

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Striverdi Respimat 2,5 mikrogram per puff inhalationsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den levererade dosen är 2,5 mikrogram olodaterol (som hydroklorid) per puff.
Den levererade dosen är den dos som är tillgänglig för patienten efter passage 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. LÄKEMEDELIFORM

Inhalationsvätska, lösning
Klar, färglös inhalationsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Striverdi Respimat är avsedd för bronkdilaterande underhållsbehandling hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Läkemedlet är endast avsett att användas för inhalation. Läkemedelsbehållaren kan endast sättas fast och användas i Respimat inhalator.

Två puffar från Respimat inhalator motsvarar en dos av läkemedlet.

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 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 Striverdi Respimat i rekommenderad dos.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion kan använda Striverdi Respimat i rekommenderad dos.

Det saknas data för användning av Striverdi Respimat i patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion kan använda Striverdi Respimat i rekommenderad dos.

Erfarenheten av användning av Striverdi Respimat hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning är begränsad.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Detta läkemedel är enbart avsett för inhalation. Läkemedelsbehållaren kan endast sättas 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.

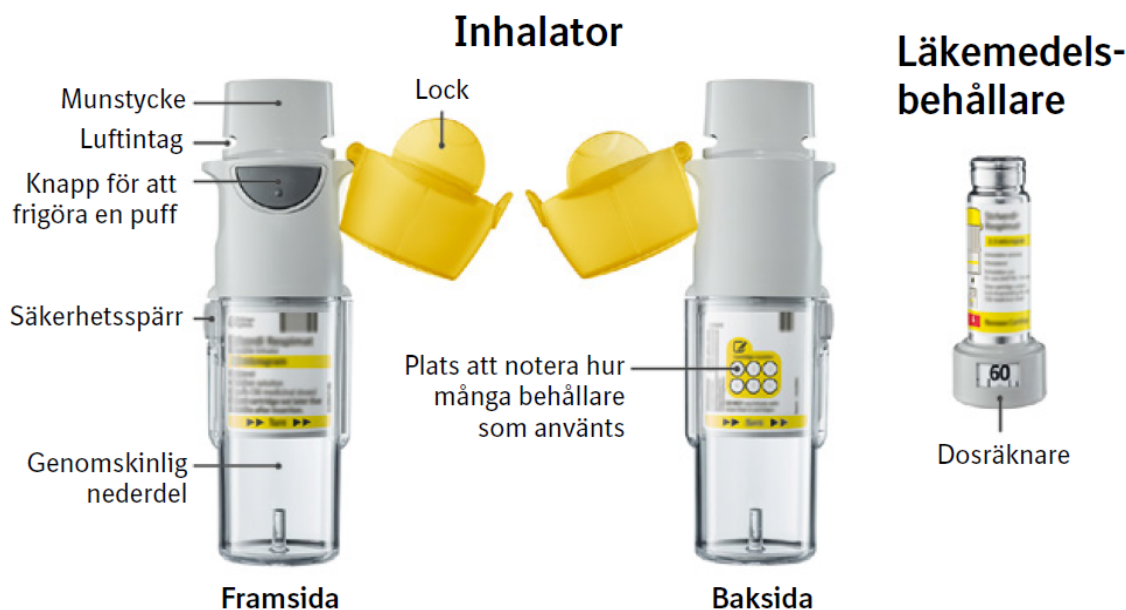
Läkemedelsbehållaren till Respimat inhalator för flergångsbruk kan bytas ut och inhalatorn kan användas med upp till 6 läkemedelsbehållare.

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

För att säkra en riktig tillförsel av läkemedlet, ska läkare eller annan sjukvårdspersonal visa patienten hur inhalatorn ska användas.

Instruktioner för hantering och användning av Respimat inhalator för flergångsbruk

Patienten kommer att behöva använda den här inhalatorn EN GÅNG VARJE DAG. Varje gång ska TVÅ PUFFAR tas.



- Om Striverdi Respimat inte har använts på mer än sju dagar ska inhalatorn riktas nedåt och bortåt och en puff frigörs.
- Om Striverdi Respimat inte har använts på mer än 21 dagar upprepas steg 4-6 under "Förbered för användning" tills en dimma syns. Upprepa sedan steg 4-6 ytterligare tre gånger.

Skötsel av Respimat inhalator för flergångsbruk

Munstycket och metalldelen inuti munstycket ska rengöras med en fuktig trasa eller pappersnäsduk minst en gång varje vecka.

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

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

När inhalatorn behöver bytas ut

När inhalatorn använts med 6 läkemedelsbehållare behövs en ny förpackning Striverdi Respimat som innehåller en inhalator. Använd inte Respimat inhalator för flergångsbruk under mer än ett år efter att den första behållaren sattes in.



Förbered för användning

1. Ta bort den genomskinliga nederdelen • Behåll locket på. • Tryck in säkerhetsspärren samtidigt som den genomskinliga nederdelen dras bort med andra handen.	
2. Sätt in läkemedelsbehållaren • Tryck in läkemedelsbehållaren i inhalatorn. • Placera inhalatorn på ett stadigt underlag och pressa bestämt nedåt tills den klickar på plats.	

3. Markera att en ny behållare satts in och sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen

- För att hålla reda på hur många behållare som inhalatorn använts till görs en markering på inhalatorns etikett att en ny läkemedelsbehållare påbörjas.
- Sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen tills den klickar.



4. Vrid

- Behåll locket på.
- Vrid den genomskinliga nederdelen i samma riktning som pilarna på etiketten visar tills det hörs ett klick (ett halvt varv).



5. Öppna

- Öppna locket helt.



6. Tryck

- Håll inhalatorn riktad nedåt.
- Tryck på knappen som frigör en puff.
- Stäng locket.
- Upprepa steg 4-6 tills en dimma blir synlig.
- **När en dimma blir synlig**, ska steg 4-6 upprepas ytterligare tre gånger.

Inhalatorn är nu klar för användning och kommer att leverera 60 puffar (30 doser).

Knapp
för att
frigöra
en puff



Daglig användning

VRID

- Behåll locket på.
- **VRID** den genomskinliga nederdelen som pilarna på etiketten visar, tills den klickar (ett halvt varv).



ÖPPNA

- **ÖPPNA** locket helt.



TRYCK

- Andas ut lugnt och fullständigt.
- Läpparna ska slutas runt munstycket utan att täcka för luftintagen. Rikta inhalatorn mot bakre delen av svalget.
- Under ett långsamt och djupt andetag genom munnen, **TRYCK** på knappen för att frigöra en puff och fortsätt att andas in långsamt så länge det känns bekvämt.
- Håll andan i 10 sekunder eller så länge det känns bekvämt.
- Upprepa **VRID, ÖPPNA, TRYCK** för att få totalt 2 puffar.
- Stäng locket tills inhalatorn ska användas igen.



När läkemedelsbehållaren till Striverdi Respimat ska bytas ut

Dosräknaren visar hur många puffar som finns kvar i läkemedelsbehållaren.



60 puffar kvar



Färre än 10 puffar kvar. Skaffa en ny läkemedelsbehållare.



Läkemedelsbehållaren 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

Striverdi Respimat är kontraindicerat till patienter som är överkänsliga mot olodaterol eller mot något hjälpämne (se 6.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Striverdi Respimat ska inte användas mot astma. Långsiktig effekt och säkerhet av olodaterol har inte undersökts vid astma.

Akut bronkospasm

Striverdi Respimat ska inte användas för behandling av akuta bronkospasmer, d.v.s. vid behovs-behandling, då den är en underhållsbehandlande bronkdilaterare avsedd för dagligt bruk.

Överkänslighet

Såsom med alla läkemedel kan omedelbar överkänslighet förekomma efter administrering av Striverdi Respimat.

Paradoxal bronkospasm

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

Systemiska effekter

Långverkande beta₂ agonister ska ges med försiktighet till patienter med kardiovaskulära sjukdomar, framförallt ischemisk hjärtsjukdom, svår hjärtsvikt, hjärtarytmier, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, hypertoni och aneurysm, hos patienter med kramper eller tyreotoxikos, hos patienter med känt eller misstänkt förlängt QT intervall (t.ex. QT>0,44s) och hos patienter som är ovanligt känsliga för sympatomimetiska aminer.

Patienter med följande i anamnesen exkluderades från de kliniska studierna: hjärtinfarkt under senaste året, instabil eller livshotande hjärtarytmi, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt under senaste året eller diagnosen paroxysmal takykardi (> 100 slag per minut). Därför är erfarenheten från dessa patientgrupper begränsad. Striverdi Respimat bör användas med försiktighet i dessa patientgrupper.

Kardiovaskulära effekter

Liksom andra beta₂ agonister kan olodaterol orsaka en kliniskt signifikant kardiovaskulär effekt hos vissa patienter uppmätt genom ökning av puls, blodtryck och/eller andra symtom. Om sådana effekter uppstår kan behandlingen behöva avbrytas. Dessutom har beta adrenerga agonister rapporterats ge elektrokardiogram (EKG) förändringar, såsom flackare T-våg och minskat ST-segment, även om den kliniska signifikansen av dessa observationer är okänd.

Hypokalemi

Beta₂-agonister kan ge signifikant hypokalemi hos vissa patienter, vilket kan ge kardiovaskulära biverkningar. Sänkningen av serumkaliumnivåerna är vanligtvis övergående och ersättningsmedel behövs inte. Hos patienter med svår KOL kan hypokalemi förstärkas av hypoxi och annan samtidig behandling (se avsnitt 4.5), vilket kan öka mottagligheten för hjärtarytmier.

Hyperglykemi

Inhalation av höga doser av beta₂ agonister kan medföra en ökning av glukos i plasma.

Anestesi

Försiktighet bör iaktas vid händelse av planerad operation med halogenerade kolväte anestetika på grund av en ökad mottaglighet för hjärtbiverkningar av bronkvidgande beta adrenerga agonister.

Hjälpämnen

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

Striverdi Respimat ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller långverkande beta₂-agonister.

Patienter som regelbundet har inhaledat kortverkande β_2 agonister (t.ex. 4 gånger dagligen) ska instrueras att endast använda dessa för symtomlindring av akuta luftvägssymtom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Adrenerga medel

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

Xantinderivat, steroider eller diuretika

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

Betablockerare

Betablockerare kan försvaga eller motverka effekten av Striverdi Respimat. Striverdi Respimat ska därför endast ges tillsammans med betablockerare (inklusive ögondroppar) om det finns tvingande skäl för dess användning. I detta sammanhang kan kardioselektiva betablockerare övervägas, men även de ska ges med försiktighet.

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

Monoaminoxidashämmare, tricykliska antidepressiva eller andra läkemedel som är kända för att ge en förlängning av QTc intervallet, kan förstärka påverkan av Striverdi Respimat på det kardiovaskulära systemet.

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

Ingen relevant effekt på systemisk exponering av olodaterol har påvisats vid läkemedelsinteraktionsstudier med samtidig administrering av flukonazol, som användes som modellsubstans för hämning av CYP 2C9.

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

Samtidig administrering med olodaterol och tiotropium hade ingen relevant effekt på den systemiska exponeringen av något av de båda läkemedlen.

In vitro-undersökningar har visat att olodaterol inte hämmar CYP-enzymen eller läkemedelstransportörer vid de plasmakoncentrationer som uppnåtts i klinisk vardag.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För Striverdi Respimat saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier har inte påvisat någon direkt eller indirekt skadlig effekt med avseende på reproduktionstoxicitet vid kliniskt relevanta doser (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd är det lämpligt att undvika användning av Striverdi Respimat under graviditet.

Liksom andra β_2 agonister kan olodaterol hämma värkarbete på grund av en avslappnande effekt på livmoderns glatta muskulatur.

Amning

Kliniska data från ammande kvinnor som exponerats för olodaterol saknas.

Det är inte känt om olodaterol/metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska data från djur har visat på utsöndring av olodaterol och/eller dess metaboliter i mjölk.

Då den systemiska exponeringen av olodaterol/metaboliter hos ammande kvinnor är försumbar vid humandosen 5 mikrogram per dag, förväntas inga relevanta effekter på det ammande barnet.

Ett beslut måste tas huruvida amningen ska avbrytas eller behandling med Striverdi Respimat ska avbrytas/avstås med hänsyn tagen till fördelen med amning för barnet och nyttan av behandling för kvinnan.

Fertilitet

Kliniska data avseende fertilitet saknas för Striverdi Respimat. Prekliniska studier med olodaterol påvisade ingen negativ effekt på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienter ska dock upplysas om att yrsel har rapporterats i kliniska studier. Därför ska försiktighet rekommenderas vid framförandet av fordon och användandet av maskiner. Om patienter upplever yrsel ska de undvika att utföra potentiellt riskfyllda uppgifter såsom att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna vid den rekommenderade dosen var nasofaryngit, yrsel, hypertoni, hudutslag och artralgi. Dessa var vanligtvis milda eller måttliga i intensitet.

b) Sammanfattning av biverkningar i tabellform

De frekvenser som tilldelats de listade biverkningarna nedan är baserade på incidens av biverkningar (d.v.s. händelser som hänförs till olodaterol) som observerats i gruppen som fick 5 mikrogram olodaterol (1 035 patienter), poolat från 6 placebokontrollerade kliniska studier i parallella grupper med KOL patienter, med behandlingsperioder från 4 till 48 veckor.

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).

Organsystem/MedDRA föredragen beteckning	Frekvens
<u>Infektioner och infestationer</u>	
Nasofaryngit	Mindre vanliga
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	
Yrsel	Mindre vanliga
<u>Blodkär</u>	
Hypertoni	Sällsynta
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	
Hudutslag	Mindre vanliga

Organsystem/MedDRA föredragen beteckning	Frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Artralgi	Sällsynta

c) Beskrivning av vissa biverkningar

Förekomsten av hudutslag kan anses vara en överkänslighetsreaktion mot Striverdi Respimat, som med alla topiskt absorberade läkemedel kan andra överkänslighetsreaktioner utvecklas.

d) Biverkningsprofilen för beta₂-agonister

Striverdi Respimat tillhör klassen långverkande beta₂-agonister. Därför ska hänsyn tas till förekomsten av biverkningar relaterade till klassen av beta-agonister, såsom takykardi, arytmier, palpitationer, myokardiskemi, angina pectoris, hypertoni eller hypotoni, tremor, huvudvärk, nervositet, sömnlöshet, yrsel, muntorrhet, illamående, muskelspasmer, trötthet, sjukdomskänsla, hypokalemi, hyperglykemi och metabolisk acidos.

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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

En överdos av olodaterol kommer troligtvis att leda till förstärkta effekter av de som är typiska för beta₂-agonister, t.ex. myokardiskemi, hypertoni eller hypotoni, takykardi, arytmier, palpitationer, yrsel, nervositet, sömnlöshet, ångest, huvudvärk, tremor, muntorrhet, muskelspasmer, illamående, trötthet, sjukdomskänsla, hypokalemi, hyperglykemi och metabolisk acidos.

Behandling av överdos

Behandling med Striverdi Respimat bör avbrytas. Understödjande och symptomatisk behandling är indicerat. Svåra fall bör läggas in på sjukhus. Användandet 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; Selektiva beta₂-agonister, ATC-kod: R03AC19

Verkningsmekanism

Olodaterol har hög selektivitet och hög affinitet till den humana beta₂-receptorn.

In vitro-studier har visat att olodaterol har 241 gånger högre agonistverkan på beta₂-receptorer jämfört med på beta₁-receptorer och 2 299-gånger högre agonistverkan jämfört med på beta₃-receptorer.

Substansen utövar sin farmakologiska verkan genom att binda till och aktivera beta₂-receptorer efter topikal administrering genom inhalation.

Aktivering av dessa receptorer i luftvägarna ger en stimulering av intracellulärt adenylycyklas, ett enzym som medierar syntesen av cykliskt 3',5' adenosinmonofosfat (cAMP). Förhöjda nivåer av cAMP ger bronkdilatation genom att verka avslappande på de glatta muskelcellerna i luftvägarna. Olodaterol har den prekliniska profilen av en långverkande selektiv beta₂-agonist (LABA) med en snabbt insättande effekt och en verkningstid på minst 24 timmar.

Beta-receptorer delas in i 3 subtyper, där beta₁-receptorer främst uttrycks på glatt hjärtmuskulatur, beta₂-receptorer uttrycks övervägande i den glatta muskulaturen i luftvägarna och beta₃-receptorer uttrycks övervägande i fettvävnad. Beta₂-agonister orsakar bronkdilatation. Även om beta₂-receptorn är den dominerande adrenerga receptorn i den glatta muskulaturen i luftvägarna finns den också på ytan av en mängd av andra celltyper, inklusive lungepitel, endotelceller och i hjärtat. Den exakta funktionen hos beta₂-receptorer i hjärtat är inte känd, men dess förekomst medför en risk så att till och med mycket selektiva beta₂-receptoragonister, kan ha effekt på hjärtat.

Effekter på hjärtats elektrofysiologi

Olodaterols effekt på QT/QTc intervallet i EKG undersöktes hos 24 friska frivilliga män och kvinnor i en dubbelblind, randomiserad, placebo- och aktivt (moxifloxacin) kontrollerad studie. Enstaka doser av olodaterol på 10, 20, 30 och 50 mikrogram påvisade en dosberoende ökning av medelvärdet på förändringar från baslinjen i QT-intervallet över 20 minuter till 2 timmar efter dosering jämfört med placebo, från 1,6 (10 mikrogram olodaterol) till 6,5 ms (50 mikrogram olodaterol), med den övre gränsen för det tvåsidiga 90 %-iga konfidensintervallet under 10 ms vid alla dosnivåer för individuellt korrigerad QT (QTcI).

Effekten av 5 mikrogram och 10 mikrogram Striverdi Respimat på hjärtfrekvens och hjärtrytm undersöktes, genom kontinuerlig 24-timmars EKG (Holter-övervakning) i en subgrupp omfattande 772 patienter, under 48 veckor långa placebo-kontrollerade kliniska fas III-studier. Det observerades inga dos- eller tidsberoende trender eller mönster för storleken på medelförändringarna av hjärtfrekvens eller prematura hjärtslag. Förändringar från ursprungsvärdena till avslutad behandling indikerade inte någon betydelsefull skillnad mellan 5 mikrogram olodaterol, 10 mikrogram olodaterol eller placebo med avseende på prematura hjärtslag.

Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska Fas III utvecklingsprogrammet för Striverdi Respimat inkluderade fyra par likadana, randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier med 3 533 KOL patienter (1 281 fick dosen 5 mikrogram, 1 284 fick dosen 10 mikrogram):

- (i) två likadana 48-veckors studier med parallella grupper, placebo- och aktivt kontrollerade, med 12 mikrogram formoterol två gånger dagligen som aktivt jämförelseläkemedel [studie 1 och 2]
- (ii) två likadana 48-veckors studier med parallella grupper, placebo-kontrollerade [studie 3 och 4]
- (iii) två likadana 6-veckors cross-over studier, placebo- och aktivt kontrollerade med 12 mikrogram formoterol två gånger dagligen som aktivt jämförelseläkemedel [studie 5 och 6]
- (iv) två likadana 6-veckors cross-over studier, placebo- och aktivt kontrollerade med tiotropium HandiHaler 18 mikrogram en gång dagligen som aktivt jämförelseläkemedel [studie 7 och 8]

Alla studier innefattade lungfunktionstest (forcerad expiratorisk volym under första sekunden FEV₁). 48-veckors studierna utvärderade lungfunktionssvar vid maximal (AUC₀₋₃) och dalexponering, medan 6-veckors studierna utvärderade lungfunktionsprofilen över ett kontinuerligt dosintervall på 24 timmar. De två likadana 48-veckors studierna med placebo- och aktiv kontroll innefattade också Transition Dyspnea Index (TDI) som ett mått på dyspné och St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) som ett mått på hälsorelaterad livskvalitet.

Patienterna som inkluderades i Fas III programmet var 40 år eller äldre, med en klinisk KOL diagnos och hade en rönkingsanamnes av minst 10 paketår och en måttlig till mycket svår lungfunktionsnedsättning (FEV₁ mindre än 80 % av förväntat normalt värde efter bronkdilatation (GOLD stadium II-IV) och FEV₁ FVC-kvot på mindre än 70 %, efter bronkdilatation).

Patientkaraktäristika

Majoriteten av de 3 104 patienterna som rekryterades i de globala 48-veckors studierna [studie 1 och 2, studie 3 och 4] var män (77 %), vita (66 %) eller asiater (32 %) med en medelålder på 64 år. Medelvärde för FEV₁ efter bronkdilatation var 1,38 l (GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). Medelvärde för beta₂-agonistsvar var 15 % av utgångsvärdet (0,160 l). Med undantag för andra långverkande beta₂-agonister, tilläts all annan samtidig lungmedicinering (t.ex. tiotropium [24 %], ipratropium [25 %], inhalerade steroider [45 %], xantiner [16 %]). Patienterna som inkluderades delades upp efter tiotropium användning. I alla fyra studierna var det primära effektmåttet för lungfunktion, förändring av FEV₁AUC₀₋₃ från baslinjevärdena innan behandling samt förändring av FEV₁ vid dalexponering (före dosering) från baslinjevärdena innan behandling (efter 24 veckor i studie 1 och 2; efter 12 veckor i studie 3 och 4).

6-veckors studierna [studie 5 och 6, studie 7 och 8] utfördes i Europa och Nordamerika. I studie 5 och 6 var majoriteten av de 199 rekryterade patienterna män (53 %) och vita (93 %), med en medelålder på 63 år. Medelvärde för FEV₁ efter bronkdilatation var 1,43 l (GOLD II [54 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [7 %]). Medelvärde för beta₂-agonistsvaret var 17 % av utgångsvärdet (0,187 l). Med undantag för andra långverkande beta₂-agonister, tilläts all annan samtidig lungmedicinering (t.ex. tiotropium [24 %], ipratropium [16 %], inhalerade steroider [31 %], xantiner [0,5 %]). I Studie 7 och 8 var majoriteten av de 230 rekryterade patienterna män (69 %) och vita (99,6 %), med en medelålder på 62 år. Medelvärde för FEV₁ efter bronkdilatation var 1,55 l (GOLD II [57 %], GOLD III [35 %], GOLD IV [7 %]). Medelvärde för beta₂-agonistsvaret var 18 % av utgångsvärdet (0,203 l). Med undantag för andra långverkande beta₂-agonister och antikolinergika, tilläts all annan samtidig lungmedicinering (t.ex. inhalerade steroider [49 %], xantiner [7 %]).

Lungfunktion

I 48-veckors studierna gavs 5 mikrogram Striverdi Respimat på morgonen en gång dagligen vilket ledde till en signifikant förbättring ($p < 0,0001$) av lungfunktionen inom 5 minuter efter första dos (medelökning på 0,130 l av FEV₁ jämfört med baslinjevärdena innan behandling på 1,18 l). En signifikant förbättring av lungfunktionen bibehölls under 24 timmar (medelökning på 0,162 l av FEV₁ AUC₀₋₃ jämfört med placebo, $p < 0,0001$, medelökning på 0,071 l av FEV₁ vid 24 timmars dalexponering jämfört med placebo, $p < 0,0001$). Förbättringarna av lungfunktionen var tydliga hos både tiotropium-användare och icke-tiotropium användare. Storleken av den bronkdilaterande effekten av olodaterol (FEV₁ AUC₀₋₃ respons) var beroende av graden av reverserbarhet av obstruktivitet innan behandling (testat genom administrering av en kortverkande beta-agonist som bronkdilaterare); patienter som hade en högre grad av reverserbarhet innan behandling uppvisade generellt en bättre respons på bronkdilatation med olodaterol än patienter med en lägre grad av reverserbarhet innan behandling. För både olodaterol och det aktiva jämförelseläkemedlet var den bronkdilaterande effekten (uppmätt i liter) lägre i patienter med svårare KOL. Den bronkdilaterande effekten av Striverdi Respimat bibehölls genom den 48 veckor långa behandlingsperioden. Striverdi Respimat förbättrade också PEF (Peak Expiratory Flow Rate) morgon och kväll vid patientens dagliga mätningar jämfört med placebo.

I 6-veckors studierna visade Striverdi Respimat en signifikant större FEV₁ respons jämfört med placebo ($p < 0,0001$) under hela doseringsintervallet på 24 timmar (medelökning på 0,175 l [studie 5 och 6] och 0,211 l [studie 7 och 8] FEV₁ AUC₀₋₃ jämfört med placebo, $p < 0,0001$; medelökning på 0,137 l [studie 5 och 6] och 0,168 l [Studie 7 och 8] av FEV₁ AUC₀₋₂₄ jämfört med placebo, $p < 0,0001$); medelökning på 0,102 l [Studie 5 och 6] och 0,134 l [Studie 7 och 8] av FEV₁ vid 24 timmars dalexponering jämfört med placebo, $p < 0,0001$). Förbättringarna av lungfunktionen var jämförbara med formoterol två gånger dagligen [Studie 5 och 6; medelökning på 0,205 l av FEV₁ AUC₀₋₃ jämfört med placebo; medelökning på 0,108 l av FEV₁ vid 24 timmars dalexponering jämfört med placebo ($p < 0,0001$)] och tiotropium HandiHaler en gång dagligen [Studie 7 och 8; medelökning på 0,211 l av FEV₁ AUC₀₋₃ jämfört med placebo; medelökning på 0,129 l av FEV₁ vid 24 timmars dalexponering jämfört med placebo ($p < 0,0001$)].

Dyspné, hälsorelaterad livskvalitet, användning av vid behovs-medicinering, patienternas totala bedömning

Transition Dyspnea Index (TDI) och St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ingick också i de likadana placebo- och aktivt kontrollerade 48-veckors studierna [studie 1 och 2].

Efter 24 veckor fanns ingen signifikant skillnad mellan Striverdi Respimat, formoterol och placebo i TDI bedömningen, på grund av en oväntad förbättring i placebogrupperna i ena studien (tabell 1). Vid en post-hoc analys, där fall av avbruten behandling beaktades, var skillnaden mellan Striverdi Respimat och placebo signifikant.

Tabell 1 Transition Dyspnea Index (TDI) efter 24 veckors behandling

		Medel	Skillnad mot placebo Medel (p-värde)
Primäranalys	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg en gång dagligen	1,9 (0,2)	0,3 (p=0,1704)
	Formoterol 12 µg två gånger dagligen	1,8 (0,2)	0,2 (p=0,3718)
Post-hoc analys	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg en gång dagligen	2,0 (0,2)	0,5 (p=0,0270)
	Formoterol 12 µg två gånger dagligen	1,8 (0,2)	0,4 (p=0,1166)

Efter 24 veckor hade Striverdi Respimat signifikant förbättrat medel för total SGRQ poäng jämfört med placebo (tabell 2); förbättringar sågs i alla 3 SGRQ områdena (symtom, aktiviteter, inverkan). I jämförelse med placebo hade fler av de patienter som behandlades med Striverdi Respimat en förbättring av total SGRQ poäng över MCID, (4 enheter) (50,2% jämfört med 36,4%, p<0,0001).

Tabell 2 Total SGRQ poäng efter 24 veckors behandling

		Medel (förändring från baslinjen)	Skillnad mot placebo Medel (p-värde)
Total poäng	Baslinje	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 µg en gång dagligen	38,8 (-5,6)	-2,8 (p=0,0034)
	Formoterol 12 µg två gånger dagligen	40,4 (-4,0)	-1,2 (p=0,2009)

Patienter med Striverdi Respimat använde mindre salbutamol som tilläggsmedicinering (rescue medication) dag- och nattetid i jämförelse med de som behandlades med placebo.

I alla 48-veckors studier upplevde patienter som behandlats med Striverdi Respimat en större förbättring av sina andningssvårigheter i jämförelse med placebo, uppmätt med Patient's Global Rating (PGR).

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

a. Allmän introduktion

Informationen om farmakokinetiken för olodaterol har erhållits från friska försökspersoner, KOL- och astmapatienter efter oral inhalation av doser vid och över den terapeutiska dosen.

Olodaterol uppvisade linjär farmakokinetik med en dosproportionell ökning av systemisk exponering efter inhärlade enstaka doser på 5 till 70 mikrogram och efter upprepad inhalation en gång dagligen av doser på 2 till 20 mikrogram.

Vid upprepade inhalationer en gång dagligen, uppnåddes steady-state plasmakoncentrationer efter 8 dagar med en 1,8-faldig ökning av exponeringen i jämförelse med en enstaka dos.

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

Absorption

Olodaterol når generellt maximal plasmakoncentration inom 10 till 20 minuter efter inhalation av läkemedel. Hos friska försökspersoner uppskattades den absoluta biotillgängligheten av olodaterol efter inhalation till ungefär 30 % medan den absoluta biotillgängligheten var under 1 % när den gavs som en oral lösning. Således är den systemiska tillgängligheten av olodaterol efter inhalation främst bestämd av lungabsorption.

Distribution

Olodaterol uppvisar flerkompartiment kinetik vid såväl inhalering som vid intravenös administrering. Distributionsvolymen är stor (1 110 l) vilket tyder på en omfattande fördelning till vävnader. *In vitro* har [¹⁴C] olodaterol en koncentrationsoberoende bindning till humana plasmaproteiner på ungefär 60 %.

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

Olodaterol metaboliseras huvudsakligen genom direkt glukuronidering samt O-demetylering vid metoxy-delen följt av konjugering. Av de sex metaboliterna som identifierats är det endast den icke-konjugerade demetyleringsprodukten som binder till beta₂-receptorer. Denna metabolit är dock inte detekterbar i plasma efter kronisk inhalering av den rekommenderade terapeutiska dosen eller vid doser upp till 4 gånger den terapeutiska nivån. Olodaterol betraktas därför som den enda föreningen som har farmakologisk verkan.

Cytokrom P450 isoenzymerna CYP2C9 och CYP2C8, med försumbart bidrag av CYP3A4, är involverade i O-demetyleringen av olodaterol medan isoformerna UGT2B7, UGT1A1, 1A7 och 1A9 av uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT) har visats vara involverade i bildningen av olodaterol glukuronider.

Eliminering

Totala clearance av olodaterol hos friska frivilliga är 872 ml/min och renal clearance är 173 ml/min.

Efter intravenös administrering av [¹⁴C]-märkt olodaterol återfanns 38 % av den radioaktiva dosen i urin och 53 % återfanns i faeces. Andelen av oförändrad olodaterol som återfanns i urin efter intravenös administrering var 19 %. Efter oral administrering återfanns endast 9 % av radioaktiviteten (0,7 % oförändrad 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 oral administrering.

Efter inhalation utgjorde andelen oförändrad olodaterol, som utsöndrades i urin vid steady state efter doser inom doseringsintervallet för friska frivilliga, 5-7% av dosen.

Plasmakoncentrationerna av olodaterol sjunker i flera faser efter inhalation med en terminal halveringstid på ungefär 45 timmar.

c. Särskilda patientgrupper

En farmakokinetisk meta-analys utfördes med data från 2 kontrollerade kliniska studier som inkluderade 405 patienter med KOL och 296 patienter med astma vilka fick behandling med Striverdi Respimat.

Analysen visade att ingen dosjustering är nödvändig beroende på effekten av ålder, kön och vikt på systemisk exponering i patienter med KOL efter inhalation av Striverdi Respimat.

Nedsatt njurfunktion:

Det fanns inga kliniskt relevanta ökning av den systemiska exponeringen hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion:

Det finns inget bevis för skillnader i eliminering eller proteinbindning hos individer med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska kontrollpersoner. Någon studie med individer med svår leverinsufficiens har inte utförts.

Etnicitet

Jämförelse av farmakokinetiska data inom och mellan studier visade på en trend där japaner och andra asiater hade högre systemisk exponering än kaukasier.

Inga säkerhetsproblem identifierades i upp till ett år långa studier med kaukasier och asiater som behandlades med Striverdi Respimat i doser upp till två gånger den rekommenderade terapeutiska dosen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i prekliniska studier observerades endast vid exponering avsevärt över den maximala humandosen, vilket tyder på liten relevans för klinisk användning.

Gängse studier avseende gentoxicitet, och karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa. En ökad incidens av mesovarium leiomyom observerades i råttor samt uterus leiomyom och leiomyom sarkom i möss. Dessa betraktas som gnagarspecifika klasseffekter som uppträder efter lång exponering av höga doser beta₂-agonister. Hittills har inte beta₂-agonister associerats med cancer hos människa.

Inga teratogena effekter förekom hos råttor som inhalerade doser upp till 1 054 mikrogram/kg/dag (ungefär 1 600 gånger "maximum recommended human daily inhalation dose" (MRHDID), (5 mikrogram) baserat på mg/m²). I dräktiga NZW kaniner medförde en inhalerad dos på 2 489 mikrogram/kg/dag (exponeringsmultipel av MRHDID på >3 500 av AUC₀₋₂₄) olodaterol fetal toxicitet som är karakteristisk för stimulering av beta-receptorn inkluderande ojämn benbildning, korta/böjda skelettdelar, delvis öppna ögon, kluven gom och kardiovaskulära avvikelser. Inga signifikanta effekter uppstod vid en inhalerad dos på 974 mikrogram/kg/dag (ungefär 1 580 gånger MRHDID hos vuxna baserat på mg/m²).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Dinatriumedetat
Vatten, renat
Citronsyra (vattenfri)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet av läkemedelsbehållare vid användning: 3 månader efter insättande.

Hållbarhet av inhalator vid användning: 1 år

Rekommenderad användning: upp till 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 en polypropenkork med integrerad silikonring för tätning. Behållaren ligger i en aluminiumcylinder.
Varje behållare innehåller 4 ml inhalationslösning.

Förpackningsstorlekar / inhalatorer:

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

3-pack: 1 Respimat inhalator för flergångsbruk och 3 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 och övrig hantering

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

48116

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-11-14 /2018-09-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-27