

Inspiolto® Respimat® 2,5 microg/2,5 microg inhalationsvätska
Yanimo® Respimat® 2,5 microg/2,5 microg inhalationsvätska

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

DEL VI.2 DELOMRÅDEN AV EN OFFENTLIG SAMMANFATTNING

Del VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Förekomsten, prevalensen och mortaliteten av KOL varierar mellan olika länder och olika åldersgrupper inom länder och påverkas av distributionen av riskfaktorer för KOL och skillnader i hur KOL diagnostiseras [[R10-2308](#), [R08-4924](#), [R10-2316](#), [P12-01205](#)].

I Europa varierar de uppskattade förekomstfrekvenserna mellan 2,0 och 9,2 per 1 000 personår [[R11-4219](#), [R10-2329](#)] och prevalenserna mellan 2,8 och 26,1 % [[R11-4215](#), [R10-2328](#)]. Globalt var KOL den fjärde vanligaste dödsorsaken år 2004 (5,1 % av alla dödsfall globalt) [[R09-4326](#)]. I Europa dör cirka 200 000–300 000 patienter årligen p.g.a. KOL [[R10-2310](#)].

De viktigaste riskfaktorerna för KOL är rökning, förorenad utomhusluft, yrkesexponering, astma i anamnesen och eventuella ärftliga faktorer [[R13-0339](#), [R13-0333](#), [R13-0348](#)].

Personer med KOL har ofta också andra vanliga sjukdomar, såsom högt blodtryck, diabetes eller hjärtsvikt. KOL har också förknippats med psykisk sjukdom. KOL-patienter har en signifikant högre risk för depressionssymtom [[R10-2327](#)] som förknippas starkt med försämrad andningsspecifik och allmän fysisk hälsorelaterad livskvalitet.

Del VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

För tillfället används två olika klasser av bronkodilaterare (luftrörsvidgande medel): beta₂-agonister och antikolinergika. De först utvecklade beta₂-agonisterna och antikolinergikumen har en begränsad verkningsstid som kräver dosering 4 gånger dagligen för att upprätthålla luftrörsvidgande verkan i 24 timmar. Därefter har beta₂-agonister och antikolinergika med längre verkningsstid utvecklats, vilket möjliggör dosering en eller två gånger dagligen (långverkande betaagonister, långverkande antikolinergika).

Behandlingsriktlinjer presenterar en grund för kombination av bronkodilaterare med olika mekanismer och påpekar att denna strategi kan leda till en ökning av bronkodilatationsgraden med motsvarande eller mindre biverkningar. Kombination av beta₂-agonister och antikolinergika med motsvarande dosering ger en möjlighet att erbjuda en enklare och mer praktisk behandlingsregim tack vare utvecklingen av fasta kombinationer i samma inhalator. Fasta doskombinationer av en beta₂-agonist och ett antikolinergikum har utvecklats och visats vara säkra, effektiva och praktiska för patienten [[P10-11858](#)]. De första fasta kombinationerna av

långverkande antikolinergika och långverkande betaagonister, som tas en gång dagligen, har nyligen godkänts i EU och USA.

Utvecklingsprogrammet för tiotropium + olodaterol är avsett att stödja användning som en underhållsbronkodilatorbehandling som tas en gång dagligen hos patienter med KOL.

Kombinationsbehandlingen med tiotropium (långverkande antikolinergikum) och olodaterol (långverkande betaagonist) föreslås för behandling av patienter med KOL. Kombinationen har testats i ett kliniskt studieprogram i fas III som omfattade studier på upp till 52 veckor och fler än 7 000 patienter. Alla svårighetsgrader av KOL från medelsvår till mycket svår var representerade. Tiotropium + olodaterol, som tas en gång dagligen i dosen 5 µg/5 µg (2 inhalationer på 2,5 µg/2,5 µg) visade snabb verkan och signifikanta förbättringar av lungfunktionen (svar för FEV₁ AUC_{0-3 h} dag 169 och FEV₁-dalvärde dag 170) och hälsorelaterad livskvalitet (SGRQ-totalpoäng dag 169).

Del VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

I huvudstudien och stödstudierna undersöktes tiotropium + olodaterol hos patienter över 40 år. Tiotropium + olodaterol undersöktes inte hos patienter med leversvikt. Patienter med leversvikt undersöktes i olodaterolmonoterapiprogrammet och dosjustering ansågs inte vara nödvändigt. Patienter med leversvikt undersöktes inte i tiotropiummonoterapiprogrammet. Tiotropium + olodaterol har inte undersökts hos patienter med njursvikt, men patienter med lindrig till medelsvår njursvikt uteslöts inte från de kliniska studierna. Patienter med njursvikt undersöktes i båda monoterapiprogrammen och dosjustering ansågs inte vara nödvändigt för dessa patienter. Tiotropium + olodaterol har undersökts i stor utsträckning i patientgrupper med hög prevalens av samtidiga hjärtsjukdomar, förutom patienter som nyligen haft hjärtinfarkt, instabil eller livshotande rytmrubbning i hjärtat, paroxysmal takykardi (anfallsvis uppträdande hjärtklappning) och dekompenenserad hjärtsvikt. Tiotropium + olodaterol undersöktes inte hos gravida eller ammande kvinnor. Hittills har inga fall av graviditet/amning rapporterats i de kliniska utvecklingsprogrammen. Tiotropium + olodaterol har testats kliniskt i upp till 52 veckor. Långtidserfarenhet av behandling med tiotropium + olodaterol i över 1 år är för tillfället begränsad.

Del VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Det finns inga viktiga kända risker för tiotropium + olodaterol.

PVI. Tabell 5 Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inkl. orsak till varför faktorn anses vara en potentiell risk)
Sjukdomar i blodet och lymfsystemet	Äldre med KOL kan ha vissa samtidiga sjukdomar eller ta vissa läkemedel som kan orsaka sjukdomar i blodet och lymfsystemet, t.ex. avvikande blodbild eller

Risk	Vad är känt (inkl. orsak till varför faktorn anses vara en potentiell risk)
	förstorade lymfknotor. Det finns inga bevis på att patienter som använder tiotropium + olodaterol skulle ha högre risk än andra patienter.
Högt blodsocker (hög glukoshalt i blodet)	Patienter med KOL har ofta typ 2-diabetes som samtidig sjukdom. Det finns inga bevis på att patienter som använder tiotropium + olodaterol skulle ha högre risk för högt blodsocker än andra patienter.
Psykiska störningar	Depression, ångest, panikattacker och andra psykiska störningar förekommer ofta hos patienter med KOL. Det finns inga bevis på att patienter som använder tiotropium + olodaterol skulle ha högre risk för psykiska störningar än andra patienter.
Medvetlöshet (svimning)	Svimning (medvetlöshet) förekommer ofta hos äldre personer, även dem med KOL. Det finns inga bevis på att patienter som använder tiotropium + olodaterol skulle ha högre risk för svimning än andra patienter.
Hjärtsjukdomar (hjärtischemi, rytmrubbning i hjärtat, hjärtsvikt)	Vissa hjärtsjukdomar, såsom oregelbunden puls och hjärtischemi dvs. syrebrist i hjärtmuskeln, anses vara eventuella risker vid behandling med tiotropium + olodaterol, eftersom de är vanliga i läkemedelsklassen som olodaterolkomponenten hör till. Dessa och andra hjärtsjukdomar (t.ex. hjärtinfarkt, hjärtsvikt och bröstsmärta) är vanliga hos äldre personer, även dem med KOL. Det finns dock inga bevis på att patienter som använder tiotropium + olodaterol skulle ha högre risk för hjärtsjukdomar än andra patienter.
Hjärtödlighet	Detta är en eventuell risk för alla patienter med KOL. Boehringer Ingelheim evaluerar noga alla rapporter om hjärtödlighet som gäller patienter som får tiotropium + olodaterol inom läkemedelsövervakningsprogrammet.
Kärlsjukdomar (aneurysm)	Utbuktningar i blodkärl (aneurysmer) förekommer ofta hos patienter i hög ålder och med sjukdomar såsom KOL. Risken för att utveckla båda tillstånden samtidigt ökar med åldern. Det finns inga bevis på att patienter som använder tiotropium + olodaterol skulle ha högre risk för aneurysm än andra patienter.
Njursvikt	Äldre personer, även de med KOL, har risk för njursvikt. Det finns inga bevis på att patienter som använder tiotropium + olodaterol skulle ha högre risk för njursvikt än andra patienter.
Överdoser	Överdoser är en säkerhetsrisk för alla läkemedel. Överdoser med tiotropium + olodaterol, d.v.s. flera

Risk	Vad är känt (inkl. orsak till varför faktorn anses vara en potentiell risk)
Låg kaliumhalt i blodet (hypokalemi)	på varandra följande inhalationer på en gång, är osannolikt, eftersom inhalatorn måste laddas före varje inhalation. Fall av överdosering av tiotropium + olodaterol förekommer mycket sällan och förväntas inte ha allvarliga kliniska följder. Minskade kaliumhalter i blodet är en välkänd biverkning av läkemedelsklassen som olodaterol hör till. Graden av kaliumminskning är marginell och inte kliniskt betydelsefull vid regelbundna inhalede terapeutiska doser av tiotropium + olodaterol.
Off label-användning vid astma	Det finns en eventuell risk för off label-användning av tiotropium + olodaterol för behandling av astma om en korrekt differentialdiagnos inte görs, d.v.s. om alla lämpliga tester och undersökningar inte görs för att särskilja en sjukdom eller ett tillstånd (t.ex. KOL) från andra tillstånd med liknande tecken och symtom (t.ex. astma). Tiotropium + olodaterol ska inte användas för behandling av astma, eftersom långtidseffekt och -säkerhet av olodaterol inte har fastställts hos patienter med astma.

PVI. Tabell 6 Återstående information

Risk	Vad är känt
Långtidsdata från användning i över 1 år (hjärtkärlbiverkningar)	Det finns omfattande erfarenhet efter marknadsintroduktionen och erfarenhet från kliniska studier i åtminstone upp till 48 månader med tiotropium-komponenten i tiotropium + olodaterol. Den hittills längsta exponeringen för olodaterolkomponenten är 48 veckor. Kombinationen tiotropium och olodaterol har testats i kliniska studier endast i upp till 52 veckor. Därför finns ingen erfarenhet av biverkningar efter 1 år.
Gravida och ammande kvinnor	Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier med gravida kvinnor. I indikationen KOL som är en sjukdom, som främst förekommer hos äldre, är exponering under graviditet osannolik. Med tanke på eventuell off label-användning för behandling av astma kan det dock inte helt uteslutas att produkten kan användas felaktigt av denna patientgrupp.
Patienter som nyligen haft: <ul style="list-style-type: none">• hjärtinfarkt• instabil eller livshotande rytmrubbning i hjärtat• paroxysmal takykardi• dekompenenserad hjärtsvikt	Dessa patienter uteslöts från de kliniska studierna med tiotropium + olodaterol. Därför finns ingen data för denna patientgrupp.

Patienter med leversvikt

Tiotropium + olodaterol har inte undersökts i kliniska studier hos patienter med leversvikt. Patienter med leversvikt undersöktes i olodaterolmonoterapi-programmet och dosjustering ansågs inte vara nödvändigt. Patienter med leversvikt undersöktes inte i tiotropiummonoterapiprogrammet. Därför är informationen om dessa patienter begränsad.

Patienter med svår njursvikt

Tiotropium + olodaterol har inte undersökts hos patienter med njursvikt, men patienter med lindrig till medelsvår njursvikt uteslöts inte från de kliniska studierna. Patienter med njursvikt undersöktes i båda monoterapiprogrammen och dosjustering ansågs inte vara nödvändig för dessa patienter. Därför är informationen om dessa patienter begränsad.

Del VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av en bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för tiotropium + olodaterol finns på EPAR-sidan för produkten.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Del VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Utvecklingsplanen för kombinationen tiotropium + olodaterol omfattar för tillfället inga studier efter godkännande för försäljning.

Del VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Ej relevant, eftersom detta är den första riskhanteringsplanen för tiotropium + olodaterol.