och ST-sänkning. Den kliniska signifikansen av dessa observationer är dock okänd.

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

### Hypokalemi

Beta<sub>2</sub>-agonister kan orsaka betydande hypokalemi hos vissa patienter, vilket kan leda till kardiovaskulära biverkningar. Sänkningen av serumkaliumnivåerna är vanligtvis övergående, och kaliumtillskott behövs därmed inte. Hos patienter med svår KOL kan hypokalemin förvärras av hypoxi och annan samtidig behandling (se avsnitt 4.5), vilket kan öka känsligheten för arytmier.

### Hyperglykemi

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

### Anestesi

Försiktighet bör iaktas om användning av anestetika i form av halogenerade kolväten planeras under en operation, eftersom bronkdilaterande betaagonister ökar mottagligheten för hjärtbiverkningar.

Inspiolto Respimat ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller långverkande beta<sub>2</sub>-agonister.

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

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

### Överkänslighet

Liksom med alla läkemedel kan omedelbara överkänslighetsreaktioner förekomma efter administrering av Inspiolto Respimat.

### Hjälpämnen

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga formella interaktionsstudier har genomförts *in vivo* med Inspiolto Respimat och andra läkemedel. Inhalerat Inspiolto Respimat har dock använts tillsammans med andra läkemedel som används vid behandling av KOL, inklusive kortverkande sympatomimetiska bronkdilaterare och inhalede kortikosteroider, utan kliniska bevis för läkemedelsinteraktioner.

### Antikolinerga medel

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

### Adrenerga medel

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

### Xantinderivat, steroider eller diuretika

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

### Betablockerare

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

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

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

### Farmakokinetiska interaktioner

Ingen relevant effekt på systemisk exponering av olodaterol har observerats i interaktionsstudier med samtidig administrering av olodaterol och flukonazol, som användes som modellsubstans för CYP2C9-hämmare.

Samtidig administrering av olodaterol och ketokonazol, som är en potent P-gp- och CYP3A4-hämmare, ökade den systemiska exponeringen av olodaterol med ungefär 70 %. Ingen dosjustering behövs.

Undersökningar *in vitro* har visat att olodaterol inte hämmar CYP-enzymerna eller läkemedelstransportörer vid de plasmakoncentrationer som uppnås vid klinisk användning.



## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

#### Tiotropium

Det finns mycket begränsad mängd data från användning av tiotropium i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter vid kliniskt relevanta doser (se avsnitt 5.3).

#### Olodaterol

Det finns inga kliniska data från användning av olodaterol i gravida kvinnor. Prekliniska data för olodaterol avslöjade effekter som är typiska för betaagonister vid doser som var mångdubbelt högre än terapeutisk dos (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Inspiolto Respimat under graviditet.

Liksom andra beta<sub>2</sub>-agonister kan olodaterol, en av Inspiolto Respimats aktiva substanser, försvåra förlossningar på grund av dess avslappnande effekt på den glatta muskulaturen i livmodern.

### Amning

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

I djurstudier med tiotropium och olodaterol har substanserna och/eller deras metaboliter påvisats i mjölk från diande råttor, men det är okänt om tiotropium och/eller olodaterol utsöndras i bröstmjölk hos människa.

Ett beslut om fortsatt/avbruten amning eller fortsatt/avbruten behandling med Inspiolto Respimat ska fattas med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med Inspiolto Respimat för kvinnan.

### Fertilitet

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

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienterna ska dock upplysas om att yrsel och dimsyn har rapporterats vid användning av Inspiolto Respimat. Därför ska försiktighet iakttas vid framförande av fordon och användande av maskiner. Om patienterna upplever ovannämnda symtom ska de undvika att utföra potentiellt riskfyllda uppgifter såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Många av de listade biverkningarna kan hänföras till de aktiva substanserna i Inspiolto Respimat, d.v.s. till de antikolinerga egenskaperna hos tiotropiumbromid eller till de  $\beta_2$ -adrenerga egenskaperna hos olodaterol.

b. Tabellerad sammanfattning av biverkningar

Frekvenserna för de listade biverkningarna nedan baseras på icke-justerade incidenser av biverkningar (det vill säga händelser som kopplats till Inspiolto Respimat) som observerats i gruppen (5 646 patienter) som fick 5 mikrogram tiotropium/olodaterol i 8 poolade, placebo- eller aktivt kontrollerade kliniska studier med parallella grupper med KOL-patienter, där behandlingsperiodernas längd sträckte sig från 4 till 52 veckor.

Biverkningar som rapporterats i alla kliniska studier med Inspiolto Respimat presenteras nedan enligt organsystem.

Dessa inkluderar även alla biverkningar som tidigare har rapporterats i samband med användning av respektive aktiva substans.

Frekvenserna definieras enligt följande konvention:

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

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	Nasofaryngit	ingen känd frekvens
<b>Metabolism och nutrition</b>	Dehydrering	ingen känd frekvens
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel	mindre vanliga
	Sömlöshet	sällsynta
	Huvudvärk	mindre vanliga
<b>Ögon</b>	Dimsyn	sällsynta
	Glaukom	ingen känd frekvens
	Intraokulär tryckökning	ingen känd frekvens
<b>Hjärtat</b>	Förmaksflimmer	sällsynta
	Takykardi	mindre vanliga
	Palpitationer	sällsynta
	Supraventrikulär takykardi	sällsynta
<b>Blodkärl</b>	Hypertoni	sällsynta
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Hosta	mindre vanliga
	Dysfoni	mindre vanliga
	Laryngit	sällsynta
	Faryngit	sällsynta
	Epistaxis	sällsynta
	Bronkospasm	sällsynta
	Sinuit	ingen känd frekvens
<b>Magtarmkanalen</b>	Muntorrhet	mindre vanliga

	Förstoppning	sällsynta
	Orofaryngeal candidainfektion	sällsynta
	Gingivit	sällsynta
	Illamående	sällsynta
	Tarmobstruktion Paralytisk ileus	ingen känd frekvens
	Dysfagi	ingen känd frekvens
	Gastroesofagal refluxsjukdom	ingen känd frekvens
	Glossit	ingen känd frekvens
	Stomatit	sällsynta
	Karies	ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad Immunsystemet</b>	Överkänslighet	sällsynta
	Angioödem	sällsynta
	Urtikaria	sällsynta
	Pruritus	sällsynta
	Anafylaktisk reaktion	ingen känd frekvens
	Utslag	sällsynta
	Hudinfektion och hudulcerationer	ingen känd frekvens
	Torr hud	ingen känd frekvens
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Artralgi	sällsynta
	Ryggvärk <sup>1</sup>	sällsynta
	Ledsvullnad	sällsynta
<b>Njurar och urinvägar</b>	Urinretention	sällsynta
	Urinvägsinfektion	sällsynta
	Dysuri	sällsynta

<sup>1</sup> Biverkningen rapporterad vid användning av Inspiolto Respimat, men inte vid användning av de enskilda aktiva substanserna.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Inspiolto Respimat kombinerar antikolinerga och  $\beta_2$ -adrenerga egenskaper p.g.a. de aktiva substanserna i läkemedlet, tiotropium och olodaterol.

Den antikolinerga biverkningsprofilen

I 52 veckor långa långtidsstudier med Inspiolto Respimat var muntorrhet den mest frekvent observerade antikolinerga biverkningen, och den förekom hos ca 1,3 % av patienterna som behandlades med Inspiolto Respimat, hos 1,7 % av patienterna som behandlades med tiotropium 5 mikrogram samt hos 1 % av patienterna som fick olodaterol 5 mikrogram. Muntorrhet ledde till att två av 4 968 patienter (0,04 %) avbröt behandlingen med Inspiolto Respimat.

Allvarliga biverkningar relaterade till den antikolinerga effekten inkluderar glaukom, förstoppning, tarmobstruktion (inklusive paralytisk ileus) och urinretention.

#### Den betaadrenerga biverkningsprofilen

Olodaterol, en av Inspiolto Respimats aktiva substanser, tillhör klassen långverkande beta<sub>2</sub>-agonister. Därför ska hänsyn tas till förekomsten av biverkningar som inte listas ovan men som förknippas med klassen betaagonister, (t.ex. arytmier, myokardischemi, angina pectoris, hypotoni, tremor, nervositet, muskelspasmer, trötthet, allmän sjukdomskänsla, hypokalemi, hyperglykemi och metabolisk acidosis).

#### d. Övriga speciella populationer

Förekomsten av antikolinerga effekter kan öka med stigande ålder.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Det finns begränsad mängd information om fall av överdosering av Inspiolto Respimat. Inspiolto Respimat har studerats med doser upp till 5 mikrogram/10 mikrogram (tiotropium/olodaterol) hos KOL-patienter och doser upp till 10 mikrogram/40 mikrogram (tiotropium/olodaterol) hos friska frivilliga. Ingen kliniskt relevant effekt observerades. En överdos skulle kunna leda till förstärkta antimuskarina effekter av tiotropium och/eller förstärkta  $\beta_2$ -agonisteffekter av olodaterol.

### Symtom

*Överdoser av antikolinergikumet tiotropium*

Höga doser tiotropium kan leda till antikolinerga tecken och symtom.

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

*Överdoser av  $\beta_2$ -agonisten olodaterol*

En överdos av olodaterol leder troligtvis till förstärkning av de effekter som är typiska för  $\beta_2$ -agonister (t.ex. myokardischemi, hypertoni eller hypotoni, takykardi, arytmier, palpitationer, yrsel, nervositet, sömnlöshet, ångest, huvudvärk, tremor, muntorrhet, muskelspasmer, illamående, trötthet, allmän sjukdomskänsla, hypokalemi, hyperglykemi och metabolisk acidos).

### Behandling av överdos

Behandlingen med Inspiolto Respimat ska avbrytas. Understödjande och symptomatisk behandling är indicerat. I allvarliga fall bör patienten läggas in på sjukhus. Användning av kardioselektiva betablockerare kan övervägas, men endast med mycket stor försiktighet eftersom användning av betablockerare kan utlösa bronkospasm.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar; adrenergika i kombination med antikolinergika inkl. trippelkombinationer med kortikosteroider, ATC-kod: R03AL06

## Verkningsmekanism

### *Inspiolto Respimat*

Inspiolto Respimat är ett kombinationspreparat (inhalationsvätska) med fast dos, som innehåller en långverkande muskarinreceptorantagonist, tiotropium, och en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist, olodaterol, och som ges via inhalatorn Inspiolto Respimat Soft Mist.

De två aktiva substanserna åstadkommer tack vare sina olika verkningsmekanismer en additiv bronkdilaterande effekt. Eftersom muskarinreceptorer förefaller spela en större roll i de centrala luftvägarna, medan β<sub>2</sub>-receptorer uttrycks i högre utsträckning i de perifera luftvägarna, torde en kombination av tiotropium och olodaterol ge en optimal bronkdilaterande effekt i hela lungan.

### *Tiotropium*

Tiotropiumbromid är en långverkande, specifik muskarinreceptorantagonist. Den har liknande affinitet till subtyperna M<sub>1</sub> till M<sub>5</sub>. I luftvägarna binder tiotropiumbromid kompetitivt och reversibelt till M<sub>3</sub>-receptorerna i bronkernas glatta muskulatur och hämmar den kolinerga (bronkkonstriktiva) effekten av acetylcholin, vilket leder till relaxering av den glatta muskulaturen i bronkerna. Effekten var dosberoende och varade mer än 24 timmar. Som ett N-kvartärt antikolinergikum är tiotropiumbromid lokalt (bronk)selektivt vid tillförsel via inhalation, med en acceptabel terapeutisk bredd innan systemiska antikolinerga effekter uppträder.

### *Olodaterol*

Olodaterol binder med hög affinitet och hög selektivitet till humana beta<sub>2</sub>-receptorer.

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

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

Aktivering av dessa receptorer i luftvägarna ger en stimulering av intracellulärt adenylykolas, ett enzym som medierar syntesen av cykliskt 3',5'-adenosinmonofosfat (cAMP). Förhöjda nivåer av cAMP ger bronkdilatation genom relaxering av de glatta muskelcellerna i luftvägarna.

Olodaterol har den prekliniska profilen av en långverkande selektiv beta<sub>2</sub>-agonist (LABA) med en snabbt insättande effekt och en verkningstid på minst 24 timmar.

Betareceptorer delas in i tre subtyper, där beta<sub>1</sub>-receptorer främst uttrycks på glatt muskulatur i hjärtat, beta<sub>2</sub>-receptorer uttrycks övervägande i den glatta muskulaturen i luftvägarna och beta<sub>3</sub>-receptorer uttrycks övervägande i fettvävnad. Beta<sub>2</sub>-agonister har en bronkdilaterande effekt. Även om beta<sub>2</sub>-receptorer är den dominerande adrenerga receptortypen i den glatta muskulaturen i luftvägarna finns de också på cellmembranen av en mängd andra celltyper, inklusive lungepitel- och endotelceller, och i hjärtat. Den exakta funktionen hos beta<sub>2</sub>-receptorer i hjärtat är inte känd, men förekomsten av dem medför dock en risk för att till och med mycket selektiva beta<sub>2</sub>-agonister kan ha effekt på hjärtat.

## Effekter på hjärtats elektrofysiologi

### *Tiotropium*

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

### *Olodaterol*

Olodaterols påverkan på QT-/QTc-intervallet på EKG undersöktes hos 24 friska frivilliga (både män och kvinnor) i en dubbelblind, randomiserad, placebo- och aktivt kontrollerad studie, där moxifloxacin användes som aktivt jämförelseläkemedel. När enkeldoser av olodaterol på 10, 20, 30 och 50 mikrogram jämfördes med placebo konstaterades en dosberoende ökning av medelvärdet för

förändringar från utgångsläget i QT-intervallet 20 minuter till 2 timmar efter dosering, från 1,6 millisekunder (10 mikrogram olodaterol) till 6,5 millisekunder (50 mikrogram olodaterol), och den övre gränsen för det tvåsidiga konfidensintervallet på 90 % var under 10 millisekunder vid alla dosnivåer för individuellt korrigerat QT-intervall (QTcI).

Effekten av 5 mikrogram och 10 mikrogram olodaterol på hjärtfrekvens och hjärtrytm undersöktes genom kontinuerlig EKG-kontroll under 24 timmar- (Holter-EKG) i en undergrupp omfattande 772 patienter under 48 veckor långa placebokontrollerade kliniska fas III-studier. Det observerades inga dos- eller tidsberoende trender eller mönster beträffande storleken på medelförändringarna av hjärtfrekvens eller prematura hjärtslag. Inga signifikanta skillnader i förändringarna av antalet prematura hjärtslag från utgångsläget till avslutad behandling observerades mellan grupperna som fick 5 mikrogram olodaterol, 10 mikrogram olodaterol eller placebo.

### *Inspiolto Respimat*

I två 52 veckor långa, randomiserade, dubbelblinda studier med Inspiolto Respimat deltog 5 162 patienter med KOL. I en poolad analys var antalet deltagare med en förändring i QTcF-intervallet, som korrigerats i förhållande till utgångsläget (Fridericia-korrektion), på >30 millisekunder 40 minuter efter dos på dag 85, 169 och 365 i storleksordningen 3,1 %, 4,7 % respektive 3,6 % i Inspiolto Respimat-gruppen jämfört med 4,1 %, 4,4 % respektive 3,6 % i gruppen med olodaterol 5 mikrogram och 3,4 %, 2,3 % respektive 4,6 % i gruppen med tiotropium 5 mikrogram.

### Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska utvecklingsprogrammet i fas III för Inspiolto Respimat inkluderade tre randomiserade, dubbelblinda studier:

- (i) två likadana, 52 veckor långa parallellgruppstudier, där Inspiolto Respimat jämfördes med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram (1 029 fick Inspiolto Respimat) (studierna 1 och 2)
- (ii) en 6 veckor lång cross-overstudie, där Inspiolto Respimat jämfördes med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram samt placebo (139 fick Inspiolto Respimat) (studie 3).

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

### Patientkaraktäristika

Majoriteten av de 5 162 patienterna som rekryterades till de globala 52 veckor långa studierna [studierna 1 och 2] var män (73 %), vita (71 %) eller asiater (25 %) och hade en medelålder på 64,0 år. Medelvärdet för FEV<sub>1</sub> efter användning av en bronkdilaterare var 1,37 l (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). Medelvärdet för  $\beta_2$ -agonistsvar var 16,6 % av utgångsvärdet (0,171 l). Annan samtidig lungmedicinering som tilläts inkluderade inhalationssteroider (47 %) och xantiner (10 %).

Sexveckorsstudien (studie 3) genomfördes i Europa och Nordamerika. Majoriteten av de 219 rekryterade patienterna var män (59 %) och vita (99 %) med en medelålder på 61,1 år. Medelvärdet för FEV<sub>1</sub> efter användning av en bronkdilaterare var 1,55 l (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). Medelvärdet för  $\beta_2$ -agonistsvar var 15,9 % av utgångsvärdet (0,193 l). Annan samtidig lungmedicinering som tilläts inkluderade inhalationssteroider (41 %) och xantiner (4 %).

### Effekter på lungfunktion

I de 52 veckor långa studierna gavs Inspiolto Respimat en gång dagligen på morgonen, vilket ledde till en klar förbättring av lungfunktionen inom 5 minuter efter första dosen jämfört med tiotropium 5 mikrogram (medelökning av FEV<sub>1</sub> på 0,137 l för Inspiolto Respimat jämfört med 0,058 l för tiotropium 5 mikrogram [ $p < 0,0001$ ] respektive 0,125 l för olodaterol 5 mikrogram [ $p = 0,16$ ]).

I båda studierna observerades signifikanta förbättringar av FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub>-respons och FEV<sub>1</sub>-dalvärdesrespons (primära för lungfunktion) efter 24 veckor med behandling med Inspiolto Respimat jämfört med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram (tabell 1).



Tabell 1 Skillnader i FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub>-respons och FEV<sub>1</sub>-dalvärdesrespons för Inspiolto Respimat respektive tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram efter 24 veckor (studierna 1 och 2)

	FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3h</sub> -respons				FEV <sub>1</sub> -dalvärdesrespons			
	Studie 1		Studie 2		Studie 1		Studie 2	
	n	Medel-värde	n	Medel-värde	n	Medel-värde	n	Medel-värde
<b>Inspiolto Respimat vs.</b>	522	--	502	--	521	--	497	--
<b>Tiotropium 5 mikrog</b>	526	0,117 l	500	0,103 l	520	0,071 l	498	0,050 l
<b>Olodaterol 5 mikrog</b>	525	0,123 l	507	0,132 l	519	0,082 l	503	0,088 l

FEV<sub>1</sub> vid utgångsläget före behandling: studie 1 = 1,16 l; studie 2 = 1,15 l

p ≤ 0,0001 för alla jämförelser

n = antal patienter

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

De ökade bronkdilaterande effekterna av Inspiolto Respimat jämfört med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram bibehölls genom hela den 52 veckor långa behandlingsperioden. Inspiolto Respimat förbättrade PEF-värdena (det maximala utandningsflödet) morgon och kväll vid patientens dagliga mätningar jämfört med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram.

I sexveckorsstudien visade Inspiolto Respimat signifikant större FEV<sub>1</sub>-respons än tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram och placebo (p < 0,0001) under hela doseringsintervallet på 24 timmar (tabell 2).

Tabell 2 Genomsnittlig skillnad i FEV<sub>1</sub>-respons (l) över 3, 12 och 24 timmar samt skillnad i FEV<sub>1</sub>-dalvärde (l) för Inspiolto Respimat respektive tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram och placebo efter 6 veckor (studie 3)

	n	3 h medel-värde	n	12 h medel-värde	24 h medel-värde <sup>1</sup>	Dalvärde
<b>Inspiolto Respimat vs.</b>	138		138			
<b>Tiotropium 5 mikrog</b>	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
<b>Olodaterol 5 mikrog</b>	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
<b>Placebo</b>	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

FEV<sub>1</sub> vid utgångsläget före behandling = 1,30 l

<sup>1</sup> primärt effektmått

p < 0,0001 för alla jämförelser

n = antal patienter

### Dyspné

Efter 24 veckor (studierna 1 och 2) var den fokala medelpoängen för TDI 1,98 enheter för Inspiolto Respimat, och värdet var signifikant bättre jämfört med tiotropium 5 mikrogram (medelskillnad 0,36,  $p = 0,008$ ) och olodaterol 5 mikrogram (medelskillnad 0,42,  $p = 0,002$ ).

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

### Användning av akutläkemedel

Patienter som behandlades med Inspiolto Respimat använde akutläkemedel i form av salbutamol dag- och natttid i mindre grad i jämförelse med de patienter som behandlades med tiotropium 5 mikrogram eller olodaterol 5 mikrogram (medelvärde för användning av akutläkemedel dagtid: Inspiolto Respimat 0,76 gånger/dag jämfört med tiotropium 5 mikrogram 0,97 gånger/dag och olodaterol 5 mikrogram 0,87 gånger/dag,  $p < 0,0001$ ; medelvärde för användning av akutläkemedel natttid: Inspiolto Respimat 1,24 gånger/dygn jämfört med tiotropium 5 mikrogram 1,69 gånger/dygn och olodaterol 5 mikrogram 1,52 gånger/dygn,  $p < 0,0001$ , studierna 1 och 2).

### Patientskattning

Patienter som behandlats med Inspiolto Respimat upplevde en större förbättring av sin luftvägssjukdom i jämförelse med patienter som fått tiotropium 5 mikrogram eller olodaterol 5 mikrogram, vilket mättes med Patient's Global Rating-formuläret (PGR) (studierna 1 och 2).

### Exacerbationer

Tiotropium 5 mikrogram har tidigare uppvisat en statistiskt signifikant minskning av risken för KOL-exacerbationer jämfört med placebo. KOL-exacerbationer var inkluderade som ett ytterligare effektmått under de pivotala 52 veckor långa studierna (studierna 1 och 2). I kombinerade data var andelen patienter som upplevde åtminstone en medelsvår/svår KOL-exacerbation 27,7 % med Inspiolto Respimat och 28,8 % med tiotropium 5 mikrogram ( $p = 0,39$ ). Dessa studier var inte speciellt utformade för att utvärdera behandlingarnas effekt på KOL-exacerbationer.

I en ettårig, randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad klinisk parallellgruppsstudie (studie 9) jämfördes Inspiolto Respimat med tiotropium 5 mikrogram med avseende på effekt på KOL-exacerbationer. Alla respiratoriska läkemedel utom antikolinergika, långverkande betaagonister och kombinationer av dessa var tillåtna som samtidig behandling (det vill säga snabbverkande betaagonister, inhalationssteroider och xantiner). Det primära effektmåttet var årlig frekvens av medelsvåra till svåra KOL-exacerbationer (3 939 patienter behandlades med Inspiolto Respimat och 3 941 patienter fick tiotropium 5 mikrogram).

Majoriteten av patienterna var män (71,4 %) och vita (79,3 %). Medelåldern var 66,4 år, genomsnittligt FEV<sub>1</sub> efter användning av bronkdilaterare var 1,187 l (standardavvikelse 0,381) och 29,4 % av patienterna hade kliniskt relevant kardiovaskulär sjukdom i anamnesen.

Medelsvåra till svåra KOL-exacerbationer definierades som en kombination av nedre luftvägshändelser/-symtom (ökning eller tillkomst av nya) relaterad till underliggande KOL-sjukdom, som pågått under minst tre dagar och som krävt behandling med antibiotika och/eller systemiska steroider och/eller sjukhusinläggning.

Behandling med Inspiolto Respimat medförde en minskning på 7 % av den årliga frekvensen av medelsvåra till svåra KOL-exacerbationer jämfört med behandling med tiotropium 5 mikrogram (incidenskvot [RR] 0,93; 99 % KI, 0,85–1,02,  $p = 0,0498$ ). Studien nådde inte  $p < 0,01$ , som var den fördefinierade signifikansnivån för studien.

### Hälsorelaterad livskvalitet

Inspiolto Respimat konstaterades medföra förbättringar i hälsorelaterad livskvalitet baserat på en minskning av totalpoängen mätt med SGRQ-frågeformuläret (St. George's Respiratory Questionnaire). Efter 24 veckor (studierna 1 och 2) sågs en statistiskt signifikant förbättring av medelvärdet för totala SGRQ-poäng vid behandling med Inspiolto Respimat jämfört med tiotropium 5 mikrogram och olodaterol 5 mikrogram (Tabell 3). Förbättringar sågs på alla områden som SGRQ-formuläret täcker. En större andel patienter som behandlades med Inspiolto Respimat hade kliniskt betydelsefulla förbättringar i totala SGRQ-poäng (minsta kliniskt betydelsefulla förändringen [MCID], en minskning på minst 4 enheter från utgångsläget) jämfört med tiotropium 5 mikrogram (57,5 % respektive 48,7 %,  $p = 0,0001$ ) och olodaterol 5 mikrogram (57,5 % respektive 44,8 %,  $p < 0,0001$ ).

Tabell 3: Totala SGRQ-poäng efter 24 veckors behandling (studierna 1 och 2)

		n	Medelvärde för behandlingen (förändring från utgångsläget)	Skilnad jämfört med Inspiolto Respimat
				Medelvärde (p-värde)
<b>Total- poäng</b>	<b>Utgångsläge</b>		43,5	
	<b>Inspiolto Respimat</b>	979	36,7 (-6,8)	
	<b>Tiotropium 5 mikrog</b>	954	37,9 (-5,6)	-1,23 ( $p = 0,025$ )
	<b>Olodaterol 5 mikrog</b>	954	38,4 (-5,1)	-1,69 ( $p = 0,002$ )

n = antal patienter

I ytterligare två placebokontrollerade 12 veckor långa studier (studierna 7 och 8) inkluderades även totala SGRQ-poäng vid vecka 12 som primärt effektmått som ett mått på hälsorelaterad livskvalitet.

I de 12 veckor långa studierna visade Inspiolto Respimat på ett förbättrat medelvärde för totala SGRQ-poäng (primärt effektmått) på -4,9 (95 % KI: -6,9, -2,9;  $p < 0,0001$ ) och -4,6 (95 % KI: -6,5, -2,6;  $p < 0,0001$ ) jämfört med placebo vid vecka 12.

I en poolad, stödjande analys av 12-veckorsstudierna var andelen patienter med en kliniskt betydelsefull minskning i totala SGRQ-poäng (en minskning på minst 4 enheter från utgångsläget) vid vecka 12 större med Inspiolto Respimat (52 % [206/393]) än med tiotropium 5 mikrogram (41 % [159/384]; oddskvot: 1,56 [95 % KI: 1,17; 2,07],  $p = 0,0022$ ) eller placebo (32 % [118/370]; oddskvot: 2,35 [95 % KI: 1,75; 3,16],  $p < 0,0001$ ).

### Inspiratorisk kapacitet, andningsbesvär och fysisk uthållighet

Effekten av Inspiolto Respimat på inspiratorisk kapacitet, andningsbesvär och symtombegränsad fysisk uthållighet (mätt i tid) undersöktes hos KOL-patienter i tre randomiserade, dubbelblinda studier:

- (i) två likadana, sex veckor långa cross-overstudier som jämförde Inspiolto Respimat med tiotropium 5 mikrogram, olodaterol 5 mikrogram och placebo vid cykling med konstant hastighet (450 fick Inspiolto Respimat) (studierna 4 och 5)
- (ii) en 12 veckor lång parallellgruppstudie som jämförde Inspiolto Respimat med placebo vid cykling med konstant hastighet (139 fick Inspiolto Respimat) samt vid gång med konstant hastighet (undergrupp av patienter) (studie 6)

Inspiolto Respimat ökade signifikant den inspiratoriska kapaciteten vid vila två timmar efter dosering jämfört med tiotropium 5 mikrogram (studie 4: 0,114 l,  $p < 0,0001$ ; studie 5: 0,088 l,  $p = 0,0005$ ), olodaterol 5 mikrogram (studie 4: 0,119 l,  $p < 0,0001$ ; studie 5: 0,080 l,  $p = 0,0015$ ) och placebo (studie 4: 0,244 l,  $p < 0,0001$ ; studie 5: 0,265 l,  $p < 0,0001$ ) efter 6 veckor.

I studierna 4 och 5 förbättrade Inspiolto Respimat uthållighetstiden signifikant vid cykling med konstant hastighet jämfört med placebo efter 6 veckor (studie 4: det geometriska medelvärdet för uthållighetstiden var 454 sekunder för Inspiolto Respimat jämfört med 375 sekunder för placebo [20,9 % förbättring,  $p < 0,0001$ ]; studie 5: det geometriska medelvärdet för uthållighetstiden var 466 sekunder för Inspiolto Respimat jämfört med 411 sekunder för placebo [13,4 % förbättring,  $p < 0,0001$ ]).

I studie 6 förbättrade Inspiolto Respimat uthållighetstiden signifikant vid cykling med konstant hastighet jämfört med placebo efter 12 veckor (den geometriska uthållighetstiden var 528 sekunder för Inspiolto Respimat jämfört med 464 sekunder för placebo [13,8 % förbättring,  $p = 0,021$ ]).

### Pediatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### a. Allmän introduktion

När tiotropium och olodaterol administrerades i kombination genom inhalation liknade de farmakokinetiska parametrarna för vardera aktiv substans de som observerades när de aktiva substanserna gavs enskilt.

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

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

#### Absorption

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

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

#### Distribution

*Tiotropium* har en plasmaproteinbindning på 72 % och uppvisar en distributionsvolym på 32 l/kg. Studier på råttor har visat att tiotropium inte passerar blod-hjärnbarriären i någon större utsträckning. *Olodaterol* har en plasmaproteinbindning på ca 60 % och uppvisar en distributionsvolym på 1 110 liter. Olodaterol är ett substrat för transportörerna P-gp, OAT1, OAT3 och OCT1. Olodaterol är inte ett substrat för följande transportörer: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 och OCT3.

#### Metabolism

*Tiotropium:* Metabolismens omfattning är liten. Detta är tydligt då 74 % av en intravenös dos utsöndras oförändrat i urin. Estern tiotropium klyvs på icke-enzymatisk väg till alkohol och syra (N-metylsopin respektive ditietylglukolsyra) som inte binder till muskarinreceptorer. *In vitro*-studier

på humana levermikrosomer och hepatocyter visar att en del av läkemedlet (< 20 % av dosen efter intravenös tillförelse) metaboliseras genom oxidation via CYP450-enzymerna 2D6 och 3A4 med efterföljande glutationkonjugering till ett antal fas II-metaboliter.

*Olodaterol* metaboliseras huvudsakligen genom direkt glukuronidering samt O-demetylering vid metoxidelen följt av konjugering. Av de sex metaboliter som identifierats är det endast den icke-konjugerade demetyleringsprodukten som binder till beta<sub>2</sub>-receptorer. Denna metabolit är dock inte detekterbar i plasma efter inhalering under lång tid av den rekommenderade terapeutiska dosen eller doser upp till 4 gånger den terapeutiska nivån. CYP450-isoenzymerna CYP2C9 och CYP2C8, och i mycket liten utsträckning även CYP3A4, är involverade i O-demetyleringen av olodaterol, medan isoformerna UGT2B7, UGT1A1, 1A7 och 1A9 av uridindifosfatglykosyltransferas har visats vara involverade i bildandet av olodaterolglukuronider.

### Eliminering

*Tiotropium*: Totalclearance hos friska frivilliga är 880 ml/min. Intravenöst administrerat tiotropium utsöndras huvudsakligen oförändrat i urinen (74 %). När KOL-patienter inhalerar inhalationslösning och når steady state utsöndras 18,6 % av dosen i urinen. Återstoden av läkemedlet som inte absorberats når i huvudsak tarmarna och elimineras via faeces. Renalt clearance för tiotropium överskrider den glomerulära filtrationshastigheten, vilket tyder på aktiv sekretion i urinen. Den effektiva halveringstiden för tiotropium hos KOL-patienter varierar efter inhalation mellan 27 och 45 timmar.

*Olodaterol*: Totalclearance för olodaterol hos friska frivilliga är 872 ml/min, och renalt clearance är 173 ml/min. Efter intravenös administrering av [<sup>14</sup>C]-märkt olodaterol utsöndrades 38 % av den radioaktiva dosen i urin och 53 % återfanns i faeces. Andelen oförändrat olodaterol som återfanns i urin efter intravenös administrering var 19 %. Efter oral administrering utsöndrades endast 9 % av radioaktiviteten (0,7 % som oförändrat olodaterol) i urin, medan huvuddelen återfanns i faeces (84 %). Mer än 90 % av dosen utsöndrades inom 6 dagar efter intravenös administrering respektive 5 dagar efter peroral administrering. Vid steady state utsöndrades 5–7 % av olodateroldosen som oförändrat olodaterol i urinen hos friska frivilliga efter inhalation inom doseringsintervallet. Plasmakoncentrationen av olodaterol efter inhalation minskar i flera faser med en terminal halveringstid på ungefär 45 timmar.

### c. Patientrelaterade faktorer

*Tiotropium*: Som förväntat med alla läkemedel som främst utsöndras renalt var stigande ålder kopplat till minskat renalt clearance för tiotropium (347 ml/min hos KOL-patienter < 65 år och 275 ml/min hos KOL-patienter ≥ 65 år). Detta medförde ingen motsvarande ökning av AUC<sub>0-6,ss</sub> eller C<sub>max,ss</sub>.

*Olodaterol*: En farmakokinetisk metaanalys av data från två kontrollerade kliniska studier, som inkluderade 405 patienter med KOL och 296 patienter med astma, visade att ingen dosjustering till följd av effekten av ålder, kön eller vikt på den systemiska exponeringen för olodaterol är nödvändig.

### Etnicitet

*Olodaterol*: Jämförelse av farmakokinetiska data inom och mellan olodaterolstudier visade på en trend där japaner och andra asiater hade högre systemisk exponering än vita. Inga säkerhetsrisker observerades i upp till ett år långa kliniska olodaterolstudier med vita och asiater som fick behandling med olodaterol i doser upp till två gånger den rekommenderade terapeutiska dosen.

### Nedsatt njurfunktion

*Tiotropium*: Efter inhalation av tiotropium en gång dagligen till steady state hos KOL-patienter med lindrig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 50–80 ml/min) ökade AUC<sub>0-6,ss</sub> något (1,8–30 %), och C<sub>max,ss</sub>-värdena var jämförbara med dem hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance > 80 ml/min). Hos personer med medelsvår till svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 50 ml/min) ledde intravenös administrering av tiotropium till en fördubbling av total exponering (82 %

högre AUC<sub>0-4h</sub> och 52 % högre C<sub>max</sub>) jämfört med personer med normal njurfunktion, vilket bekräftades av observationer efter tillförsel av inhalationspulver.

*Olodaterol*: Det förekom inga kliniskt relevanta ökning av den systemiska exponeringen hos patienter med nedsatt njurfunktion.

#### Nedsatt leverfunktion

*Tiotropium*: Leverinsufficiens förväntas inte ha någon relevant inverkan på farmakokinetiken för tiotropium. Tiotropium elimineras främst genom renal utsöndring (74 % hos unga friska frivilliga) och genom enkel icke-enzymatisk esterhydrolytisk nedbrytning till farmakologiskt inaktiva produkter.

*Olodaterol*: Inga skillnader i eliminering eller proteinbindning observerades för olodaterol hos personer med lindrig eller medelsvår leverfunktionsnedsättning jämfört med friska kontrollpersoner. Inga studier med personer med svår leverfunktionsnedsättning har utförts.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### *Tiotropium + olodaterol*

I prekliniska studier med kombinationen tiotropium/olodaterol observerades effekter endast vid exponeringar som överstiger den maximala humana exponeringen i så hög grad att relevansen med tanke på klinisk användning är liten.

#### *Tiotropium*

Gängse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Skadliga effekter med avseende på dräktighet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling kunde endast visas vid doser som var toxiska för moderdjuren. Tiotropiumbromid hade inga teratogena effekter hos råttor eller kanin. Förändringar i luftvägarna (irritation) och urogenitala organ (prostatit) samt reproduktionstoxikologiska effekter observerades vid lokal eller systemisk exponering som var mer än femfaldigt högre än den terapeutiska exponeringen.

#### *Olodaterol*

Gängse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

En ökad incidens av leiomyom i mesovarium hos råttor samt uterusmyom och leiomyosarkom hos möss observerades. Dessa betraktas som klasseffekter som uppträder hos gnagare efter långtidsexponering för höga doser  $\beta_2$ -agonister. Hittills har inte  $\beta_2$ -agonister associerats med cancer hos människa.

Inga teratogena effekter förekom hos råttor som inhalerade doser på upp till 1 054 mikrogram/kg/dag (> 2 600 gånger den humana exponeringen [AUC<sub>(0-24h)</sub>] vid dosen 5 mikrogram). När dräktiga NZW-kaniner inhalerade olodateroldoser på 2 489 mikrogram/kg/dag (cirka 7 130 gånger den humana exponeringen vid dosen 5 mikrogram baserat på AUC<sub>(0-24h)</sub>) observerades fetal toxicitet som är karakteristisk vid stimulering av betaadrenerga receptorer och som inkluderar ojämn benbildning, korta/böjda skelettdelar, delvis öppna ögon, gomspalt och kardiovaskulära avvikelser. Inga signifikanta effekter observerades vid inhalerade doser om 974 mikrogram/kg/dag (ungefär 1 353 gånger dosen 5 mikrogram baserat på AUC<sub>(0-24h)</sub>).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Bensalkoniumklorid  
Dinatriumedetat

Renat vatten  
1 M saltsyra (för pH-justering)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet av läkemedelsbehållare vid användning: 3 månader

Hållbarhet av inhalator vid användning: 1 år

Rekommenderad användning: 6 läkemedelsbehållare per inhalator

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

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ och material i behållaren som är i kontakt med läkemedlet:

Lösningen fylls i en behållare av polyeten/polypropen med ett polypropenlock med integrerad silikonring för försegling. Behållaren ligger i en aluminiumcylinder.

Varje behållare innehåller 4 ml inhalationsvätska.

Förpackningsstorlekar och inhalatorer:

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

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

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34150

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15.09.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 20.05.2020

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.08.2022