

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Striverdi Respimat 2,5 mikrogramov, inhalačný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Podaná dávka je 2,5 mikrogramov olodaterolu (ako hydrochloridu) na 1 inhaláciu.

Podaná dávka je dávka, ktorá je dostupná pre pacienta po uvoľnení z náustka.

Pomocná látka so známym účinkom: tento liek obsahuje 0,0011 mg benzalkónium-chloridu v každej inhalácii.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok

Číry bezfarebný inhalačný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Striverdi Respimat je indikovaný ako bronchodilatans na udržiavaciu liečbu u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liek je určený len na inhalačné použitie. Náplň môže byť vložená a použitá len s inhalátorom Respimat.

Dve inhalácie (vstreky) z inhalátora Respimat predstavujú jednu liečebnú dávku.

Dospelí

Odporúčaná dávka je 5 mikrogramov olodaterolu podaná v dvoch inhaláciách (vstrekoch) z inhalátora Respimat jedenkrát denne vždy v rovnakom čase.

Odporúčaná dávka sa nemá prekročiť.

Starší ľudia

Starší pacienti môžu používať Striverdi Respimat v odporúčanej dávke.

Porucha funkcie pečene

Pacienti s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene môžu používať Striverdi Respimat v odporúčanej dávke.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné údaje o používaní Striverdi Respimat.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek môžu používať Striverdi Respimat v odporúčanej dávke. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú dostupné obmedzené skúsenosti s používaním Striverdi Respimat.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii (do 18 rokov) neexistuje žiadne náležité použitie Striverdi Respimat.

Spôsob podávania

Tento liek je určený len na inhalačné použitie. Náplň sa dá vložiť a používať len s opakovane použiteľným inhalátorom Respimat. Respimat je inhalačná pomôcka, ktorá vytvára inhalačnú hmlovinu. Je určená pre jedného pacienta a jedna náplň poskytuje viacero dávok.

Opakovane použiteľný inhalátor Respimat umožňuje výmenu náplne a môže sa použiť až so 6 náplňami.

Pacienti si majú prečítať pokyny ako používať opakovane použiteľný inhalátor Respimat predtým, ako začnú používať Striverdi Respimat.

Na zabezpečenie správneho podávania lieku má lekár alebo iný zdravotnícky pracovník poučiť pacienta, ako používať inhalátor.

Pokyny na manipuláciu s opakovane použiteľným inhalátorom Respimat a jeho používanie

Pacient bude potrebovať použiť tento inhalátor len RAZ DENNE. Pri každom použití sa použijú DVE INHALÁCIE (VSTREKY).



- Ak sa Striverdi Respimat nepoužíval dlhšie ako 7 dní, uvoľnite smerom na zem jednu inhaláciu (vstrek).
- Ak sa Striverdi Respimat nepoužíval dlhšie ako 21 dní, zopakujte kroky 4 až 6, ako sú uvedené v časti „Príprava na použitie“, kým nevidíte obláčik. Potom zopakujte kroky 4 až 6 ešte trikrát.

Ako sa starať o opakovane použiteľný inhalátor Respimat

Aspoň raz do týždňa vyčistíte náustok vrátane kovovej časti vnútri náustku len vlhkou handričkou alebo utierkou.

Žiadne malé zmeny sfarbenia náustku nemajú vplyv na funkčnosť opakovane použiteľného inhalátora Respimat.



Ak je to potrebné, očistite vonkajší povrch opakovane použiteľného inhalátora Respimat vlhkou utierkou.





Kedy treba vymeniť inhalátor

Keď pacient používal inhalátor so 6 náplňami, zaobstarajte nové balenie Striverdi Respimat obsahujúce inhalátor.




Príprava na použitie

<p>1. Odstráňte priesvitný kryt</p> <ul style="list-style-type: none">• Ponechajte ochranný kryt.• Stlačte bezpečnostnú západku a zároveň druhou rukou vytiahnite priesvitný kryt.	
<p>2. Zasuňte náplň</p> <ul style="list-style-type: none">• Vložte náplň do inhalátora.• Položte inhalátor na pevný povrch a pevne ho zatláčajte nadol, až kým nezapadne na miesto.	

<p>3. Skontrolujte náplň a nasuňte naspäť priesvitný kryt</p> <ul style="list-style-type: none">• Na štítku inhalátora začiarknite začiarkávacie políčko, aby ste mohli sledovať počet náplní.• Dávajte priesvitný kryt späť na miesto, až kým nebudete počuť kliknutie.	
<p>4. Otočte</p> <ul style="list-style-type: none">• Ponechajte ochranný kryt zatvorený.• Otáčajte priesvitným krytom v smere šípok na obale, až kým nezapadne (polovičné otočenie).	
<p>5. Otvorte</p> <ul style="list-style-type: none">• Otvárajte ochranný kryt, až kým nepovolí a nie je úplne otvorený.	
<p>6. Stlačte</p> <ul style="list-style-type: none">• Nasmerujte inhalátor smerom na zem.• Stlačte tlačidlo na uvoľnenie dávky.• Zatvorte ochranný kryt.• Zopakujte kroky 4 – 6, až kým sa neobjaví obláčik.• Keď sa objaví obláčik, zopakujte kroky 4 – 6 ešte trikrát. <p>Teraz je inhalátor pripravený na použitie a poskytne 60 inhalácií (vstrekov) (30 dávok).</p>	

Každodenné používanie

<p>OTOČTE</p> <ul style="list-style-type: none">• Ponechajte ochranný kryt zatvorený.• OTÁČAJTE priesvitný kryt v smere šípok na obale, až kým nezapadne (polovičné otočenie).	
<p>OTVORTE</p> <ul style="list-style-type: none">• OTVÁRAJTE ochranný kryt, až kým nepovolí a nie je úplne otvorený.	
<p>STLAČTE</p> <ul style="list-style-type: none">• Pomaly a úplne vydýchnite.• Zovrite pery okolo náustku bez toho, aby ste zakryli vzduchové otvory. Nasmerujte inhalátor na zadnú stranu hrdla.• Zatiaľ čo sa pomaly hlboko nadýchnete ústami, STLAČTE tlačidlo uvoľňujúce dávku a pokračujte pomaly v nádychu, kým vydržíte.• Zadržte dych na 10 sekúnd alebo tak dlho ako vydržíte.• Pri obidvoch inhaláciách (vstrekoch) zopakujte: Otočte, Otvorte, Stlačte.• Zatvorte ochranný kryt, kým sa inhalátor znova nepoužije.	

Kedy treba vymeniť náplň Striverdi Respimat

Indikátor dávok ukazuje, koľko inhalácií (vstrekov) ostáva v náplni.



Ostáva 60 inhalácií (vstrekov).



Ostáva menej ako 10 inhalácií (vstrekov). Obstarajte novú náplň.



Náplň je spotrebovaná. Otočte priesvitným krytom a uvoľnite ho. Inhalátor je teraz v zablokovanej polohe. Náplň vytiahnite z inhalátora. Vložte novú náplň tak, aby ste počuli kliknutie (pozrite krok 2). Nová náplň bude vyčnievať viac, ako úplne prvá náplň (pokračujte krokom 3). Nezapudnite nasadiť späť priesvitný kryt, aby ste inhalátor odistili.

4.3 Kontraindikácie

Striverdi Respimat je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na olodaterol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Astma

Striverdi Respimat sa nemá používať pri astme. Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť olodaterolu pri astme sa neskúmala.

Akútny bronchospazmus

Striverdi Respimat, ako jedenkrát denne dávkované udržiavacie bronchodilatans, sa nemá používať na liečbu akútnych záchvatov bronchospazmu, t. j. ako záchranná liečba.

Precitlivosť

Tak ako pri všetkých liekoch, aj po podaní Striverdi Respimat sa môžu vyskytnúť okamžité reakcie z precitlivosti.

Paradoxný bronchospazmus

Tak ako iná inhalačná liečba, aj Striverdi Respimat môže spôsobiť paradoxný bronchospazmus, ktorý môže byť život ohrozujúci. Ak sa vyskytne paradoxný bronchospazmus, Striverdi Respimat sa má okamžite vysadiť a nahradiť alternatívnou liečbou.

Systemové účinky

Dlhodobo pôsobiace beta₂-adrenergne agonisty sa majú podávať s opatrnosťou pacientom s kardiovaskulárnymi ochoreniami, najmä s ischemickou chorobou srdca, ťažkou kardiálnou dekompenzáciou, srdcovými arytmiami, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, hypertenziou a aneuryzmou, pacientom s konvulzívnymi poruchami alebo tyreotoxikózou, pacientom so známym predĺžením intervalu QT (t. j. QT > 0,44 s) alebo pri podozrení naň a pacientom, ktorí na sympatomimetické amíny neprimerane reagujú.

Z klinických štúdií boli vyradení pacienti s infarktom myokardu počas predchádzajúceho roka, nestabilnou alebo život ohrozujúcou srdcovou arytmiou, hospitalizovaní z dôvodu srdcového zlyhania počas predchádzajúceho roka alebo s diagnózou paroxyzmálnej tachykardie (> 100 tepov za minútu) v anamnéze. Preto sú skúsenosti s týmito skupinami pacientov obmedzené. V týchto skupinách pacientov sa má Striverdi Respimat používať opatrne.

Účinky na kardiovaskulárny systém

Tak ako iné beta₂-adrenergne agonisty, aj olodaterol môže mať u niektorých pacientov klinicky významný účinok na kardiovaskulárny systém, čo sa môže prejaviť ako zvýšená tepová frekvencia, zvýšený krvný tlak a/alebo iné symptómy. V prípade výskytu takýchto účinkov môže byť potrebné ukončiť liečbu. Ďalej sa hlásili zmeny na elektrokardiograme (EKG) vyvolané beta-adrenergnými agonistami, ako je sploštenie vlny T a depresia segmentu ST, hoci klinický význam týchto pozorovaní nie je známy.

Hypokaliémia

U niektorých pacientov môžu beta₂-adrenergne agonisty spôsobiť významnú hypokaliémiu, ktorá môže eventuálne vyvolať nežiaduce účinky na kardiovaskulárny systém. Zníženie hladiny draslíka v sére je zvyčajne prechodné, nevyžaduje si suplementáciu. U pacientov s ťažkou CHOCHP môže hypoxia a súčasná liečba ďalšími liekmi zosilniť hypokaliémiu (pozri časť 4.5), čo môže zvýšiť náchylnosť na srdcové arytmie.

Hyperglykémia

Inhalácia vysokých dávok beta₂-adrenergných agonistov môže viesť k zvýšeniu hladiny glukózy v plazme.

Anestézia

Opatrnosť je potrebná v prípade plánovaných operácií s anestetikami na báze halogénových uhlíkovodíkov z dôvodu zvýšenej náchylnosti na nežiaduce účinky beta-agonisticky pôsobiacich bronchodilatancií na srdce.

Pomocné látky

Benzalkónium-chlorid môže spôsobiť sipot a problémy s dýchaním. U pacientov s astmou je zvýšené riziko výskytu týchto nežiaducich účinkov.

Striverdi Respimat sa nemá používať v kombinácii s inými liekmi, ktoré obsahujú dlhodobopôsobiacie beta₂-adrenergne agonisty.

Pacienti, ktorí užívajú inhalačné krátkodobopôsobiacie beta₂-adrenergne agonisty na pravidelnej báze (napr. štyrikrát denne), majú byť poučení o tom, ako ich používať len na symptomatickú úľavu akútnych respiračných symptómov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Adrenergne látky

Súbežné podávanie iných adrenergných látok (samotných alebo ako súčasť kombinovanej liečby) môže zosilniť nežiaduce účinky Striverdi Respimat.

Deriváty xantínu, steroidy alebo diuretiká

Súbežná liečba derivátmi xantínu, steroidmi alebo diuretikami nešetriacimi draslík môže zosilniť akýkoľvek hypokaliemizujúci účinok adrenergných agonistov (pozri časť 4.4).

Betablokátory

Beta-adrenergne blokátory môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok Striverdi Respimat. Preto sa má Striverdi Respimat podávať spolu s beta-adrenergnými blokátormi (vrátane očných kvapiek), len vtedy, keď je na ich používanie závažný dôvod. Podľa potreby možno zväziť kardioselektívne betablokátory, musia sa však podávať s opatrnosťou.

Inhibítory MAO a tricyklické antidepresíva, liečivá predlžujúce QTc

Inhibítory monoaminoxidázy, tricyklické antidepresíva alebo iné liečivá, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc, môžu zosilniť účinok Striverdi Respimat na kardiovaskulárny systém.

Farmakokinetické interakcie liečivo – liečivo

V štúdiách interakcií liečivo – liečivo so súbežným podaním flukonazolu, ktorý sa použil ako modelový inhibítor CYP2C9, sa nepozoroval žiaden významný účinok na systémovú expozíciu olodaterolu.

Súbežné podanie ketokonazolu ako silného inhibítora P-gp a CYP zvýšilo systémovú expozíciu olodaterolu približne o 70 %. Nie je potrebná úprava dávky.

Súbežné podanie olodaterolu a tiotropia nemalo žiaden významný účinok na systémovú expozíciu ani na jedno z oboch liečiv.

In vitro výskumy potvrdili, že olodaterol neinhibuje enzýmy CYP ani transportéry liečiv pri plazmatických koncentráciách dosiahnutých v klinickej praxi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Striverdi Respimat u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity pri klinicky významných expozíciách (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Striverdi Respimat počas gravidity.

Tak ako iné beta₂-adrenergické agonisty, aj olodaterol môže inhibovať pôrodné kontrakcie v dôsledku relaxačného účinku na hladké svalstvo maternice.

Dojčenie

Nie sú dostupné klinické údaje od dojčiacich žien vystavených účinku olodaterolu.

Nie je známe, či sa olodaterol/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie olodaterolu a/alebo jeho metabolitov do mlieka.

Keďže je pri dávke pre ľudí 5 µg denne systémová expozícia olodaterolu/metabolitom u dojčiacich žien zanedbateľná, významné účinky na novorodenca/dojča sa neočakávajú.

Rozhodnutie o tom, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Striverdi Respimat, sa musí vykonať po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Klinické údaje o fertilitate nie sú pre Striverdi Respimat dostupné. Predklinické štúdie vykonané s olodaterolom nepreukázali nežiaduci vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Napriek tomu je potrebné pacientov upozorniť, že sa v klinických štúdiách hlásil závrat. Preto sa má pri vedení vozidiel a obsluhu strojov odporučiť opatrnosť. Ak sa u pacientov vyskytne závrat, majú sa vyvarovať potenciálne nebezpečným činnostiam, ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšími nežiaducimi reakciami pri odporúčanej dávke sú nazofaryngitída, závrat, hypertenzia, vyrážka a artralgia. Boli zvyčajne miernej až strednej intenzity.

b. Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Frekvencie priradené nežiaducim účinkom uvedeným nižšie sa zakladajú na odhadovaných pomeroch incidencie nežiaducich reakcií na liek (t. j. udalostí pripisovaných olodaterolu) pozorovaných v skupine s olodaterolom v dávke 5 mikrogramov (1 035 pacientov), získaných zo 6 placebom

kontrolovaných klinických štúdií s paralelnými skupinami s pacientmi s CHOCHP s trvaním liečby v rozsahu 4 a 48 týždňov.

Frekvencia je uvedená s použitím tejto konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov/MedDRA preferované termíny	Frekvencia
<u>Infekcie a nákazy</u>	
Nazofaryngitída	menej časté
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závrat	menej časté
<u>Poruchy ciev</u>	
Hypertenzia	zriedkavé
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>	
Vyrážka	menej časté
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>	
Artralgia	zriedkavé

c. Popis vybraných nežiaducich reakcií

Výskyt vyrážky možno po použití lieku Striverdi Respimat považovať za reakciu z precitlivenosti; tak ako pri všetkých lokálne absorbovaných liekoch, môžu sa vyvinúť ďalšie reakcie z precitlivenosti.

d. Profil beta₂-agonistických nežiaducich reakcií

Striverdi Respimat je člen terapeutickej triedy dlhodobo pôsobiacich beta₂-adrenergných agonistov. Preto sa má zohľadniť výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s triedou beta-adrenergných agonistov, ako je tachykardia, arytmia, palpitácia, ischemia myokardu, srdcová angína (angina pectoris), hypertenzia alebo hypotenzia, tras, bolesť hlavy, nervozita, insomnia, závrat, sucho v ústach, nauzea, svalové spazmy, únava, celkový pocit choroby, hypokaliémia, hyperglykémia a metabolická acidóza.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predávkovanie olodaterolom bude pravdepodobne viesť k nadmerným účinkom typickým pre beta₂-adrenergné agonisty, ako napr. ischemia myokardu, hypertenzia alebo hypotenzia, tachykardia,

arytmia, palpitácia, závrat, nervozita, insomnia, úzkosť, bolesť hlavy, tras, sucho v ústach, svalové spazmy, nauzea, únava, celkový pocit choroby, hypokaliémia, hyperglykémia a metabolická acidóza.

Liečba predávkovania

Liečba liekom Striverdi Respimat sa má ukončiť. Indikovaná je podporná a symptomatická liečba. V závažných prípadoch majú byť pacienti hospitalizovaní. Možno zvážiť použitie kardioselektívnych betablokátorov, no len s mimoriadnou opatnosťou, pretože použitie beta-adrenergického blokátora môže vyvolať bronchospazmus.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Sympatomimetiká, inhalačné; Selektívne agonisty adrenergických receptorov beta-2, ATC kód: R03AC19

Mechanizmus účinku

Olodaterol má vysokú afinitu a vysokú selektivitu k ľudskému beta₂-adrenoreceptoru.

In vitro štúdie preukázali, že olodaterol má 241-násobne vyššiu agonistickú aktivitu na beta₂-adrenoreceptoch v porovnaní s beta₁-adrenoreceptormi a 2 299-násobne vyššiu agonistickú aktivitu v porovnaní s beta₃-adrenoreceptormi.

Zlúčenina vykazuje svoje farmakologické účinky prostredníctvom naviazania na beta₂-adrenoreceptory a ich aktiváciou po lokálnom podaní vo forme inhalácie.

Aktivácia týchto receptorov v dýchacích cestách vedie k stimulácii intracelulárnej adenylátcyklázy, enzýmu, ktorý sprostredkúva syntézu cyklického-3',5'-adenozínmonofosfátu (cAMP). Zvýšené hladiny cAMP indukujú bronchodilatáciu relaxáciou hladkých svalových buniek dýchacích ciest.

Olodaterol má predklinický profil dlhodobého pôsobiaceho selektívneho agonistu beta₂-adrenoreceptorov (LABA) s rýchlym nástupom účinku a jeho trvaním minimálne 24 hodín.

Beta-adrenoreceptory sú rozdelené na tri podtypy: beta₁-adrenoreceptory prevažne expresované v hladkých svaloch srdca, beta₂-adrenoreceptory prevažne expresované v hladkých svaloch dýchacích ciest a beta₃-adrenoreceptory prevažne expresované v tukovom tkanive. Beta₂-agonisty spôsobujú bronchodilatáciu. Napriek tomu, že beta₂-adrenoreceptor je prevažne adrenergický receptor v hladkých svaloch dýchacích ciest, je prítomný aj na povrchu rôznych ďalších buniek vrátane epitelu pľúc a endotelových buniek a v srdci. Presná funkcia beta₂-receptorov v srdci nie je známa, no ich prítomnosť zvyšuje pravdepodobnosť, že dokonca vysoko selektívne beta₂-adrenergické agonisty môžu mať účinky na srdce.

Účinky na elektrofyziológiu srdca

Účinok olodaterolu na interval QT/QTc na EKG sa skúmal u 24 zdravých mužov dobrovoľníkov a žien dobrovoľníčok v dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom a liečivom (moxifloxacin) kontrolovanej štúdií. Olodaterol pri jednorazových dávkach 10, 20, 30 a 50 mikrogramov preukázal, že v porovnaní s placebom sa stredné hodnoty od východiskového stavu v intervale QT po 20 minútach až 2 hodinách po podaní menili v závislosti od dávky od 1,6 (10 mikrogramov olodaterolu) do 6,5 ms (50 mikrogramov olodaterolu), pričom horný limit obojstranného 90 % intervalu spoľahlivosti, ktorý bol kratší než 10 ms pri všetkých hladinách dávok pre jednotlivé korigované intervaly QT (QTcI).

Účinok 5 mikrogramov a 10 mikrogramov Striverdi Respimat na tepovú frekvenciu a rytmus srdca sa hodnotil pomocou priebežného 24-hodinového zaznamenávania EKG (monitorovanie Holterom) v podskupine 772 pacientov v 48-týždňových, placebom kontrolovaných skúšaních fázy 3. Nepozorovala sa dávková ani časová súvislosť s tendenciami alebo so vzormi závažných priemerných zmien tepovej frekvencie alebo predčasných úderov. Posuny východiskových hodnôt na konci liečby

pri predčasných úderoch nenaznačili významné rozdiely medzi 5 mikrogramami olodaterolu, 10 mikrogramami olodaterolu a placebom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinický vývojový program fázy III pre Striverdi Respimat zahŕňal štyri páry opakovaných, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdií s 3 533 pacientmi s CHOCHP (1 281 užívalo dávku 5 mikrogramov, 1284 užívalo dávku 10 mikrogramov):

- (i) dve opakované, placebom a liečivom kontrolované 48-týždňové klinické štúdie s paralelnými skupinami s formoterolom 12 mikrogramov dvakrát denne ako aktívnym komparátorom [Klinické štúdie 1 a 2]
- (ii) dve opakované, placebom kontrolované 48-týždňové klinické štúdie s paralelnými skupinami [Klinické štúdie 3 a 4]
- (iii) dve opakované, placebom a liečivom kontrolované 6-týždňové skrížené klinické štúdie s formoterolom 12 mikrogramov dvakrát denne ako aktívnym komparátorom [Klinické štúdie 5 a 6]
- (iv) dve opakované, placebom a liečivom kontrolované 6-týždňové skrížené klinické štúdie s tiotropiom HandiHaler 18 mikrogramov jedenkrát denne ako aktívnym komparátorom [Klinické štúdie 7 a 8].

Súčasťou všetkých štúdií boli merania pľúcnych funkcií (úsilný výdychový objem za prvú sekundu, FEV₁); 48-týždňové štúdie hodnotili maximálne (AUC₀₋₃) a minimálne odpovede pľúcnych funkcií, zatiaľ čo 6-týždňové štúdie hodnotili profil pľúcnych funkcií počas nasledujúceho 24-hodinového dávkovacieho intervalu. Dve opakované, placebom a liečivom kontrolované, 48-týždňové klinické štúdie obsahovali aj index prechodného dyspnoe (Transition Dyspnea Index, TDI) na meranie dyspnoe a respiračný dotazník Nemocnice sv. Juraja (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) na meranie kvality života súvisiacej so zdravím.

Pacienti zaradení do programu fázy III boli vo veku 40 rokov alebo starší s klinickou diagnózou CHOCHP, mali fajčenie minimálne 10 škatuliek ročne v anamnéze a mali stredne ťažké až veľmi ťažké poškodenie pľúcnych funkcií (FEV₁ po podaní bronchodilatátora nižší než 80 % predpokladaného normálu (GOLD štádium II – IV); pomer FEV₁/FVC po podaní bronchodilatátora nižší než 70 %).

Charakteristiky pacientov

Väčšina z 3104 pacientov zaradených do globálnych 48-týždňových klinických štúdií [Klinické štúdie 1 a 2, Klinické štúdie 3 a 4] boli muži (77 %), belosi (66 %) alebo Aziati (32 %), s priemerným vekom 64 rokov. Priemerný FEV₁ po podaní bronchodilatátora bol 1,38 l (GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). Priemerná schopnosť reagovať na podanie β₂-agonistu bola 15 % východiskovej hodnoty (0,160 l). S výnimkou iných dlhodobopôsobiacich β₂-agonistov, boli ako súbežná liečba povolené všetky respiračné lieky (napr. tiotropium [24 %], ipratrópium [25 %], inhalačné kortikosteroidy [45 %], xantíny [16 %]); zaradení pacienti boli rozdelení podľa používania tiotropia. Vo všetkých štyroch klinických štúdiách bola zmena primárnych koncových ukazovateľov účinnosti na pľúcne funkcie FEV₁ AUC₀₋₃ z východiskového stavu pred liečbou a zmena minimálneho FEV₁ (pred dávkou) z východiskového stavu pred liečbou (po 24 týždňoch v Klinických štúdiách 1 a 2; po 12 týždňoch v Klinických štúdiách 3 a 4).

6-týždňové klinické štúdie [Klinické štúdie 5 a 6, Klinické štúdie 7 a 8] sa vykonali v Európe a Severnej Amerike. V klinických štúdiách 5 a 6 bola väčšina zo 199 zaradených pacientov muži (53 %) a belosi (93 %), s priemerným vekom 63 rokov. Priemerný FEV₁ po podaní bronchodilatátora bol 1,43 l (GOLD II [54 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [7 %]). Priemerná schopnosť reagovať na podanie β₂-agonistu bola 17 % východiskovej hodnoty (0,187 l). S výnimkou iných dlhodobopôsobiacich β₂-agonistov boli ako súbežná liečba povolené všetky respiračné lieky (napr. tiotropium [24 %], ipratrópium [16 %], inhalačné kortikosteroidy [31 %], xantíny [0,5 %]). V Klinických

štúdiách 7 a 8 bola väčšina z 230 zaradených pacientov muži (69 %) a belosi (99,6 %), s priemerným vekom 62 rokov. Priemerný FEV₁ po podaní bronchodilatátora bol 1,55 l (GOLD II [57 %], GOLD III [35 %], GOLD IV [7 %]). Priemerná schopnosť reagovať na podanie β₂-agonistu bola 18 % východiskovej hodnoty (0,203 l). S výnimkou iných dlhodobopôsobiacich β₂-agonistov a anticholinergík boli ako súběžná liečba povolené všetky respiračné lieky (napr. inhalačné kortikosteroidy [49 %], xantíny [7 %]).

Plúcne funkcie

V 48-týždňových klinických štúdiách poskytl 5 mikrogramov Striverdi Respimat podávaných jedenkrát denne ráno signifikantné zlepšenie ($p < 0,0001$) pľúcnych funkcií v priebehu 5 minút po prvej dávke (priemerne 0,130 l zvýšenie FEV₁ v porovnaní s východiskovou hodnotou pred liečbou 1,18 l). Signifikantné zlepšenie pľúcnych funkcií sa zachovalo počas 24 hodín (priemerne 0,162 l zvýšenie FEV₁ AUC₀₋₃ v porovnaní s placebom, $p < 0,0001$; priemerne 0,071 l zvýšenie minimálneho FEV₁ za 24 hodín v porovnaní s placebom, $p < 0,0001$); zlepšenia pľúcnych funkcií boli viditeľné u používateľov tiotropia aj u používateľov bez tiotropia. Veľkosť bronchodilatačného účinku olodaterolu (odpoveď FEV₁ AUC₀₋₃) závisela od stupňa reverzibility obmedzenia prúdenia vzduchu vo východiskovom stave (skúmala sa podaním krátkodobo pôsobiaciho bronchodilatačného beta-agonistu); pacienti s vyšším stupňom reverzibility vo východiskovom stave vykazovali vo všeobecnosti vyššiu bronchodilatačnú odpoveď po podaní olodaterolu než pacienti s nižším stupňom reverzibility vo východiskovom stave. Po olodaterole aj po aktívnom komparátore bol bronchodilatačný účinok (ak sa meral v l) nižší u pacientov so závažnejšou CHOCHP. Bronchodilatačné účinky Striverdi Respimat sa zachovali počas celého 48-týždňového obdobia liečby. Striverdi Respimat zlepšil tak rannú, ako aj večernú maximálnu výdechovú rýchlosť (PEFR, peak expiratory flow rate) meranú podľa denných záznamov pacienta v porovnaní s placebom.

V 6-týždňových klinických štúdiách preukázal Striverdi Respimat signifikantne vyššiu odpoveď FEV₁ v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$) počas celého 24-hodinového dávkovacieho intervalu (priemerne 0,175 l [Klinické štúdie 5 a 6] a 0,211 l [Klinické štúdie 7 a 8] zvýšenie FEV₁ AUC₀₋₃ v porovnaní s placebom, $p < 0,0001$; priemerne 0,137 l [Klinické štúdie 5 a 6] a 0,168 l [Klinické štúdie 7 a 8] zvýšenie FEV₁ AUC₀₋₂₄ v porovnaní s placebom, $p < 0,0001$), priemerne 0,102 l [Klinické štúdie 5 a 6] a 0,134 l [Klinické štúdie 7 a 8] zvýšenie minimálneho FEV₁ počas 24 hodín v porovnaní s placebom, $p < 0,0001$). Zlepšenia pľúcnych funkcií boli porovnateľné s podávaním formoterolu dvakrát denne [Klinické štúdie 5 a 6; priemerne 0,205 l zvýšenie FEV₁ AUC₀₋₃ v porovnaní s placebom; priemerne 0,108 l zvýšenie minimálneho FEV₁ počas 24 hodín v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$)] a tiotropia HandHaler jedenkrát denne [Klinické štúdie 7 a 8; priemerne 0,211 l zvýšenie FEV₁ AUC₀₋₃ v porovnaní s placebom; priemerne 0,129 l zvýšenie minimálneho FEV₁ počas 24 hodín v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$)].

Dyspnoe, kvalita života súvisiaca so zdravím, použitie záchranej liečby, celkové hodnotenie pacientom

Index prechodného dyspnoe (Transition Dyspnea Index, TDI) a respiračný dotazník Nemocnice sv. Juraja (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) boli tiež súčasťou opakovaných, placebom a liečivom kontrolovaných 48-týždňových klinických štúdií [Klinické štúdie 1 a 2].

Po 24 týždňoch nebol vo fokálnom skóre TDI signifikantný rozdiel medzi Striverdi Respimat, formoterolom a placebom z dôvodu neočakávaného zlepšenia v skupine s placebom v jednej štúdií (tabuľka 1); v post hoc analýze, ktorá zohľadnila ukončenie liečby pacientmi, bol rozdiel medzi Striverdi Respimat a placebom signifikantný.

Tabuľka-1 Fokálne skóre TDI po 24-týždňovej liečbe

		Priemerná liečba	Rozdiel v porovnaní s placebom
			Priemer (p-hodnota)
Primárna analýza	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg jedenkrát denne	1,9 (0,2)	0,3 (p = 0,1704)
	Formoterol 12 µg dvakrát denne	1,8 (0,2)	0,2 (p = 0,3718)
Post hoc analýza	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg jedenkrát denne	2,0 (0,2)	0,5 (p = 0,0270)
	Formoterol 12 µg dvakrát denne	1,8 (0,2)	0,4 (p = 0,1166)

Po 24 týždňoch Striverdi Respimat signifikantne zlepšil priemerné celkové skóre SGRQ v porovnaní s placebom (tabuľka 2); zlepšenia boli viditeľné vo všetkých 3 doménach SGRQ (symptómy, aktivity, dopad). Viac pacientov liečených Striverdi Respimat malo zlepšenie v celkovom skóre SGRQ vyššie než MCID (4 jednotky) v porovnaní s placebom (50,2 % v porovnaní s 36,4 %, p < 0,0001).

Tabuľka 2 Celkové skóre SGRQ po 24-týždňovej liečbe

		Priemerná liečba (zmena z východiskových o stavu)	Rozdiel v porovnaní s placebom
			Priemer (p-hodnota)
Celkové skóre	Východisková hodnota	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 µg jedenkrát denne	38,8 (-5,6)	-2,8 (p = 0,0034)
	Formoterol 12 µg dvakrát denne	40,4 (-4,0)	-1,2 (p = 0,2009)

Pacienti liečení Striverdi Respimat použili menej záchranného salbutamolu počas dňa a noci v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

V každej 48-týždňovej klinickej štúdií si pacienti liečení Striverdi Respimat všimli významnejšie zlepšenie vo forme dýchania v porovnaní s placebom, merané podľa škály Celkové hodnotenie pacientom (Patient's Global Rating, PGR).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Striverdi Respimat vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a. Všeobecný úvod

Informácie o farmakokinetike olodaterolu sa získali od zdravých jedincov a od pacientov s CHOCHP a s astmou po perorálnej inhalácii terapeutických dávok a vyšších dávok.

Olodaterol vykazoval lineárnu farmakokinetiku s dávkovo proporcionálnym zvyšovaním systémovej expozície po jednorazovej inhalácii dávok 5 až 70 mikrogramov a po opakovaných inhaláciách dávok 2 až 20 mikrogramov jedenkrát denne.

Po opakovaných inhaláciách jedenkrát denne sa po 8 dňoch dosiahli rovnovážne koncentrácie olodaterolu v plazme a rozsah expozície sa zvýšil o 1,8-násobok v porovnaní s jednorazovou dávkou.

b. Celkové charakteristiky liečiva po podávaní lieku

Absorpcia

Olodaterol dosiahne maximálne plazmatické koncentrácie vo všeobecnosti v priebehu 10 až 20 minút po inhalácii liečiva. U zdravých dobrovoľníkov bola absolútna biologická dostupnosť olodaterolu po inhalácii odhadnutá na približne 30 %, ak sa však podával vo forme perorálneho roztoku, absolútna biologická dostupnosť bola nižšia než 1 %. Preto je systémová dostupnosť olodaterolu po inhalácii determinovaná predovšetkým absorpciou v pľúcach.

Distribúcia

Po inhalácii aj po intravenóznom podaní vykazuje olodaterol multikompartmentovú dispozičnú kinetiku. Distribučný objem je vysoký (1110 l), čo poukazuje na rozsiahlu distribúciu do tkanív. *In vitro* väzbovosť [¹⁴C] olodaterolu na ľudské plazmatické proteíny nie je závislá do koncentrácie a je približne 60 %.

Olodaterol je substrátom transportérov P-gp, OAT1, OAT3 a OCT1. Olodaterol nie je substrátom týchto transportérov: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 a OCT3.

Biotransformácia

Olodaterol sa značne metabolizuje priamou glukuronidáciou a O-demetyláciou na metoxyskupine, po ktorých nasleduje konjugácia. Zo šiestich identifikovaných metabolitov sa iba nekonjugovaný produkt demetylácie viaže na beta₂-receptory. Tento metabolit však nie je v plazme detekovateľný po chronickej inhalácii odporúčanej terapeutickej dávky ani po dávkach 4-násobne vyšších. Olodaterol sa preto považuje za jedinú relevantnú zlúčeninu s farmakologickým účinkom.

Izoenzýmy cytochrómu P450 CYP2C9 a CYP2C8, so zanedbateľným vplyvom CYP3A4, sa podieľajú na O-demetyláci olodaterolu, zatiaľ čo sa potvrdilo, že izoformy uridín-difosfát-glykozylyl-transferázy UGT2B7, UGT1A1, 1A7 a 1A9 sa podieľajú na vzniku glukuronidov olodaterolu.

Eliminácia

Celkový klírens olodaterolu u zdravých dobrovoľníkov je 872 ml/min a renálny klírens je 173 ml/min.

Po intravenóznom podaní [¹⁴C]-značeného olodaterolu sa 38 % rádioaktívnej dávky objavilo v moči a 53 % sa objavilo v stolici. Množstvo nezmeneného olodaterolu zisteného v moči po intravenóznom podaní bolo 19 %. Po perorálnom podaní sa v moči zistilo iba 9 % rádioaktivity (0,7 % nezmeneného olodaterolu), zatiaľ čo v stolici bol zistený hlavný podiel (84 %). Viac než 90 % dávky sa vylúčilo v priebehu 6 a 5 dní po intravenóznom a perorálnom podaní, v danom poradí. Po inhalácii sa vylučovanie nezmeneného olodaterolu močom počas dávkovacieho intervalu u zdravých dobrovoľníkov v rovnovážnom stave vypočítalo na 5 – 7 % dávky.

Plazmatické koncentrácie olodaterolu po inhalácii klesajú multifázicky, s terminálnym polčasom približne 45 hodín.

c. Charakteristiky pacientov

Farmakokinetická metaanalýza sa vykonala s použitím údajov z 2 kontrolovaných klinických štúdií, ktoré zahŕňali 405 pacientov s CHOCHP a 296 pacientov s astmou, ktorí dostávali liečbu Striverdi Respimat.

Analýza potvrdila, že nie je potrebná úprava dávky na základe vplyvu veku, pohlavia a telesnej hmotnosti na systémovú expozíciu u pacientov s CHOCHP po inhalácii Striverdi Respimat.

Insuficiencia obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli klinicky významné zvýšenia systémovej expozície.

Insuficiencia pečene

Medzi jedincami s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a ich zdravými kontrolami neboli viditeľné rozdiely v eliminácii olodaterolu ani väzba na bielkoviny sa nelíšila. Nevykonala sa štúdia s jedincami s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Rasa

Porovnanie farmakokinetických údajov v štúdiách a skrížene medzi štúdiami odhalilo tendenciu vyššej systémovej expozície u Japoncov a iných Aziatov v porovnaní s belochmi.

V klinických štúdiách s belochmi a Aziatmi sa neidentifikovali žiadne bezpečnostné obavy pri dvojnásobku odporúčanej terapeutickej dávky Striverdi Respimat do jedného roka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne prekračujúce maximálnu expozíciu u ľudí, čo poukazuje na malý význam pri klinickom používaní.

Štúdie genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne špeciálne riziko pre ľudí.

Pozorovala sa zvýšená incidencia leiomyómu mezoovária pri potkanoch a leiomyómu maternice a leiomyosarkómu pri myšiach. Toto sa považuje za účinok triedy liekov, ktorý sa pozoroval pri hlodavcoch po dlhodobej expozícii vysokých dávok β_2 -agonistov. Dosiaľ sa β_2 -agonisty nespájali s nádormi u ľudí.

Pri potkanoch sa nevyskytli teratogénne účinky po inhalácii dávok do 1 054 mikrogramov/kg/deň (približne 1 600-násobok maximálnej odporúčanej dennej inhalačnej dávky pre ľudí (maximum recommended human daily inhalation dose, MRHDID) u dospelých (5 mikrogramov) na princípe mg/m². Pri gravidných NZW králikoch (NZW, novozélandský biely králik) vykazovala podaná inhalačná dávka olodaterolu 2 489 mikrogramov/kg/deň (viacnásobná expozícia v porovnaní s MRHDID > 3 500 AUC₀₋₂₄) toxicitu na plod následkom charakteristickej stimulácie beta-adrenoceptorov; patrí sem nepravidelná osifikácia, krátke/zakrivené kosti, čiastočne otvorené oko, rászšep podnebia, kardiovaskulárne abnormality.

Po inhalácii dávky 974 mikrogramov/kg/deň (približne 1 580-násobok MRHDID u dospelých na princípe mg/m²) sa nevyskytli významné účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzalkónium-chlorid
edetan disodný
voda, čistená
kyselina citrónová (bezvodá)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti náplne po prvom otvorení: 3 mesiace

Čas použiteľnosti inhalátora po prvom otvorení: 1 rok

Odporúčané použitie: 6 náplní na inhalátor

Poznámka: Fungovanie opakovane použiteľného inhalátora RESPIMAT bolo preukázané pri skúškach s 540 inhaláciami (zodpovedajúcimi 9 náplniam).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh a materiál obalu, ktorý je v kontakte s liekom:

Roztok je naplnený v polyetylénových/polypropylénových náplniach s polypropylénovým ochranným uzáverom s integrovaným silikónovým tesniacim krúžkom. Náplň je uložená v hliníkovom valci.

Každá náplň obsahuje 4 ml inhalačného roztoku.

Veľkosti balení a priložené pomôcky:

Jednotlivé balenie: 1 opakovane použiteľný inhalátor Respimat a 1 náplň, obsahujúca 60 inhalácií (vstrekov) (30 liečebných dávok)

Trojité balenie: 1 opakovane použiteľný inhalátor Respimat a 3 náplne, obsahujúce po 60 inhalácií (vstrekov) (po 30 liečebných dávok)

Jednotlivé balenie náplne: 1 náplň, obsahujúca 60 inhalácií (vstrekov) (30 liečebných dávok)

Trojité balenie náplne: 3 náplne, obsahujúce po 60 inhalácií (vstrekov) (po 30 liečebných dávok)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0394/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. októbra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. marca 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

September 2023