

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Striverdi Respimat 2,5 mikrograma raztopina za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Prejeti odmerek je 2,5 mikrograma olodaterola (v obliki olodaterolijevega klorida) ob vsaki sprožitvi. Prejeti odmerek je odmerek, ki ga bolnik prejme po prehodu zdravila skozi ustnik.

Pomožna snov z znanim učinkom: Vsebnost benzalkonijevega klorida znaša 0,0011 mg ob vsaki sprožitvi.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za inhaliranje
prozorna, brezbarvna raztopina za inhaliranje

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Striverdi Respimat je indiciran za vzdrževalno bronhodilatacijsko zdravljenje bolnikov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo je namenjeno samo za inhaliranje. Vložek lahko vstavimo samo v inhalator Respimat in ga lahko samo z njim tudi uporabljamo.
Z dvema sprožitvama (vpihoma) z inhalatorjem Respimat vnesemo en odmerek zdravila.

Odrasli

Priporočeni odmerek za odrasle je 5 mikrogramov olodaterola z dvema sprožitvama (vpihoma) z inhalatorjem Respimat enkrat na dan, ob istem času.

Priporočenega odmerka ni dovoljeno prekoračiti.

Starejši

Starejši bolniki smejo jemati priporočene odmerke zdravila Striverdi Respimat.

Jetrna okvara

Bolniki z blago in zmerno jetrno okvaro smejo jemati priporočene odmerke zdravila Striverdi Respimat.

O uporabi zdravila Striverdi Respimat pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni podatkov.

Ledvična okvara

Bolniki z ledvično okvaro smejo jemati priporočene odmerke zdravila Striverdi Respimat. Z uporabo zdravila Striverdi Respimat pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je malo izkušenj.

Pediatrična populacija

Zdravilo Striverdi Respimat ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji (mlajši od 18 let).

Način uporabe

To zdravilo je namenjeno le za inhalacijo. Vložek je lahko vstavljen in uporabljen le z inhalatorjem Respimat za večkratno uporabo. Respimat je pripomoček za inhaliranje, ki ustvarja meglico za inhaliranje. Namenjen je za uporabo pri enem bolniku in za vnos večkratnih odmerkov z enim vložkom. Inhalator Respimat za večkratno uporabo dopušča menjavo vložkov in ga je možno uporabiti za do 6 vložkov.

Bolnik mora pred začetkom uporabe zdravila Striverdi Respimat prebrati navodila za uporabo inhalatorja Respimat za večkratno uporabo.

Da bi zagotovili pravilno jemanje zdravila, mora zdravnik ali kateri drug zdravstveni delavec bolniku pokazati, kako naj uporablja inhalator.

Navodilo za ravnanje in uporabo inhalatorja Respimat za večkratno uporabo

Bolnik bo moral inhalator uporabljati samo ENKRAT NA DAN. Ob vsaki uporabi naj naredi DVE SPROŽITVI (VPIHA).



- Če zdravilo Striverdi Respimat ni bilo uporabljeno več kot 7 dni, sprostitvev eno sprožitvev (vpih) proti tlom.
- Če zdravilo Striverdi Respimat ni bilo uporabljeno več kot 21 dni, ponovite postopke v korakih od 4 do 6 v poglavju "Priprava za uporabo", dokler se ne pojavi viden oblaček. Nato še trikrat ponovite postopke v korakih od 4 do 6.

Kako skrbeti za inhalator Respimat za večkratno uporabo




Ustnik in kovinski del v ustniku očistite samo z vlažno krpico ali robčkom najmanj enkrat na teden. Manjša obarvanost ustnika ne vpliva na delovanje inhalatorja Respimat za večkratno uporabo. Če je potrebno, z vlažno krpico obrišite zunanost inhalatorja Respimat za večkratno uporabo.

Kdaj zamenjati inhalator

Ko bolnik uporabi en inhalator s 6 vložki, naj si priskrbi novo pakiranje zdravila Striverdi Respimat, ki vsebuje inhalator.



Priprava za uporabo

<p>1. Snemite prozorno dno</p> <ul style="list-style-type: none">• Pokrovček naj bo zaprt.• Pritisnite na varnostni zatič in z drugo roko izvlecite prozorno dno.	
<p>2. Vstavite vložek</p> <ul style="list-style-type: none">• Vložek vstavite v inhalator.• Postavite inhalator na trdno podlago in ga močno potisnite navzdol, dokler se ne zaskoči.	
<p>3. Vložek zabeležite in prozorno dno namestite nazaj</p> <ul style="list-style-type: none">• Označite krožec na nalepki inhalatorja, da boste beležili število vložkov.• Prozorno dno namestite nazaj, dokler se ne zaskoči.	

4. Zavrtite dno

- Pokrovček naj bo zaprt.
- Zavrtite prozorno dno v smeri puščic na nalepki, dokler se ne zaskoči (za polovico obrata).



5. Odprite

- Pokrovček odprite do konca.



6. Pritisnite

- Inhalator usmerite proti tlom.
- Pritisnite na gumb za sprostitvev odmerka.
- Zaprite pokrovček.
- Ponavljajte postopke v korakih od 4 do 6, dokler ne bo izpuhtel viden oblaček.
- **Ko se pojavi viden oblaček**, še trikrat ponovite postopke v korakih od 4 do 6. Inhalator je sedaj pripravljen za uporabo, in sicer za 60 sprožitvev (vpihov) (30 odmerkov).



Vsakodnevna uporaba

ZAVRTITE

- Pokrovček naj bo zaprt.
- **ZAVRTITE** prozorno dno v smeri puščic na nalepki, dokler se ne zaskoči (za polovico obrata).



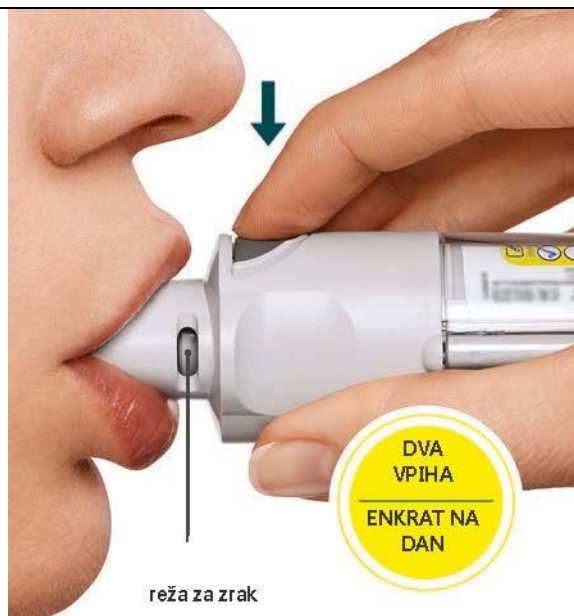
ODPRITE

- **ODPRITE** pokrovček do konca.



PRITISNITE

- Počasi in globoko izdihnite.
- Stisnite ustnice okrog ustnika in pazite, da ne bi prekrili rež za zrak. Inhalator usmerite proti žrelu.
- Med počasnim in globokim vdihom skozi usta **PRITISNITE** na gumb za sprostitvev odmerka in nadaljujte s počasnim vdihom, kolikor lahko in je še prijetno.
- Zadržite dih 10 sekund ali dokler ga lahko brez težav zadržite.
- Ponovite postopke Zavrtite, Odprite, Pritisnite, da boste skupaj vdihnili 2 vpiha.
- Zaprite pokrovček do naslednje uporabe inhalatorja.



Kdaj je potrebno zamenjati vložek Striverdi Respimat

Prikazovalnik odmerkov pokaže, koliko sprožitvev (vpihov) je še v vložku.



Na voljo je še 60 sprožitvev (vpihov).



Na voljo je še manj kot 10 sprožitvev (vpihov). Priskrbite nov vložek.



Vložek je izprazen. Obrnite prozorno dno, da ga sprostite. Inhalator je zdaj zaklenjen. Odstranite vložek iz inhalatorja. Vstavite nov vložek tako, da se zaskoči (glejte 2. korak). Nov vložek bo gledal ven bolj kot prvi vložek (nadaljujte s 3. korakom). Ne pozabite namestiti prozornega dna nazaj, da sprostite inhalator.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Striverdi Respimat je kontraindicirano za bolnike, ki so preobčutljivi na olodaterol ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Astma

Uporaba inhalatorja Striverdi Respimat ni dovoljena za bolnike z astmo. Dolgoročna učinkovitost in varnost olodaterola pri astmi nista raziskani.

Akutni bronhospazem

Striverdi Respimat je bronhodilatator za vzdrževalno zdravljenje z enim odmerkom na dan in ga ne smemo uporabljati za zdravljenje akutnih epizod bronhospazma, kot olajševalno zdravilo.

Preobčutljivost

Po uporabi zdravila Striverdi Respimat se lahko, kot pri vseh zdravilih, pojavijo takojšnje preobčutljivostne reakcije.

Paradokсни bronhospazem

Tako kot druga inhalacijska zdravila lahko tudi Striverdi Respimat povzroči paradokсни bronhospazem, ki je lahko življenjsko nevaren. Če se pojavi paradokсни bronhospazem, je treba zdravilo Striverdi Respimat nemudoma ukiniti in ga zamenjati z alternativnim zdravilom.

Sistemske učinki

Dolgodelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta₂ je treba previdno dajati bolnikom s srčno-žilnimi boleznimi, zlasti z ishemično boleznijo srca, hudo srčno dekompenzacijo, srčnimi aritmijami, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, hipertenzijo in anevrizmo, pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami ali tirotoksikozo, pri bolnikih z znanim ali domnevnim podaljšanjem intervala QT (npr. QT > 0,44 s) in pri bolnikih z neobičajnim odzivom na simpatikomimetične amine.

V klinična preskušanja niso vključili bolnikov s srčnim infarktom v preteklem letu, bolnikov z nestabilno ali življenjsko nevarno srčno aritmijo, bolnikov, ki so se v preteklem letu zdravili v bolnišnici zaradi srčnega popuščanja ali so imeli diagnozo paroksizmalne tahikardije (> 100 utripov na minuto). Zato so izkušnje z zdravljenjem tovrstnih bolnikov omejene. Pri teh skupinah bolnikov je treba inhalator Striverdi Respimat uporabljati previdno.

Učinki na srce in ožilje

Tako kot drugi agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko tudi olodaterol pri nekaterih bolnikih klinično pomembno učinkuje na srce in ožilje, kar se kaže s simptomi, kot so: pospešen pulz, povečan krvni tlak in drugi. Če se takšni učinki pojavijo, je treba včasih zdravljenje prekiniti. V poročilih poleg tega navajajo, da povzročajo beta-adrenergični agonisti spremembe na elektrokardiogramu (EKG), na primer sploščenost vala T in depresijo segmenta ST, vendar njihov klinični pomen ni znan.

Hipokaliemija

Adrenergični agonisti receptorjev beta₂ lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo pomembno hipokaliemijo, katere posledica so lahko neželeni učinki na srce in ožilje. Znižanje ravni kalija v serumu je običajno prehodno in njegovo nadomeščanje ni potrebno. Pri bolnikih s hudo KOPB se lahko hipokaliemija poveča zaradi hipoksije in sočasnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5), zaradi česar se lahko poveča dovzetnost za srčne aritmije.

Hiperglikemija

Inhalacija velikih odmerkov agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko poveča raven glukoze v plazmi.

Anestezija

Zaradi povečanja občutljivosti za neželene srčne učinke beta-agonističnih bronhodilatatorjev je potrebna previdnost pri načrtovanih operacijah s halogeniranimi ogljikovodikovimi anestetiki.

Pomožne snovi

Benzalkonijev klorid lahko povzroči sopenje ali težave z dihanjem (bronhospazem). Pri bolnikih z astmo je tveganje za tovrstne neželene učinke povečano.

Uporaba zdravila Striverdi Respimat ni dovoljena hkrati z zdravili, ki vsebujejo dolgodelujoče agoniste receptorjev beta₂.

Bolnikom, ki so redno jemali inhalacijske kratkoddelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta₂ (npr. štirikrat na dan), je treba svetovati, naj jih uporabljajo samo za lajšanje akutnih respiratornih simptomov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Adrenergične učinkovine

Sočasna uporaba drugih adrenergičnih učinkovin (samih ali kot sestavin v kombiniranih zdravilih) lahko poveča neželene učinke zdravila Striverdi Respimat.

Derivati ksantina, steroidi ali diuretiki

Sočasno zdravljenje z derivati ksantina, steroidi ali diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, lahko poveča hipokalemični učinek adrenergičnih agonistov (glejte poglavje 4.4).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko oslabijo ali delujejo antagonistično na učinek zdravila Striverdi Respimat. Zato je zdravilo Striverdi Respimat mogoče uporabljati hkrati z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (tudi v obliki kapljic za oko) samo, če je njihova uporaba nujna. V takšnem primeru je treba presoditi o uporabi kardioselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, ki pa jih je treba dajati previdno.

Zaviralci MAO in triciklični antidepresivi, zdravila, ki podaljšajo QTc

Zaviralci monoamin-oksidge ali triciklični antidepresivi ali druga zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc, lahko okrepijo delovanje zdravila Striverdi Respimat na srčnožilni sistem.

Farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili

V študijah interakcij z drugimi zdravili pri sočasnem dajanju flukonazola, kot modela za zaviralca CYP2C9, niso ugotovili pomembnejših učinkov na sistemsko izpostavljenost olodaterolu.

Sočasno dajanje ketokonazola, kot močnega zaviralca P-gp in CYP, je povečalo sistemsko izpostavljenost olodaterolu za približno 70 %. Odmerka ni treba prilagoditi.

Sočasno dajanje olodaterola in tiotropija ni pomembneje vplivalo na sistemsko izpostavljenost prvemu ali drugemu zdravilu.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da olodaterol pri koncentracijah v plazmi, do katerih prihaja v klinični praksi, ne zavira encimov CYP ali prenašalcev zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Striverdi Respimat pri nosečnicah ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri klinično pomembnih izpostavljenostih (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Striverdi Resimat.

Tako kot drugi agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko tudi olodaterol zavre porod zaradi sproščajočega učinka na gladke mišice maternice.

Dojenje

Ni kliničnih podatkov o doječih ženskah, ki so bile izpostavljene olodaterolu. Ni znano, ali se olodaterol ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje olodaterola in/ali njegovih presnovkov v mleko.

Učinkov na dojene novorojence/otroke ni pričakovati, ker je sistemsko izpostavljenost doječih mater olodaterolu ali presnovkom pri odmerku po 5 mikrogramov na dan zanemarljiva.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem ali prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Striverdi Respimat, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in zdravljenja za mater.

Plodnost

Za zdravilo Striverdi Respimat ni na voljo kliničnih podatkov o vplivu na plodnost. Predklinične študije o olodaterolu niso pokazale škodljivega učinka na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Bolnikom je treba povedati, da so v kliničnih preskušanjih poročali o omotici. Svetovati jim je treba, naj bodo med vožnjo avtomobila in upravljanjem s stroji previdni. Če so omotični, naj se izogibajo dejavnostim, ki so lahko nevarne, na primer vožnji in upravljanju s stroji.

4.8 Neželene učinki

a) Povzetek varnostnega profila

Pri uporabi priporočenega odmerka so bili najpogostnejši neželeni učinki: nazofaringitis, omotica, hipertenzija, izpuščaji in artralgijska. Običajno so bili blagi ali zmerni.

b) Tabelarni seznam neželenih učinkov

Navedeni podatki temeljijo na grobih stopnjah pogostnosti neželenih učinkov (dogodkov pripisanih olodaterolu) v skupinah bolnikov, ki so jemali odmerek po 5 mikrogramov olodaterola (1.035 bolnikov), pridobljenih v 6 s placebom nadzorovanih kliničnih raziskavah s paralelnimi skupinami bolnikov s KOPB, v katerih so trajala obdobja zdravljenja od 4 tedne do 48 tednov.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem / priporočeni izraz v MedDRA	Pogostnost
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	
nazofaringitis	občasni
<u>Bolezni živčevja</u>	
omotica	občasni
<u>Žilne bolezni</u>	
hipertenzija	redki
<u>Bolezni kože in podkožja</u>	
izpuščaj	občasni
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	
artralgija	redki

c) Opis izbranih neželenih učinkov

Pojav izpuščaja je lahko pri zdravilu Striverdi Respimat preobčutljivostna reakcija; tako kot pri vseh zdravilih, ki se absorbirajo topično, se lahko razvijejo tudi druge preobčutljivostne reakcije.

č) Profil neželenih učinkov agonistov receptorjev beta₂

Striverdi Respimat je zdravilo iz terapevtske skupine dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂. Zato je treba upoštevati možnost pojava neželenih učinkov, ki jih povezujejo s skupino agonistov adrenergičnih receptorjev beta, kot so na primer tahikardija, aritmija, palpitacije, miokardna ishemija, angina pectoris, hipertenzija ali hipotenzija, tremor, glavobol, nervoza, nespečnost, omotica, suha usta, navzea, mišični krči, utrujenost, splošno slabo počutje, hipokaliemija, hiperglikemija in presnovna acidoza.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Prevelik odmerek olodaterola ima lahko premočne učinke, ki so značilni za agoniste adrenergičnih receptorjev beta₂, kot so miokardna ishemija, hipertenzija ali hipotenzija, tahikardija, aritmije, palpitacije, omotica, nervoza, nespečnost, anksioznost, glavobol, tremor, suha usta, mišični krči, navzea, utrujenost, splošno slabo počutje, hipokaliemija, hiperglikemija in presnovna acidoza.

Zdravljenje zaradi prevelikega odmerjanja

Zdravljenje z zdravilom Striverdi Respimat je treba prekiniti. Indicirano je podporno in simptomatično zdravljenje. V resnih primerih je treba bolnika sprejeti v bolnišnico. Presodite lahko o uporabi kardioselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, ki pa mora biti skrajno previdna, ker lahko povzroči uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta bronhospazem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni; inhalacijski adrenergiki; bronhoselektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂, oznaka ATC: R03AC19

Mehanizem delovanja

Olodaterol ima veliko afiniteto in veliko selektivnost za adrenergični receptor beta₂.

Študije *in vitro* kažejo, da ima olodaterol 241-krat močnejši agonistični učinek na adrenergične receptorje beta₂ kot na adrenergične receptorje beta₁ in 2.299-krat močnejši agonistični učinek nanje kot na adrenergične receptorje beta₃.

Farmakološki učinki spojine so posledica njene vezave na adrenergične receptorje beta₂ in njihove aktivacije pri topični uporabi spojine z inhalacijo.

Posledica aktivacije teh receptorjev v dihalnih poteh je stimulacija znotrajcelične adenil-ciklaze, encima, ki katalizira sintezo cikličnega adenzin-3',5'-monofosfata (cAMP). Povečana raven cAMP povzroči bronhodilatacijo, tako da sprosti celice gladkih mišic dihalnih poti.

Na podlagi predkliničnih podatkov je olodaterol dolgo delujoči, selektivni agonist adrenergičnih receptorjev beta₂ (LABA) s hitrim začetkom delovanja in učinkom, ki traja najmanj 24 ur.

Adrenergične receptorje beta delimo na tri podskupine, kot so: adrenergični receptorji beta₁, ki so pretežno prisotni na gladki mišici srca; adrenergični receptorji beta₂, ki so pretežno prisotni na gladkih mišicah dihalnih poti; in adrenergični receptorji beta₃, ki so pretežno prisotni na adipoznem tkivu. Agonisti beta₂ povzročajo bronhodilatacijo. Čeprav so adrenergični receptorji beta₂ prevladujoči adrenergični receptorji v gladkih mišicah dihalnih poti, so prisotni tudi na površini različnih drugih celic, vključno s celicami pljučnega epitelijskega, endotelijjskimi celicami in celicami srca. Funkcija

receptorjev beta₂ v srcu, ni povsem znana, vendar imajo lahko zaradi svoje prisotnosti na tem mestu določene učinke na srce tudi visoko selektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂.

Učinki na elektrofiziološke lastnosti srca

Učinek olodaterola na interval QT/QTc na EKG so proučevali pri 24 zdravih prostovoljcih in prostovoljkah, ki so sodelovali v dvojno slepi, s placebom in z učinkovino (moksifloksacin) nadzorovani študiji z naključno izbranimi preizkušanci. V primerjavi s placebom se je po enkratnih odmerkih olodaterola po 10, 20, 30 in 50 mikrogramov v obdobju 20 minut do 2 ur po jemanju srednja sprememba izhodiščnega intervala QT povečala glede na odmerek, za 1,6 ms (10 mikrogramov olodaterola) do 6,5 ms (50 mikrogramov olodaterola). Zgornja mejna vrednost dvostranskega 90-odstotnega intervala zaupanja je bila manj kot 10 ms pri individualno popravljenih intervalih QT (QTcI) pri vseh velikostih odmerka.

Učinek 5 in 10 mikrogramov zdravila Striverdi Respimat na srčno frekvenco in ritem so ocenjevali z neprekinjenim 24-urnim snemanjem EKG (na Holterjevem monitorju) pri podskupini 772 bolnikov v 48-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih 3. faze. Raziskave niso pokazale z velikostjo odmerka ali časom povezanega dogajanja ali vzorcev srednjih sprememb srčne frekvence ali prezgodnjih utripov. Premiki med izhodiščnimi vrednostmi prezgodnjih utripov in njihovimi vrednostmi ob koncu zdravljenja niso kazali na pomembnejše razlike med odmerkoma olodaterola po 5 mikrogramov ali 10 mikrogramov in placebom.

Klinična učinkovitost in varnost

Program kliničnega razvoja zdravila Striverdi Respimat III. faze je zajemal štiri pare ponovljenih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanj z naključno izbiro preizkušancev pri 3.533 bolnikih s KOPB (1.281 jih je jemalo odmerek po 5 mikrogramov in 1.284 odmerek po 10 mikrogramov):

- (i) dve ponovljeni 48-tedenski, s placebom in učinkovino nadzorovani preskušanja s paralelnima skupinama z naključno izbiro preizkušancev, s formoterolom po 12 mikrogramov dvakrat na dan kot primerjalno učinkovino [preskušanja 1 in 2];
- (ii) dve ponovljeni 48-tedenski, s placebom nadzorovani preskušanja s paralelnima skupinama [preskušanja 3 in 4];
- (iii) dve ponovljeni, 6-tedenski, s placebom in učinkovino nadzorovani navzkrižni preskušanja, s formoterolom po 12 mikrogramov dvakrat na dan kot primerjalno učinkovino [preskušanja 5 in 6];
- (iv) dve ponovljeni, 6-tedenski, s placebom in učinkovino nadzorovani navzkrižni preskušanja s tiotropijem v vdihovalniku HandiHaler po 18 mikrogramov enkrat na dan kot primerjalno učinkovino [preskušanja 7 in 8].

V vseh študijah so merili pljučno funkcijo (forsirani izdihani volumen v prvi sekundi, FEV₁); v 48-tedenskih študijah so ocenjevali največji (AUC₀₋₃) in najmanjši odziv pljučne funkcije, v 6-tedenskih študijah pa pljučno funkcijo v 24-urnem obdobje med odmerkoma. V dveh ponovljenih, s placebom in učinkovino nadzorovanih 48-tedenskih preskušanjih so uporabili tudi indeks TDI (*Transition Dyspnea Index*) za merjenje dispneje in vprašalnik o dihanju bolnišnice St. Georg (SGRQ) za merjenje z zdravjem povezane kakovosti življenja.

Bolniki, ki jih je zajel program III. faze, so bili stari 40 let ali več in so imeli klinično diagnozo KOPB, kadilsko anamnezo najmanj 10 zavoječkov-let in zmerno do zelo hudo pljučno okvaro (FEV₁ po bronhodilatatorju manj kot 80 % pričakovane vrednosti, (stopnja II-IV po GOLD); razmerje med FEV₁ in FVC po bronhodilatatorju pa manj kot 70 %).

Značilnosti bolnikov

Med 3.104 bolniki, ki so sodelovali v globalnih, 48-tedenskih preskušanjih [preskušanja 1 in 2, preskušanja 3 in 4], so bili večinoma moški (77 %), belci (66 %) ali aziati (32 %) srednja starost je bila

64 let. Srednja vrednost FEV₁ po bronhodilatatorju je bila 1,38 l (GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). Srednja odzivnost na agonista β_2 je bila 15 % izhodiščne (0,160 l). Z izjemo drugih dolgodelujočih agonistov β_2 , so bolniki smeli sočasno uporabljati vsa zdravila za zdravljenje pljučnih bolezni (npr. tiotropij [24 %], ipratropij [25 %], inhalacijske steroide [45 %], ksantine [16 %]); za razslojitev bolnikov ob sprejemu v raziskave pa so uporabili dajanje tiotropija. V vseh štirih preskušanih sta bila primarna opazovana dogodka za oceno učinka na pljučno delovanje: sprememba izhodiščne vrednosti FEV₁ AUC₀₋₃ in sprememba FEV₁ pri najmanjšem učinku (pred odmerkom) glede na izhodiščno vrednost (po 24 tednih v preskušanih 1 in 2; po 12 tednih v preskušanih 3 in 4).

Šesttedenska preskušanja [preskušani 5 in 6, preskušani 7 in 8] so izvajali v Evropi in Severni Ameriki. V preskušanih 5 in 6 je bila večina od 199 vključenih bolnikov moških (53 %) in belcev (93 %), srednje starosti 63 let. Srednja vrednost FEV₁ po bronhodilatatorju je bila 1,43 l (GOLD II [54 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [7 %]). Srednji odziv na agonista β_2 je bil 17 % izhodiščne vrednosti (0,187 l). Z izjemo drugih dolgodelujočih agonistov β_2 , so bolniki smeli sočasno jemati vsa zdravila za zdravljenje pljučnih bolezni (npr. tiotropij [24 %], ipratropij [16 %], inhalacijske steroide [31 %], ksantine [0,5 %]). V preskušanih 7 in 8 je bila večina od 230 vključenih bolnikov moških (69 %) in belcev (99,6 %), povprečne starosti 62 let. Srednja vrednost FEV₁ po bronhodilatatorju je bila 1,55 l (GOLD II [57 %], GOLD III [35 %], GOLD IV [7 %]). Srednji odziv na agonista β_2 je bil 18 % izhodiščne vrednosti (0,203 l). Z izjemo drugih dolgodelujočih agonistov β_2 in antiholinergikov so bolniki smeli sočasno uporabljati vsa zdravila za zdravljenje pljučnih bolezni (npr. inhalacijske steroide [49 %], ksantine [7 %]).

Pljučna funkcija

V 48-tedenskih preskušanih je zdravilo Striverdi Respimat, v odmerku po 5 mikrogramov enkrat na dan zjutraj, pljučno funkcijo pomembno izboljšalo ($p < 0,0001$) že 5 minut po prvem odmerku (srednje povečanje FEV₁ za 0,130 l v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pred zdravljenjem, ki je bila 1,18 l). Pomembno izboljšanje pljučne funkcije se je obdržalo 24 ur (srednje povečanje FEV₁ AUC₀₋₃ 0,162 l v primerjavi s placebom, $p < 0,0001$; srednje povečanje 24-urne najmanjše vrednosti FEV₁ 0,071 l v primerjavi s placebom, $p < 0,0001$); izboljšanje pljučne funkcije je bilo opazno pri bolnikih, ki so jemali tiotropij, in bolnikih, ki ga niso. Velikost bronhodilatacijskega učinka olodaterola (odziv FEV₁ AUC₀₋₃) je bila odvisna od stopnje reverzibilnosti izhodiščnega zmanjšanja pretoka zraka (kar so določili z dajanjem kratkodelujočega beta-agonističnega bronhodilatatorja). Pri bolnikih z večjo izhodiščno stopnjo reverzibilnosti je bila bronhodilatacija po olodaterolu večinoma večja kot pri tistih z manjšo izhodiščno stopnjo reverzibilnosti. Po olodaterolu in primerjalni učinkovini je bil bronhodilatacijski učinek (merjen v l) manjši pri bolnikih s hujšo KOPB. Bronhodilatacijski učinki zdravila Striverdi Respimat se v vseh 48 tednih zdravljenja niso spremenili. Zdravilo Striverdi Respimat je v primerjavi s placebom izboljšalo tudi jutranjo in večerno vrednost PEFr (največja hitrost pretoka zraka med izdihom), kar so pokazale dnevne meritve, ki so jih izvajali bolniki.

V 6-tedenskih preskušanih je bil odziv FEV₁ na zdravilo Striverdi Respimat pomembno večji kot pri placebo ($p < 0,0001$) vseh 24 ur med odmerkoma (srednje povečanje FEV₁ AUC₀₋₃ 0,175 l [preskušani 5 in 6] in 0,211 l [preskušani 7 in 8] v primerjavi s placebom, $p < 0,0001$; srednje povečanje FEV₁ AUC₀₋₂₄ 0,137 l [preskušani 5 in 6] in 0,168 l [preskušani 7 in 8] v primerjavi s placebom, $p < 0,0001$; srednje povečanje 24-urne najmanjše vrednosti FEV₁ 0,102 l [preskušani 5 in 6] in 0,134 l [preskušani 7 in 8] v primerjavi s placebom, $p < 0,0001$). Izboljšanje pljučne funkcije je bilo primerljivo z izboljšanjem pri formoterolu, dvakrat na dan, (srednje povečanje FEV₁ AUC₀₋₃ 0,205 l [preskušani 5 in 6] v primerjavi s placebom; srednje povečanje 24-urne najmanjše vrednosti FEV₁ 0,108 l v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$)) in tiotropiju s HandiHalerjem, enkrat na dan (srednje povečanje FEV₁ AUC₀₋₃ 0,211 l [preskušani 7 in 8] v primerjavi s placebom; srednje povečanje 24-urne najmanjše vrednosti FEV₁ 0,129 l v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$)).

Dispneja, z zdravjem povezana kakovost življenja, uporaba olajševalcev, globalna ocena bolnikov

V ponovljenih, s placebom in učinkovino nadzorovanih, 48-tedenskih preskušanih [preskušani 1 in 2] so uporabili tudi indeks TDI (*Transition Dyspnea Index*) in vprašalnik o dihanju bolnišnice St. George (SGRQ).

Zaradi nepričakovanega izboljšanja v eni od študij po 24 tednih v skupini, ki je uporabljala placebo, (preglednica 1) ni bilo pomembne razlike v oceni, pridobljeni z indeksom TDI (*TDI focal score*) med zdravilom Striverdi Respimat, formoterolom in placebom. Poznejša analiza, v kateri so upoštevali prekinitve zdravljenja, pa je pokazala pomembno razliko med zdravilom Striverdi Respimat in placebom.

Preglednica 1 Ocena po indeksu TDI (*TDI focal score*) po 24 tednih zdravljenja

		Srednja vrednost pri zdravljenju	Razlika v primerjavi s placebom srednja vrednost (vrednost p)
Primarna analiza	placebo	1,5 (0,2)	
	olodaterol 5 µg 1-krat na dan	1,9 (0,2)	0,3 (p = 0,1704)
	formoterol 12 µg 2-krat na dan	1,8 (0,2)	0,2 (p = 0,3718)
Analiza post-hoc	placebo	1,5 (0,2)	
	olodaterol 5 µg 1-krat na dan	2,0 (0,2)	0,5 (p = 0,0270)
	formoterol 12 µg 2-krat na dan	1,8 (0,2)	0,4 (p = 0,1166)

Med zdravljenjem z zdravilom Striverdi Respimat se je v primerjavi s placebom po 24 tednih pomembno izboljšala skupna ocena na vprašalniku SGRQ (preglednica 2); do izboljšanja je prišlo pri vseh treh domenah SGRQ (simptomih, dejavnosti, vplivu). Skupna ocena na vprašalniku SGRQ se je v primerjavi s placebom izboljšala pri več bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Striverdi Respimat, kot pri onih, ki so uporabljali MCID (4 enote) (50,2 % v primerjavi s 36,4 %, p < 0,0001).

Preglednica 2. Skupne ocene na SGRQ po 24 tednih zdravljenja

		Srednja vrednost pri zdravljenju (sprememba glede na izhodiščno vrednost)	Razlika v primerjavi s placebom srednja vrednost (vrednost p)
Skupna ocena	izhodiščna vrednost	44,4	
	placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol po 5 µg 1-krat na dan	38,8 (-5,6)	-2,8 (p = 0,0034)
	Formoterol po 12 µg 2-krat na dan	40,4 (-4,0)	-1,2 (p = 0,2009)

Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Striverdi Respimat, so podnevi in ponoči jemali manj olajševalnega zdravila salbutamola kot bolniki, ki so uporabljali placebo.

V vseh 48-tedenskih preskušanjih so bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Striverdi Respimat, v primerjavi s placebom zaznavali večje izboljšanje dihanja, kar je potrdila tudi ocena na lestvici PGR (*Patient's Global Rating*).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Striverdi Respimat za vse podskupine pediatrične populacije pri kronični obstruktivski pljučni bolezni (KOPB) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

a. Splošni uvod

Podatki o farmakokinetiki olodaterola so bili pridobljeni pri zdravih preizkušancih, bolnikih s KOPB in astmo po peroralni inhalaciji terapevtskih odmerkov ali večjih od njih.

Farmakokinetika olodaterola je bila po enkratnih inhalacijskih odmerkih po 5 do 70 mikrogramov in večkratnih inhalacijskih odmerkih po 2 do 20 mikrogramov enkrat na dan, linearna, ob povečanju sistemske izpostavljenosti, sorazmernem z velikostjo odmerka.

Pri ponovljenih inhalacijah, enkrat na dan, je bilo dinamično ravnovesje koncentracije olodaterola v plazmi doseženo po 8 dneh, v primerjavi z enkratnim odmerkom pa se je obseg izpostavljenosti povečal do 1,8-krat.

b. Splošne značilnosti učinkovine po dajanju zdravila

Absorpcija

Na splošno doseže olodaterol največjo koncentracijo v plazmi 10 do 20 minut po inhalaciji zdravila. Pri zdravih prostovoljcih je bila absolutna biološka uporabnost olodaterola po inhalaciji približno 30 %, po dajanju v obliki peroralne raztopine pa je bila manjša od 1 %. Torej je sistemska uporabnost olodaterola po inhalaciji pretežno odvisna od absorpcije v pljuča.

Porazdelitev

Olodaterol se po inhalaciji in intravenskem dajanju porazdeli po modelu več razdelkov. Volumen porazdelitve je velik (1.110 l), kar kaže na obsežno porazdelitev v tkivo. *In vitro* vezava olodaterola [¹⁴C] na beljakovine v človeški plazmi je neodvisna od koncentracije in znaša približno 60 %. Olodaterol je substrat za prenašalce P-gp, OAT1, OAT3 in OCT1. Olodaterol ni substrat naslednjih prenašalcev: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 in OCT3.

Biotransformacija

Olodaterol se obsežno presnavlja z neposredno glukuronidacijo in O-demetilacijo na metoksi- skupini, ki jima sledi konjugacija. Od šestih odkritih presnovkov se samo nekonjugirani produkt demetilacije veže na receptorje beta₂. Toda tega presnovka po kroničnem inhaliranju priporočenih terapevtskih odmerkov ali odmerkov, ki so do 4-krat večjih od njih v plazmi ni mogoče zaznati. Zato velja olodaterol za edino spojino, ki je pomembna za farmakološko delovanje.

Pri O-demetilaciji olodaterola sodelujeta izoencima citokroma P450 CYP2C9 in CYP2C8, ob zanemarljivem prispevku CYP3A4, za izoforme uridin-difosfat-glikozil-transferaze UGT2B7, UGT1A1, 1A7 in 1A9 pa se je izkazalo, da sodelujejo pri nastanku olodaterolovih glukuronidov.

Izločanje

Pri zdravih prostovoljcih je skupni očistek olodaterola 872 ml/min, ledvični očistek pa 173 ml/min.

Po intravenskem dajanju olodaterola označenega s [¹⁴C] se je 38 % radioaktivnega odmerka izločilo v seč, 53 % pa v blato. Po intravenskem dajanju je bilo v seču 19 % nespremenjenega olodaterola. Po peroralnem dajanju so v seču izmerili samo 9 % radioaktivnosti (0,7 % nespremenjenega olodaterola),

pretežni del pa so izmerili v blatu (84 %). Več kot 90 % odmerka se je po intravenskem dajanju izločilo v 6 dneh, po peroralnem pa v 5 dneh. Po inhalaciji se je pri zdravih prostovoljcih med dvema odmerkoma in v stanju dinamičnega ravnovesja v nespremenjeni obliki v seč izločilo 5 do 7 % odmerka.

Po inhalaciji se koncentracija olodaterola v plazmi znižuje v več fazah, končna razpolovna doba pa je približno 45 ur.

c. Značilnosti pri bolnikih

Opravili so farmakokinetično metaanalizo, v kateri so uporabili podatke iz dveh nadzorovanih kliničnih preskušanj, ki sta zajeli 405 bolnikov s KOPB, in 296 bolnikov z astmo, ki so se zdravili z zdravilom Striverdi Respimat.

Analiza je razkrila, da bolnikom s KOPB odmerka zdravila Striverdi Respimata ni treba prilagajati zaradi vpliva starosti, spola in telesne mase na sistemsko izpostavljenost po inhalaciji zdravila.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro niso ugotovili klinično pomembnega povečanja sistemske izpostavljenosti.

Jetrna okvara

Med preizkušanci z blago ali zmerno jetrno okvaro in zdravimi kontrolnimi osebami ni bilo razlik pri izločanju olodaterola niti njegovi vezavi na beljakovine. Pri osebah s hudo jetrno okvaro niso izvajali študij.

Rasa

Primerjava farmakokinetičnih podatkov iz študij je pokazala trend večje sistemske izpostavljenosti pri Japoncih in drugih azijskih kot pri belcih.

V kliničnih študijah, v katerih so sodelovali belci in aziati, ki so do eno leto prejeli do dvakratne priporočene terapevtske odmerke zdravila Striverdi Respimat, se varnost zdravljenja ni zmanjšala.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V nekliničnih študijah so učinke ugotavljali samo pri izpostavljenosti, ki je bila toliko večja od največje izpostavljenosti pri človeku, da je imela le majhen pomen za klinično rabo.

Študije o genotoksičnosti in kancerogenosti niso odkrile posebnega tveganja za ljudi. Povečala se je pojavnost mezovarijskega leiomioma pri podganah ter leiomioma na maternici in leiomiosarkoma pri miših. Ta učinek velja za skupen učinek te skupine zdravil pri glodavcih in se pojavi po dolgotrajni izpostavljenosti velikim odmerkom agonistov β_2 . Agonistov β_2 do zdaj niso povezovali z rakom pri ljudeh.

Pri podganah se niso pojavili teratogeni učinki po inhalaciji odmerkov do 1.054 mikrogramov olodaterola/kg na dan (približno 1.600-kratnem največjem humanem priporočenem dnevnem inhalacijskem odmerku (MRHDID) za odrasle (5 mikrogramov), izračunanem v mg/m^2). Pri brejih novozelandskih belih kunčjih samicah pa je inhalacija odmerka po 2.489 mikrogramov olodaterola/kg na dan (večkratna izpostavljenost v primerjavi z MRHDID > 3500 na AUC_{0-24}) povzročila zastrupitev zarodka, ki je bila posledica stimulacije adrenergičnih receptorjev beta; učinki so bili neenakomerna osifikacija, kratke ali ukrivljene kosti, delno odprto oko, razcepljeno nebo, srčno žilne nenormalnosti. Po inhalaciji odmerka po 974 mikrogramov olodaterola/kg na dan ni bilo pomembnejših učinkov (približno 1.580-kratni največji humani priporočeni dnevni inhalacijski odmerek (MRHDID) za odrasle, izračunan v mg/m^2).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
dinatrijev edetat
prečiščena voda
citronska kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti vložka po prvem odprtju: 3 mesece.

Rok uporabnosti inhalatorja po prvi uporabi: 1 leto.

Priporočena uporaba: 6 vložkov na inhalator.

Opomba: Delovanje inhalatorja RESPIMAT za večkratno uporabo je bilo dokazano v preskusih za 540 sprožitve (vpihov) (kar ustreza 9 vložkom).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrsta in material stičnega vsebnika:

Raztopina je polnjena v polietilenski/polipropilenski vložek s polipropilensko zaporko in integrirano silikonsko tesnilno objemko. Vložek je zaprt v aluminijastem valju.

En vložek vsebuje 4 ml raztopine za inhalacijo.

Velikosti pakiranja in priloženi pripomočki:

Enojno pakiranje: 1 inhalator Respimat za večkratno uporabo in 1 vložek, ki omogoča 60 sprožitve (vpihov) (30 odmerkov).

Trojno pakiranje: 1 inhalator Respimat za večkratno uporabo in 3 vložki, ki omogočajo vsak 60 sprožitve (vpihov) (30 odmerkov).

Enojno pakiranje za ponovno polnjenje: 1 vložek, ki omogoča 60 sprožitve (vpihov) (30 odmerkov).

Trojno pakiranje za ponovno polnjenje: 3 vložki, ki omogočajo 60 sprožitve (vpihov) (30 odmerkov).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/14/01464/001, 003, 005-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 21. 3. 2014
Datum zadnjega podaljšanja : 7. 5. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 2. 2023