

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Striverdi Respimat 2,5 mikrog/suihke, inhalaationeste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vapautuneessa annoksessa on 2,5 mikrog olodaterolia (hydrokloridina) per suihke. Vapautunut annos on se annos, jonka potilas saa suukappaleen kautta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämän lääkevalmisteen jokainen suihke sisältää 0,0011 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaationeste, liuos

Kirkas, väritön inhalaationeste

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Striverdi Respimat on keuhkoputkia laajentava ylläpitohoitölääke keuhkohtaumatautipotilaille (COPD).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Valmiste on tarkoitettu ainoastaan inhaloitavaksi. Säiliö voidaan kiinnittää vain Respimat-sumuttimeen ja sitä voidaan käyttää vain Respimat-sumuttimen kanssa.

Kaksi suihketta Respimat-sumuttimesta muodostaa yhden lääkeannoksen.

Aikuiset

Suosittelun annos on 5 mikrog olodaterolia eli kaksi suihketta Respimat-sumuttimesta kerran vuorokaudessa, aina samaan aikaan vuorokaudesta.

Suosittelua annosta ei saa ylittää.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäät potilaat voivat käyttää Striverdi Respimat -valmistetta suositusannostusta noudattaen.

Maksan vajaatoiminta

Potilaat, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, voivat käyttää Striverdi Respimat -sumutinta suositusannostusta noudattaen.

Striverdi Respimat -sumuttimen käytöstä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole saatavissa tietoja.

Heikentynyt munuaistoiminta

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, voivat käyttää Striverdi Respimat -sumutinta suositusannostusta noudattaen. Striverdi Respimat -sumuttimen käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on saatavilla rajoitetusti tietoa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Striverdi Respimat -sumutinta pediatristen potilaiden (alle 18-vuotiaiden) hoidossa.

Antotapa

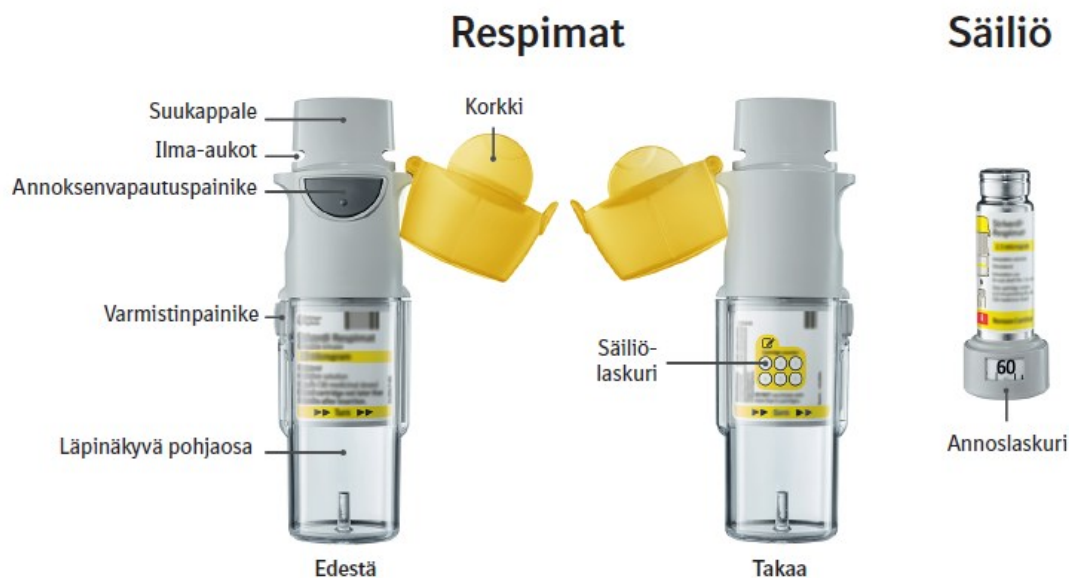
Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain inhalaationa. Lääkesäiliö voidaan asettaa vain uudelleenkäytettävään Respimat-sumuttimeen ja sitä voidaan käyttää vain uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen kanssa. Respimat-sumutin muodostaa inhaloitavan lääkesumun. Sumutin on tarkoitettu potilaan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

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

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

Uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen käsittely- ja käyttöohjeet

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



- Jos Striverdi Respimat -sumutinta ei ole käytetty yli seitsemään vuorokauteen, suuntaa sumutin alaspäin pois päin itsestäsi ja vapauta yksi suihke.
- Jos Striverdi Respimat -sumutinta ei ole käytetty yli 21 vuorokauteen, toista kohdat 4–6 otsikon ”Valmistelu käyttöä varten” alla, kunnes laitteesta vapautuu näkyvä pilvi lääkettä. Tämän jälkeen toista kohdat 4–6 vielä kolme kertaa.

Uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen hoito

Puhdista suukappale ja sen sisällä oleva metalliosa kostealla liinalla tai paperiptyyhkeellä vähintään kerran viikossa.

Pienet värjäymät suukappaleessa eivät vaikuta uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen toimintaan. Pyyhi uudelleenkäytettävän Respimat-sumuttimen ulkopinta tarvittaessa kostealla liinalla.

Milloin sumutin vaihdetaan uuteen

Kun potilas on käyttänyt sumuttimella kuusi säiliötä, hänen pitää hankkia uusi Striverdi Respimat -pakkaus, joka sisältää sumuttimen.



Valmistelu käyttöä varten

1. Poista läpinäkyvä pohjaosa


- Pidä korkki kiinni.
- Paina varmistinpainiketta ja vedä samalla läpinäkyvä pohjaosa irti toisella kädellä.



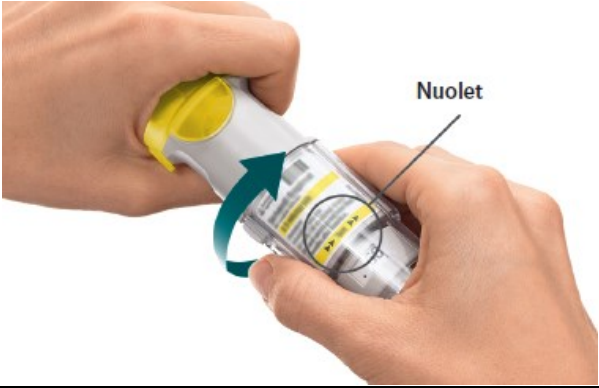


2. Kiinnitä säiliö

- Paina säiliö sumuttimeen.
- Aseta sumutin tukevalle alustalle ja paina voimakkaasti alaspäin, kunnes säiliö napsahtaa paikoilleen.



<p>3. Merkitse käytetyt säiliöt ja laita läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Merkitse rasti sumuttimen etiketin ympärään seurataksesi käyttämiesi säiliöiden lukumäärää. • Laita läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen niin, että kuulet napsahduksen. 	 <p>Laita läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen</p>
<p>4. Kierrä</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pidä korkki kiinni. • Kierrä läpinäkyvää pohjaosaa etiketissä olevien nuolten suuntaan, kunnes se napsahtaa (puoli kierrosta). 	 <p>Nuolet</p>
<p>5. Avaa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaa korkki, niin että se aukeaa kokonaan. 	 <p>Korkki</p>
<p>6. Paina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suuntaa sumutin alaspäin. • Paina annoksen vapautuspainiketta. • Sulje korkki. • Toista kohdat 4–6, kunnes laitteesta vapautuu näkyvä pilvi lääkettä. • Kun pilvi on näkyvä, toista kohdat 4–6 vielä kolme kertaa. <p>Sumutin on nyt käyttövalmis ja siitä saadaan 60 suihketta (30 annosta).</p>	 <p>Annoksen-vapautus-painike</p> <p>Kohdat 4-6 x3</p>

Päivittäinen käyttö

<p>KIERRÄ</p> <ul style="list-style-type: none">• Pidä korkki kiinni.• KIERRÄ läpinäkyvää pohjaosaa etiketissä olevien nuolten suuntaan, kunnes se napsahtaa (puoli kierrosta).	
<p>AVAA</p> <ul style="list-style-type: none">• AVAA korkki, niin että se aukeaa kokonaan.	
<p>PAINA</p> <ul style="list-style-type: none">• Hengitä ulos hitaasti ja syvään.• Sulje huulet suukappaleen ympärille siten, että et peitä ilma-aukkoja. Suuntaa sumutin kohti nielun takaosaa.• Hengitä suun kautta sisään hitaasti ja syvään ja PAINA samalla annoksen vapautuspainiketta. Jatka sisäänhengitystä hitaasti niin pitkään kuin pystyt.• Pidätä hengitystäsi 10 sekunnin ajan tai niin pitkään kuin pystyt.• Toista kohdat KIERRÄ-AVAA-PAINA, jotta saat kaksi suihketta.• Sulje korkki, kunnes sumutinta käytetään jälleen.	

Milloin Striverdi Respimat säiliö on vaihdettava uuteen

Annoslaskuri näyttää kuinka monta suihketta säiliössä on jäljellä.



60 suihketta jäljellä



Alle 10 suihketta jäljellä. Hanki uusi säiliö.



Säiliö on käytetty loppuun. Kierrä läpinäkyvää pohjaosaa, jotta se irtoaa. Sumutin on nyt lukkiutunut. Vedä säiliö pois sumuttimesta. Aseta uusi säiliö sumuttimeen, kunnes se napsahtaa paikoilleen (katso kohdasta 2). Uusi säiliö työntyy esiin enemmän kuin ensimmäinen säiliö (jatka kohdasta 3). Muista laittaa läpinäkyvä pohjaosa takaisin paikoilleen sumuttimen lukituksen avaamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Striverdi Respimat -sumuttimen käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat yliherkkiä olodaterolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Striverdi Respimat -sumutinta ei saa käyttää astmapotilaiden hoitoon. Olodaterolin pitkäaikaistehoa ja -turvallisuutta astmapotilailla ei ole tutkittu.

Akuutti bronkospasmi

Striverdi Respimat on kerran vuorokaudessa käytettävä bronkodilatoiva ylläpitolääke, jota ei pidä käyttää akuuttien bronkospasmiepisodien hoitona ts. kohtauslääkkeenä.

Yliherkkyys

Kuten kaikkia lääkkeitä käytettäessä, Striverdi Respimat -sumuttimen käytön jälkeen voi esiintyä välittömiä yliherkkyysreaktioita.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Kuten muidenkin inhaloitavien lääkkeiden käyttö, myös Striverdi Respimat -sumuttimen käyttö voi johtaa paradoksaaliseen ja mahdollisesti henkeä uhkaavaan bronkospasmiin. Jos potilaalle kehittyy paradoksaalinen bronkospasmi, Striverdi Respimat -hoito on lopetettava heti ja sen sijasta on aloitettava vaihtoehtoinen hoito.

Systeemiset vaikutukset

Pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on sydän- tai verisuonisairaus, etenkin iskeeminen sydänsairaus, vaikea sydämen dekompenzaatio, sydämen rytmihäiriöitä, hypertrofimen obstruktiivinen kardiomyopatia, hypertensio tai aneurysma; potilailla, joilla on kouristuksia aiheuttava sairaus tai tyreotoksikoosi; potilailla, joiden QT-ajan tiedetään tai epäillään olevan pidentynyt (esim. QT > 0,44 s); ja potilailla, jotka reagoivat epätavallisen herkästi sympatomeettisiin amiineihin.

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli anamneesissa sydäninfarkti edeltävän vuoden aikana, epästabili tai henkeä uhkaava sydämen rytmihäiriö, sydämen vajaatoiminnasta johtunut sairaalahoitajakso edeltävän vuoden aikana tai todettu paroksysmaalinen takykardia (> 100 lyöntiä/min). Näistä potilasryhmistä on siis vain vähän kokemusta. Striverdi Respimat -sumuttimen käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kuten muutkin beeta₂-agonistit, myös olodateroli voi aiheuttaa joillekin potilaille kliinisesti merkittäviä kardiovaskulaarivaikutuksia, jotka ilmenevät syketiheyden tai verenpaineen kohoamisena ja/tai oireiden

korostumisena. Tällöin hoito on ehkä lopetettava. Beeta-agonistien on myös havaittu johtaneen EKG-muutoksiin kuten T-aallon madaltumiseen ja ST-välin laskuun. Havaintojen kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tunneta.

Hypokalemia

Beeta₂-agonistit voivat aiheuttaa joillekin potilaille merkittävää hypokalemiaa, joka voi aiheuttaa kardiovaskulaarihaittoja. Seerumin kaliumpitoisuuksien pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi kaliumlisän käyttöä. Vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavilla hypoksia ja muu samanaikainen hoito saattavat pahentaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5), mikä voi suurentaa rytmihäiriöherkkyyttä.

Hyperglykemia

Suurten beeta₂-agonistiannosten inhaloiminen voi suurentaa plasman glukoosipitoisuuksia.

Anestesia

Jos leikkauksen aikana suunnitellaan käytettäväksi anesteettina halogenoituja hiilivetyjä, on noudatettava varovaisuutta, sillä keuhkoputkia laajentavat beeta-agonistit lisäävät alttiutta sydämen haittavaikutuksille.

Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa hengityksen vinkumista ja hengitysvaikeuksia. Potilailla, joilla on astma, ovat suuremmassa riskissä saada näitä haittavaikutuksia.

Striverdi Respimat -sumutinta ei pidä käyttää yhdessä minkään muun pitkävaikutteisia beeta₂-agonisteja sisältävän lääkityksen kanssa.

Jos potilas on käyttänyt inhaloitavaa, lyhytvaikutteista beeta₂-agonistia säännöllisesti (esim. neljästi vuorokaudessa), häntä on kehoitettava käyttämään näitä lääkkeitä vain akuuttien hengitystieoireiden oireenmukaiseen hoitoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Adrenergiset aineet

Muiden adrenergisten aineiden samanaikainen käyttö (joko monoterapiana tai yhdistelmähoidon osana) voi voimistaa Striverdi Respimat -sumuttimen haittavaikutuksia.

Ksantiinijohdokset, steroidit tai diureetit

Ksantiinijohdosten, steroidien tai kaliumia säästämättömien diureettien samanaikainen käyttö voi voimistaa beeta-agonistien hypokaleemista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat

Beetasalpaajat saattavat heikentää tai antagonisoida Striverdi Respimat -sumuttimen vaikutusta. Striverdi Respimat -sumutinta ei siis pidä käyttää yhdessä beetasalpaajien (myöskään silmätippojen) kanssa, ellei niiden käyttöön ole pakottavaa syytä. Tässä tapauksessa on harkittava sydänselktiivisten beetasalpaajien käyttöä, mutta käytössä on silti noudatettava varovaisuutta.

MAO:n estäjät ja trisykliset masennuslääkkeet, QTc-aikaa pidentävät lääkkeet

Monoamiinioksidaasin estäjät, trisykliset masennuslääkkeet tai muut tunnetusti QTc-aikaa pidentävät lääkkeet voivat voimistaa Striverdi Respimat -sumuttimen vaikutusta verenkiertoelimistöön.

Farmakokineettiset lääkeaine yhteisvaikutukset

Lääkeaine yhteisvaikutustutkimuksissa, joissa CYP2C9-estäjän mallina käytettyä flukonatsolia annosteltiin yhdessä olodaterolin kanssa, ei havaittu oleellista vaikutusta olodaterolin systeemiseen altistumiseen.

Ketokonatsolin, joka on potentti P-gp- ja CYP-estäjä, yhtäaikainen annostelu olodaterolin kanssa lisäsi systeemistä olodaterolialtistusta noin 70 %. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Olodaterolin ja tiotropiumin yhtäaikaishalla annostelulla ei ole oleellista vaikutusta kummankaan lääkkeen systeemiseen altistumiseen.

In vitro -kokeissa on todettu, että olodateroli ei estä CYP-entsyymien eikä lääkkeiden kuljettajaproteiinien toimintaa, kun plasman lääkepitoisuudet ovat saavuttaneet kliinisen tason.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Saatavilla ei ole tietoja Striverdi Respimat -sumuttimen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti oleellisilla altistuksilla (ks. kohta 5.3).

Striverdi Respimat -sumuttimen käyttöä raskauden aikana on hyvä välttää varmuuden vuoksi.

Kuten muutkin beeta₂-agonistit, olodateroli saattaa estää synnytystä relaksoimalla kohdun sileää lihasta.

Imetys

Olodaterolille altistuneista imettävistä naisista ei ole kliinisiä tietoja.

Ei tiedetä, erittyvätkö olodateroli tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Saatavilla olevat farmakokineettiset/toksikologiset eläinkoetiedot ovat osoittaneet, että olodateroli ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon.

Ihmisen annoksilla (5 mikrog/vrk) imettävän naisen systeeminen altistus olodaterolille/metaboliiteille on mitättömän pieni, joten oleellisia vaikutuksia imettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen ei ole odotettavissa.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Striverdi Respimat -hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Striverdi Respimat -sumuttimen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Prekliinisissä olodaterolitutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaille on kuitenkin kerrottava, että kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu heitehuimausta. Autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä on hyvä noudattaa varovaisuutta. Jos potilasta huimaa, hänen on vältettävä mahdollisesti vaarallisia toimia kuten ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suositusannoksilla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat nenänielutulehdus, huimaus, hypertensio, ihottuma ja nivelkipu. Ne olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita.

b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Alla luetelluille haittavaikutuksille annetut yleisyysluokitukset perustuvat haittavaikutusten

(ts. olodateroliin liittyväksi katsottujen tapahtumien) karkeisiin esiintymistiheyksiin 5 mikrog olodateroliannoksia käyttäneessä ryhmässä (1035 potilasta). Tiedot on yhdistetty kuudesta keuhkohtaumatautipotilailla tehdystä lumekontrolloidusta kliinisestä rinnakkaisryhmätutkimuksesta, joiden hoitovaiheiden kesto oli 4–48 viikkoa.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä/haittavaikutus	Esiintymistiheys
<u>Infektiot</u>	
Nenänielutulehdus	Melko harvinainen
<u>Hermosto</u>	
Heitehuimaus	Melko harvinainen
<u>Verisuonisto</u>	
Hypertensio	Harvinainen
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>	
Ihottuma	Melko harvinainen
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	
Nivelkipu	Harvinainen

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuman ilmaantumisen voidaan katsoa olevan yliherkkyysoire Striverdi Respimat -valmisteen. Kuten muillakin paikallisesti imeytyvillä lääkkeillä muita yliherkkyysoireita saattaa kehittyä.

d. Beeta₂-agonistien haittavaikutusprofiili

Striverdi Respimat kuuluu pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien lääkeriippymään. Beeta-agonistien ryhmään liittyvät haittavaikutukset on siis otettava huomioon (esim. takykardia, rytmihäiriöt, sydämentykytys, sydänlihaskeskemia, angina pectoris, hypertensio tai hypotensio, vapina, päänsärky, hermostuneisuus, unettomuus, heitehuimaus, suun kuivuus, pahoinvointi, lihasspasmit, uupumus, huonovointisuus, hypokalemia, hyperglykemia ja metabolinen asidoosi).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Olodateroliyliannostus johtaa todennäköisesti beeta₂-agonistien tyypillisten vaikutusten korostumiseen esim. sydänlihaskemia, hypertensio tai hypotensio, takykardia, rytmihäiriöt, sydämentykytys, heitehuimaus, hermostuneisuus, unettomuus, ahdistuneisuus, päänsärky, vapina, suun kuivuus, lihasspasmit, pahoinvointi, uupumus, huonovointisuus, hypokalemia, hyperglykemia ja metabolinen asidoosi.

Yliannostuksen hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktivisten hengitystiesairauksien lääkkeet; Selektiiviset beeta-2-reseptoriagonistit, ATC-koodi: R03AC19

Vaikutusmekanismi

Olodateroli sitoutuu suurella affiniteetilla ja erittäin selektiivisesti ihmisen beeta₂-reseptoreihin.

In vitro -kokeissa on todettu, että olodateroli agonisoi beeta₂-reseptoreja 241 kertaa voimakkaammin kuin beeta₁-reseptoreja ja 2299 kertaa voimakkaammin kuin beeta₃-reseptoreja.

Inhaloitu eli paikallisesti annettu valmiste vaikuttaa farmakologisesti sitoutumalla beeta₂-reseptoreihin ja aktivoimalla ne.

Näiden reseptorien aktivoituminen hengitysteissä stimuloi syklisen 3',5'-adenosiinimonofosfaatin (cAMP) synteesiä välittävää solunsisäistä adenylysyklaasientsyymiä. Suurentuneet cAMP-pitoisuudet laajentavat keuhkoputkia relaksoimalla hengitysteiden sileälihassoluja.

Olodaterolin prekliininen profiili vastaa pitkävaikutteisten, selektiivisten beeta₂-agonistien (LABA) profiilia. Vaikutus alkaa nopeasti ja kestää vähintään 24 tuntia.

Beeta-reseptorit jaetaan kolmeen alatyypin: lähinnä sydämen sileässä lihaksessa ilmentyviin beeta₁-reseptoreihin, lähinnä hengitysteiden sileässä lihaksessa ilmentyviin beeta₂-reseptoreihin ja lähinnä rasvakudoksessa ilmentyviin beeta₃-reseptoreihin. Beeta₂-agonisteilla on bronkodilatoiva vaikutus. Beeta₂-reseptorit ovat hengitysteiden sileän lihaksen tärkein adnoreseptorityyppi. Niitä esiintyy myös monien muiden solujen, mm. keuhkoepiteelisolujen ja endoteelisolujen, solukalvolla ja sydämessä. Sydämen beeta₂-reseptorien tarkkaa tehtävää ei tunneta. Niiden olemassaolon vuoksi on kuitenkin mahdollista, että myös erittäin selektiiviset beeta₂-agonistit voivat vaikuttaa sydämeen.

Vaikutukset sydämen elektrofysiologiaan

Olodaterolin vaikutusta EKG:n QT/QTc-aikaan arvioitiin 24 terveellä vapaaehtoisella (sekä miehiä että naisia) kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa aktiivisena vertailuvalmisteena toimi moksifloksasiini. Kun 10, 20, 30 ja 50 mikrogramman olodaterolikerta-annoksia verrattiin lumelääkkeeseen, todettiin, että QT-ajan keskimuutos lähtötilanteeseen nähden suureni yli 20 minuutin – 2 tunnin kuluttua annostelusta annosriippuvaisesti 1,6 millisekunnista (10 mikrog olodaterolia) 6,5 millisekuntiin (50 mikrog olodaterolia), ja yksilöllisesti korjatun QT-ajan (QTcI) kaksitahaisen 90 % luottamusvälin yläraja oli kaikilla annostasoilla alle 10 millisekuntia.

5 mikrog ja 10 mikrog Striverdi Respimat -annosten vaikutusta syketiheyteen ja sydämen rytmiin arvioitiin jatkuvalla 24 tunnin EKG-seurannalla (holterointi) 48 viikon pituisten lumekontrolloitujen vaiheen 3 tutkimusten 772 potilaan alaryhmässä. Syketiheyden tai ennenaikaisten kammiolyöntien keskimuutosten suuruusluokassa ei havaittu annos- eikä aikariippuvaisia tendenssejä tai profiileja. Ennenaikaisten kammiolyöntien määrän muutoksissa 5 mikrog ja 10 mikrog olodateroliryhmien ja lumeryhmän välillä ei havaittu merkittäviä eroja lähtötilanteen ja hoidon päättymisen välillä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen III kliiniseen Striverdi Respimat -kehitysohjelmaan kuului neljä keskenään samanlaisten satunnaistettujen, kaksoissokkoutettujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten muodostamaa paria. Kyseisiin tutkimuksiin osallistui 3533 keuhkohtaumatautipotilasta (1281 sai 5 mikrog annoksia ja 1284 taas 10 mikrog annoksia):

- (i) kaksi samanlaista lume- ja aktiivikontrolloitua, 48 viikon pituista rinnakkaisryhmätutkimusta, joissa aktiivisena vertailuvalmisteena oli 12 mikrog formoterolia [tutkimukset 1 ja 2]
- (ii) kaksi samanlaista lumekontrolloitua, 48 viikon pituista rinnakkaisryhmätutkimusta [tutkimukset 3 ja 4]
- (iii) kaksi samanlaista lume- ja aktiivikontrolloitua, 6 viikon pituista vaihtovuoroista tutkimusta, joissa aktiivisena vertailuvalmisteena oli 12 mikrog formoterolia [tutkimukset 5 ja 6]
- (iv) kaksi samanlaista lume- ja aktiivikontrolloitua, 6 viikon pituista vaihtovuoroista tutkimusta, joissa aktiivisena vertailuvalmisteena oli 18 mikrog tiotropiumia HandiHaler-laitteella kerran vuorokaudessa [tutkimukset 7 ja 8]

Kaikkiin tutkimuksiin kuului keuhkotoiminnan mittauksia (uloshengityksen sekuntikapasiteetti, FEV₁). 48 viikon tutkimuksissa arvioitiin keuhkotoimintavasteita huippu- (AUC₀₋₃) ja minimipitoisuuksien yhteydessä, ja 6 viikon tutkimuksissa arvioitiin keuhkotoimintaprofiilia yhtämittaisen 24 tunnin annosteluvälän ajan. Kahteen samanlaiseen lume- ja aktiivikontrolloituun 48 viikon pituiseen tutkimukseen kuului myös hengenahdistuksen mittaaminen Transition Dyspnea Index -asteikolla (TDI) ja terveyteen liittyvän elämänlaadun mittaaminen St. George's Respiratory Questionnaire -kyselyllä (SGRQ).

Vaiheen III ohjelmaan otetut potilaat olivat vähintään 40-vuotiaita, ja heillä oli todettu kliinisesti keuhkohtaumatauti. He olivat tupakoineet vähintään 10 askivuotta ja heillä oli keskivaikeasta hyvin vaikeaan keuhkotoiminnan häiriö (bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV₁ alle 80 % normaalista odotusarvosta [GOLD-aste II–IV]; bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV₁/FVC-suhde alle 70 %).

Potilaiden tiedot

Valtaosa maailmanlaajuisiin 48 viikon pituisiin tutkimuksiin [tutkimukset 1 ja 2 sekä 3 ja 4] rekrytoituista 3104 potilaasta oli miehiä (77 %), valkoihoisia (66 %) tai aasialaisia (32 %). Ikäkeskiarvo oli 64 vuotta. Bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV₁-keskiarvo oli 1,38 l (GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). β₂-agonistivaste oli keskimäärin 15 % lähtötasoarvosta (0,160 l). Muiden pitkävaikutteisten β₂-agonistien samanaikainen käyttö oli kielletty, mutta kaikkien muiden keuhkolääkkeiden samanaikainen käyttö sallittiin (esim. tiotropium [24 %], ipratropium [25 %], inhaloitavat steroidit [45 %], ksantiinit [16 %]). Mukaan otetut potilaat stratifioitiin tiotropiumin käytön mukaan. Kaikissa neljässä tutkimuksessa ensisijaiset keuhkotoimintaa koskevat tehon päätapahtumat olivat FEV₁ AUC₀₋₃ -arvon muutos hoitoa edeltävästä lähtötilanteesta ja (annosta edeltävien) minimipitoisuuksien yhteydessä mitatun FEV₁-arvon muutos hoitoa edeltävästä lähtötilanteesta (24 viikon jälkeen tutkimuksissa 1 ja 2; 12 viikon jälkeen tutkimuksissa 3 ja 4).

6 viikon pituiset tutkimukset [tutkimukset 5 ja 6 sekä 7 ja 8] toteutettiin Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa. Tutkimuksissa 5 ja 6 valtaosa mukaan otetuista 199 potilaasta oli miehiä (53 %) ja valkoihoisia (93 %), ja ikäkeskiarvo oli 63 v. Bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV₁-keskiarvo oli 1,43 l (GOLD II [54 %], GOLD

III [39 %], GOLD IV [7 %]). β_2 -agonistivaste oli keskimäärin 17 % lähtötasoarvosta (0,187 l). Muiden pitkävaikutteisten β_2 -agonistien samanaikainen käyttö oli kielletty, mutta kaikkien muiden keuhkolääkkeiden samanaikainen käyttö sallittiin (esim. tiotropium [24 %], ipratropium [16 %], inhaloitavat steroidit [31 %], ksantiinit [0,5 %]). Tutkimuksissa 7 ja 8 valtaosa mukaan otetuista 230 potilaasta oli miehiä (69 %) ja valkoihoisia (99,6 %), ja ikäkeskiarvo oli 62 v. Bronkodilataattorin käytön jälkeinen FEV₁-keskiarvo oli 1,55 l (GOLD II [57 %], GOLD III [35 %], GOLD IV [7 %]). β_2 -agonistivaste oli keskimäärin 18 % lähtötasoarvosta (0,203 l). Muiden pitkävaikutteisten β_2 -agonistien ja antikolinergien samanaikainen käyttö oli kielletty, mutta kaikkien muiden keuhkolääkkeiden samanaikainen käyttö sallittiin (esim. inhaloitavat steroidit [49 %], ksantiinit [7 %]).

Keuhkotoiminta

48 viikon pituisissa tutkimuksissa 5 mikrog Striverdi Respimat -annosten otto kerran vuorokaudessa aamuisin paransi keuhkotoimintaa merkitsevästi ($p < 0,0001$) 5 minuutissa ensimmäisestä annoksesta (FEV₁ suureni keskimäärin 0,130 l verrattuna hoitoa edeltäneeseen 1,18 l lähtötasoarvoon). Keuhkotoiminnan merkitsevä paraneminen säilyi 24 tunnin ajan (FEV₁ AUC₀₋₃ -arvo suureni keskimäärin 0,162 l verrattuna lumeeseen, $p < 0,0001$; 24 tunnin minimipitoisuuksien yhteydessä mitattu FEV₁-arvo suureni keskimäärin 0,071 l verrattuna lumeeseen, $p < 0,0001$). Keuhkotoiminta parani havaittavasti sekä tiotropiumia käyttävillä että sitä käyttämättömillä. Olodaterolin keuhkoja laajentavan vaikutuksen suuruus (FEV₁ AUC₀₋₃ -vaste) oli riippuvainen ilmavirtauksen rajoittuneisuuden palautumisasteesta lähtötilanteesta (testattiin antamalla lyhytvaikutteista bronkodilatoivaa beeta-agonistia). Potilailla, joilla oli korkeampi palautumisaste lähtötasosta, saivat yleisesti paremman keuhkoputkia laajentavan vasteen olodaterolin kanssa kuin potilailla, joilla lähtötason palautumisaste oli matalampi. Sekä olodaterolilla että sen aktiivisella verrokilla keuhkoputkia laajentava vaikutus (mitattuna litroissa) oli alhaisempi potilailla, joilla oli vaikeampi keuhkohtaumatauti. Striverdi Respimat -hoidon bronkodilatoiva vaikutus säilyi koko 48 viikon hoitovaiheen ajan. Striverdi Respimat paransi myös aamun ja illan PEF-arvoja (uloshengityksen huippuvirtaus) verrattuna lumeeseen, kun potilas kirjasi arvot päivittäin.

Kuuden viikon pituisissa tutkimuksissa Striverdi Respimat paransi FEV₁-vastetta merkitsevästi enemmän kuin lume ($p < 0,0001$) koko 24 tunnin annosteluvälillä (FEV₁ AUC₀₋₃ suureni keskimäärin 0,175 l [tutkimukset 5 ja 6] ja 0,211 l [tutkimukset 7 ja 8] verrattuna lumeeseen, $p < 0,0001$; FEV₁ AUC₀₋₂₄ suureni keskimäärin 0,137 l [tutkimukset 5 ja 6] ja 0,168 l [tutkimukset 7 ja 8] verrattuna lumeeseen, $p < 0,0001$; ja 24 tunnin minimipitoisuuksien yhteydessä mitattu FEV₁ suureni keskimäärin 0,102 l [tutkimukset 5 ja 6] ja 0,134 l [tutkimukset 7 ja 8] verrattuna lumeeseen, $p < 0,0001$). Keuhkotoiminnan paraneminen oli verrattavissa formoterolin käyttöön kahdesti vuorokaudessa [tutkimukset 5 ja 6; FEV₁ AUC₀₋₃ suureni keskimäärin 0,205 l verrattuna lumeeseen; 24 tunnin minimipitoisuuksien yhteydessä mitattu FEV₁ suureni keskimäärin 0,108 l verrattuna lumeeseen ($p < 0,0001$)] tai tiotropiumin käyttöön HandiHaler-laitteella kerran vuorokaudessa [tutkimukset 7 ja 8; FEV₁ AUC₀₋₃ suureni keskimäärin 0,211 l verrattuna lumeeseen; 24 tunnin minimipitoisuuksien yhteydessä mitattu FEV₁ suureni keskimäärin 0,129 l verrattuna lumeeseen ($p < 0,0001$)].

Hengenahdistus, terveyteen liittyvä elämänlaatu, varalääkkeen käyttö, potilaan yleisarvio

Keskenään samanlaisissa lume- ja aktiivikontrolloiduissa 48 viikon tutkimuksissa [tutkimukset 1 ja 2] käytettiin myös Transition Dyspnea Index -pisteytystä (TDI) ja St. George's Respiratory Questionnaire -lomaketta (SGRQ).

24 viikon kuluttua Striverdi Respimat -hoidon, formoterolin ja lumelääkkeen välillä ei ollut merkitsevää eroa TDI-yhteispisteissä, sillä yhden tutkimuksen lumeryhmäläisten vointi koheni odottamattomasti (taulukko 1). Jälkianalysissä, jossa keskeyttäneet potilaat otettiin huomioon, Striverdi Respimat -hoidon ja lumehoidon välillä oli merkitsevä ero.

Taulukko 1 TDI-pisteytys 24 hoitoviikon jälkeen

		Hoito keskiarvo	Ero lumeeseen Keskiarvo (p-arvo)
Ensisijainen analyysi	Lume	1,5 (0,2)	
	5 mikrog olodaterolia x 1	1,9 (0,2)	0,3 (p = 0,1704)
	12 mikrog formoterolia x 2	1,8 (0,2)	0,2 (p = 0,3718)
Jälkianalyysi	Lume	1,5 (0,2)	
	5 mikrog olodaterolia x 1	2,0 (0,2)	0,5 (p = 0,0270)
	12 mikrog formoterolia x 2	1,8 (0,2)	0,4 (p = 0,1166)

24 viikon jälkeen Striverdi Respimat paransi merkitsevästi SGRQ-kokonaispisteiden keskiarvoa verrattuna lumeeseen (taulukko 2), ja SGRQ-kyselyn kaikilla kolmella alueella (oireet, toiminta, vaikutus) tapahtui paranemista. SGRQ-kokonaispisteiden paraneminen pienintä kliinisesti merkittävää muutosta (MCID) (4 yksikköä) enemmän oli Striverdi Respimat -ryhmässä yleisempää kuin lumeryhmässä (50,2 % ja 36,4 %, $p < 0,0001$).

Taulukko 2 SGRQ-kokonaispisteet 24 hoitoviikon jälkeen

		Hoito keskiarvo (muutos lähtötilanteesta)	Ero lumeeseen Keskiarvo (p-arvo)
Kokonais- pisteet	Lähtötilanne	44,4	
	Lume	41,6 (-2,8)	
	5 mikrog olodaterolia x 1	38,8 (-5,6)	-2,8 (p = 0,0034)
	12 mikrog formoterolia x 2	40,4 (-4,0)	-1,2 (p = 0,2009)

Striverdi Respimat -ryhmän potilaat käyttivät päivisin ja öisin vähemmän varalääkkeenä ollutta salbutamolia kuin lumeryhmän potilaat.

Kun mittarina käytettiin potilaan yleisarviota (Patient's Global Rating, PGR), kaikkien 48 viikon tutkimusten Striverdi Respimat -ryhmien potilaat kokivat hengitystiesairautensa parantuneen enemmän kuin lumeryhmien potilaat.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Striverdi Respimat -valmisteen käytöstä keuhkoastumataudin (COPD) hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

a. Yleistä

Olodaterolin farmakokinetiikkaa koskevat tiedot perustuvat terveisiin henkilöihin ja keuhkohtaumatauti- ja astmapotilaisiin, jotka inhaloivat valmistetta suun kautta hoitoannoksina tai tätä suurempina annoksina.

Olodaterolin farmakokinetiikka oli lineaarinen ja systeeminen altistus suureni annosriippuvaisesti inhaloitujen 5–70 mikrog kerta-annosten jälkeen ja toistuvasti kerran vuorokaudessa inhaloitujen 2–20 mikrog annosten jälkeen.

Kun olodaterolia inhaloitiin toistuvasti kerran vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin 8 päivän jälkeen ja altistus suureni enintään 1,8-kertaiseksi verrattuna kerta-annokseen.

b. Vaikuttavan aineen yleiset tiedot lääkkeen annostelun jälkeen

Imeytyminen

Olodaterolin maksimipitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 10–20 minuutissa lääkkeen inhaloinnista. Terveillä vapaaehtoisilla inhaloidun olodaterolin absoluuttinen hyötyosuus oli arviolta noin 30 %, kun taas oraaliuosta käytettäessä absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli alle 1 %. Inhaloidun olodaterolin systeeminen hyötyosuus riippuu siis lähinnä valmisteen imeytymisestä keuhkoista.

Jakautuminen

Olodaterolin jakautumiskinetiikka on monitilamallin mukainen sekä inhaloitaessa että laskimoon annettaessa. Jakautumistilavuus on suuri (1110 l), mikä viittaa siihen, että valmiste jakautuu laajasti kudoksiin. [¹⁴C]-olodaterolin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* ei riipu pitoisuudesta ja on noin 60 %. Olodateroli on P-gp-, OAT1-, OAT3- ja OCT1-kuljettajaproteiinien substraatti. Olodateroli ei ole seuraavien kuljettajaproteiinien substraatti: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 ja OCT3.

Biotransformaatio

Olodateroli metaboloituu voimakkaasti suoran glukuronidaation ja metoksisian O-demetylaation kautta, minkä jälkeen se konjugoituu. Tunnistettuja metaboliitteja on kuusi, ja niistä vain konjugoitumaton demetylaatiotuote sitoutuu beeta₂-reseptoreihin. Tätä metaboliittia ei kuitenkaan havaita plasmassa, kun suositeltuja hoitoannoksia tai enintään 4-kertaisia annoksia inhaloidaan pitkäaikaisesti. Olodaterolin katsotaan siis olevan ainoa farmakologisen vaikutuksen kannalta merkittävä yhdiste.

CYP450-isoentsyymit CYP2C9 ja CYP2C8 ja hyvin vähäisessä määrin myös CYP3A4 osallistuvat olodaterolin O-demetylaatioon, ja uridiinidifosfaattiglykosyyli transferaasin isoformit UGT2B7, UGT1A1, 1A7 ja 1A9 taas osallistuvat olodaterolin glukuronidien muodostukseen.

Eliminaatio

Olodaterolin kokonaispuhdistuma on terveillä vapaaehtoisilla 872 ml/min ja munuaispuhdistuma 173 ml/min.

Kun [¹⁴C]-leimattua olodaterolia annettiin laskimoon, 38 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan ja 53 % ulosteeseen. 19 % laskimoon annetusta olodaterolista erittyi muuttumattomana virtsaan. Suun kautta annettaessa vain 9 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan (0,7 % muuttumattomana olodaterolina), ja valtaosa erittyi ulosteeseen (84 %). Yli 90 % annoksesta erittyi 6 päivän kuluessa laskimoon annosta ja 5 päivän kuluessa peroraalisesta annosta. Vakaassa tilassa 5–7 % terveiden vapaaehtoisten inhaloimasta olodateroliannoksesta erittyi annosteluvälin aikana muuttumattomana olodaterolina virtsaan.

Inhalaation jälkeen plasman olodaterolipitoisuudet pienenevät monivaiheisesti, ja terminaalinen puoliintumisaika on noin 45 tuntia.

c. Potilaaseen liittyvät tekijät

Farmakokinetiikan meta-analyysiin otettiin tiedot kahdesta kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa 405 keuhkohtaumatautipotilasta ja 296 astmapotilasta sai Striverdi Respimat -hoitoa.

Analyysissä todettiin, että annosta ei tarvitse muuttaa iän, sukupuolen eikä painon perusteella, kun näiden tekijöiden vaikutukset keuhkohtaumatautipotilaiden inhaloimien Striverdi Respimat -annosten tuottamaan systeemiseen altistukseen otetaan huomioon.

Munuaisten vajaatoiminta

Systeeminen altistus ei suurentunut kliinisesti oleellisessa määrin munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Maksan vajaatoiminta

Olodaterolin eliminaatiossa ja proteiineihin sitoutumisessa ei havaittu eroja lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden verrokkien välillä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty tutkimuksia.

Rotu

Farmakokinetiikan tietojen vertailu tutkimusten sisällä ja välillä osoitti, että systeeminen altistus on japanilaisilla ja muilla aasialaisilla tendenssinomaisesti suurempi kuin valkoisilla.

Turvallisuusriskejä ei havaittu enintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa Striverdi Respimat -annos oli enintään kaksinkertainen suositeltuihin hoitoannoksiin nähden ja joihin osallistui valkoisista ja aasialaisista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä kokeissa on havaittu haittoja vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla havaittiin munasarjaliepeen leiomyomien ilmaantuvuuden suurenemista ja hiirillä kohdun leiomyomien ja leiomyosarkoomien ilmaantuvuuden suurenemista. Tätä pidetään luokka vaikutuksena, jota todetaan suurille β_2 -agonistiannoksille pitkäaikaisesti altistuvilla jyrsijöillä. β_2 -agonistien ei ole toistaiseksi havaittu olevan yhteydessä syöpiin ihmisellä.

Rotalla ei esiintynyt teratogeenisuutta, kun niille annettiin inhaloitavia enintään 1054 mikrog/kg/vrk annoksia (noin 1600 kertaa aikuisen ihmisen suurin suositeltu inhaloitava vuorokausiannos, 5 mikrog, suhteessa elimistön pinta-alaan [mg/m^2]). Kun tiineille NZW-kaneille annettiin inhaloitavia 2489 mikrog/kg/vrk olodateroliannoksia (> 3500-kertainen AUC_{0-24} -altistus ihmisen suurimpaan suositeltuun inhaloitavaan vuorokausiannokseen nähden), havaittiin beeta-adrenoreseptorien stimulaation tyypillisesti aiheuttamaa sikiötoksisuutta kuten läiskittäistä luutumista, luiden lyhyttä/taipumista, silmien osittaista aukeamista, suolakihalkioita ja kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia.

974 mikrog/kg/vrk inhalaatioannoksilla (noin 1580 kertaa aikuisen ihmisen suurin suositeltu inhaloitava vuorokausiannos suhteessa elimistön pinta-alaan mg/m^2) ei havaittu merkitseviä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Dinatriumedetaatti
Puhdistettu vesi
Sitruunahappo (vedetön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta
Säiliön käytönaikainen säilyvyys: 3 kuukautta

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

Huomioitavaa: Respimat uudelleenkäytettävän sumuttimen toiminnot on osoitettu 540 testisumutuksella (vastaa 9 säiliötä).

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lääkevalmisteen kanssa kosketuksissa olevan pakkauksen tyyppi ja materiaali:
Liuos on täytetty polyetyleni/polypropyleenistä valmistettuun säiliöön, jossa on polypropyleenikorkki ja kiinteä silikoninen sinetöintirengas. Säiliö on suljettu alumiinisylinterin sisään.
Yksi säiliö sisältää 4 ml inhalaationestettä.

Pakkauskoot ja laitteet:

Yksittäispakkaus: yksi Respimat uudelleenkäytettävä sumutin ja yksi säiliö, josta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta).

3 kappaleen pakkaus: yksi Respimat uudelleenkäytettävä sumutin ja kolme säiliötä, joista jokaisesta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta)

Yhden säiliön täyttöpakkaus: 1 säiliö, josta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta)

Kolmen säiliön täyttöpakkaus: 3 säiliötä, joista jokaisesta saadaan 60 suihketta (30 lääkeannosta)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30771

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.11.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.08.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.02.2023

1. LÄKEMEDLETS 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 patienten får genom munstycket.

Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsvätska, lösning

Klar, färglös inhalationsvätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Striverdi Respimat är avsedd för som bronkdilaterande underhållsbehandling för patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Läkemedlet är endast avsett för inhalation. Läkemedelsbehållaren kan endast föras in i och användas i en Respimat-inhalator.

Två puffar från Respimat inhalatorn 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 lindrig till medelsvår leverfunktionsnedsättning kan använda Striverdi Respimat i rekommenderad dos.

Det saknas data om användning av Striverdi Respimat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion kan använda Striverdi Respimat i rekommenderad dos. Det finns en begränsad mängd data om användning av Striverdi Respimat hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

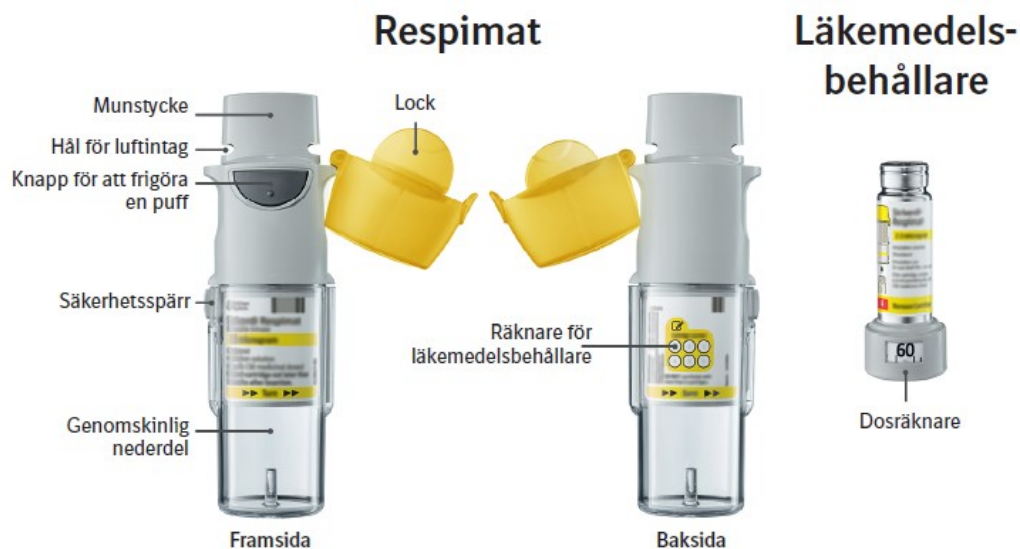
Detta läkemedel är avsett att användas endast som inhalation. Läkemedelsbehållaren kan endast föras in i och användas med Respimat inhalator för flergångsbruk. Respimat är en inhalator som genererar ett dimmoln för inhalation. Den är avsedd att användas av enbart en patient och avsedd för flera doser,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

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

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

Instruktioner för hantering och användning av Respimat inhalator för flergångsbruk

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



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

Hur du ska ta hand om din Respimat inhalator för flergångsbruk

Rengör munstycket och metalldelen inuti munstycket med en fuktig trasa eller pappersnädduk minst en gång varje vecka.



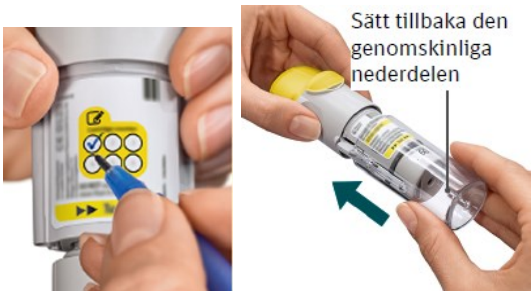
Eventuell missfärgning av munstycket påverkar inte funktionen av din Respimat inhalator för flergångsbruk. Vid behov kan du torka av utsidan av Respimat inhalator för flergångsbruk med en fuktig trasa.

När du behöver byta ut inhalatorn

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



Förbered för användning

<p>1. Ta bort den genomskinliga nederdelen</p> <ul style="list-style-type: none">• Behåll locket på.• Tryck in säkerhetsspärren samtidigt som du drar bort den genomskinliga nederdelen med andra handen.	
<p>2. Sätt in läkemedelsbehållaren</p> <ul style="list-style-type: none">• Tryck in läkemedelsbehållaren i inhalatorn• Placera inhalatorn på ett stadigt underlag och pressa bestämt nedåt tills den klickar på plats.	
<p>3. Markera att ny behållare satts in och sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen</p> <ul style="list-style-type: none">• Markera i den runda ringen för att hålla reda på antal behållare som använts.• Sätt tillbaka den genomskinliga nederdelen till rätt längd (det hörs ett klick).	

4. Vrid

- Behåll locket på.
- VRID den genomskinliga nederdelen i pilarnas riktning tills det klickar (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 du trycker på knappen.
- **När du ser att det kommer dimma**, ska du upprepa steg 4–6 ytterligare tre gånger.

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



Daglig användning

<p>VRID</p> <ul style="list-style-type: none">• Behåll locket på.• VRID den genomskinliga nederdelen i pilarnas riktning tills det klickar (ett halvt varv).	
<p>ÖPPNA</p> <ul style="list-style-type: none">• ÖPPNA locket helt.	
<p>TRYCK</p> <ul style="list-style-type: none">• Andas ut lugnt och fullständigt.• Slut läpparna runt munstycket utan att täcka för hålen för luftintag. Rikta inhalatorn mot bakre delen av svalget.• Under tiden du tar 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 du använder din inhalator igen.	

När du behöver byta ut Striverdi Respimat läkemedelsbehållare

Dosräknaren visar hur många puffar som återstår i läkemedelsbehållaren.



60 puffar återstår



Färre än 10 puffar återstår. Skaffa en ny läkemedelsbehållare.



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

4.3 Kontraindikationer

Striverdi Respimat är kontraindicerat för patienter som är överkänsliga mot olodaterol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Striverdi Respimat får inte användas för behandling av astma. Långtidseffekt och -säkerhet av olodaterol har inte undersökts hos patienter med astma.

Akut bronkospasm

Striverdi Respimat ska inte användas för behandling av akuta bronkospasmer, d.v.s. som akutläkemedel, då den är en bronkdilaterare avsedd för underhållsbehandling en gång om dagen.

Överkänslighet

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

Paradoxal bronkospasm

Liksom andra inhalationsläkemedel kan även 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 hjärtdekomensation, arytmier, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, hypertoni eller aneurysm, till patienter med tyreotoxikos eller någon sjukdom som orsakar kramper, till patienter med känd eller misstänkt förlängning av QT-intervallet (t.ex. QT > 0,44 s) och till patienter som är ovanligt känsliga för sympatomimetiska aminer.

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

Kardiovaskulära effekter

Liksom andra beta₂-agonister kan också olodaterol orsaka kliniskt betydelsefulla kardiovaskulära effekter hos vissa patienter, vilket tar sig uttryck i en ökning av puls eller blodtryck och/eller andra symtom. Om sådana effekter uppstår kan behandlingen behöva avbrytas. Dessutom har betaagonister observerats ge upphov till

förändringar på EKG, såsom flackare T-våg och ST-sänkning. Den kliniska signifikansen av dessa observationer är dock okänd.

Hypokalemi

Beta₂-agonister kan orsaka signifikant hypokalemi hos vissa patienter, vilket kan leda till kardiovaskulära biverkningar. Sänkningen av serumkaliumnivåerna är vanligtvis övergående, och kaliumtillskott behövs därmed inte. Hos patienter med svår KOL kan hypokalemin förvärras av hypoxi och annan samtidig behandling (se avsnitt 4.5), vilket kan öka mottagligheten för arytmier.

Hyperglykemi

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

Anestesi

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

Hjälpämnen

Bensalkoniumklorid kan orsaka väsande andning och andningssvårigheter (kramp i luftrören), särskilt om du har astma.

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

Patienter som regelbundet har inhaled kortverkande beta₂-agonister (t.ex. 4 gånger dagligen) ska instrueras att använda dessa endast för symtomlindring av akuta luftvägssymtom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Adrenerga medel

Samtidig behandling med andra adrenerga medel (som monoterapi 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 betaagonister (se avsnitt 4.4).

Betablockerare

Betablockerare kan försvaga eller motverka effekten av Striverdi Respimat. Striverdi Respimat får därför ges tillsammans med betablockerare (inklusive ögondroppar) endast om det finns tvingande skäl till detta. I detta sammanhang bör 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 observerats i läkemedelsinteraktionsstudier med samtidig administrering av olodaterol och flukonazol, som användes som modells substans för CYP2C9-hämmare.

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

Samtidig administrering av olodaterol och tiotropium har ingen relevant effekt på den systemiska exponeringen av något av läkemedlen.

In vitro-studier har visat att olodaterol inte hämmar CYP-enzymmer eller läkemedelstransportörer vid de plasmakoncentrationer som uppnåtts vid klinisk användning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av Striverdi Respimat i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter vid kliniskt relevant exponering (se avsnitt 5.3).

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

Liksom andra beta₂-agonister kan olodaterol förhindra värkarbetet vid förlossningar på grund av dess avslappnande effekt på livmoderns glatta muskulatur.

Amning

Kliniska data från ammande kvinnor som exponerats för olodaterol saknas.

Det är okänt om olodaterol eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska djurdata har visat att olodaterol och/eller dess metaboliter utsöndras 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 ammade barnet.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Striverdi Respimat efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Kliniska data avseende påverkan på fertilitet saknas för Striverdi Respimat. Prekliniska studier med olodaterol påvisade inga negativa effekter 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.

Patienterna ska dock upplysas om att yrsel har rapporterats i kliniska studier. Därför ska försiktighet rekommenderas vid framförande av fordon och användande av maskiner. Om patienterna upplever yrsel ska de undvika att utföra potentiellt riskfyllda uppgifter såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna vid de rekommenderade doserna var nasofaryngit, yrsel, hypertoni, utslag och artralgi. Dessa var vanligtvis lindriga eller medelsvåra.

b. Tabellerad sammanfattning av biverkningar

Frekvenserna som tilldelats de listade biverkningarna nedan är baserade på grovt beräknade incidenser av biverkningar (d.v.s. händelser som hänförs till olodaterol) som observerats i gruppen (1 035 patienter) som fick 5 mikrogram olodaterol i sex poolade, placebokontrollerade kliniska studier med parallella grupper med KOL-patienter, där behandlingsperiodernas längd sträckte sig 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/biverkning	Frekvens
<u>Infektioner och infestationer</u>	
Nasofaryngit	Mindre vanliga
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	
Yrsel	Mindre vanliga
<u>Blodkärl</u>	
Hypertoni	Sällsynta
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	
Utslag	Mindre vanliga
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	
Artralgi	Sällsynta

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Förekomsten av utslag kan anses vara en överkänslighetsreaktion mot Striverdi Respimat. Liksom med andra topikalt 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 som förknippas med klassen betaagonister (t.ex. takykardi, arytmier, palpitationer, myokardiskemi, angina pectoris, hypertoni eller hypotoni, tremor, huvudvärk, nervositet, sömnlöshet, yrsel, muntorrhet, illamående, muskelspasmer, trötthet, allmän sjukdomskänsla, hypokalemi, hyperglykemi och metabolisk acidosis).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling av överdos

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar; selektiva beta-2-stimulerande medel, ATC-kod: R03AC19

Verkningsmekanism

Olodaterol binder med hög affinitet och hög selektivitet till humana beta₂-receptorer.

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 relaxering av 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.

Betareceptorer delas in i tre subtyper, där beta₁-receptorer främst uttrycks på glatt muskulatur i hjärtat, beta₂-receptorer uttrycks övervägande i den glatta muskulaturen i luftvägarna och beta₃-receptorer uttrycks övervägande i fettvävnad. Beta₂-agonister har en bronkdilaterande effekt. Även om beta₂-receptorer är den dominerande adrenerga receptortypen i den glatta muskulaturen i luftvägarna finns de också på cellmembranen av en mängd andra celltyper, inklusive lungepitel- och endotelceller, och i hjärtat. Den exakta

funktionen hos beta₂-receptorer i hjärtat är inte känd, men förekomsten av dem medför dock en risk för att till och med mycket selektiva beta₂-agonister kan ha effekt på hjärtat.

Effekter på hjärtats elektrofysiologi

Olodaterols effekt på QT-/QTc-intervallet på EKG undersöktes hos 24 friska frivilliga (både män och kvinnor) i en dubbelblind, randomiserad, placebo- och aktivt kontrollerad studie, där moxifloxacin användes som aktivt jämförelseläkemedel. När enkeldoser av olodaterol på 10, 20, 30 och 50 mikrogram jämfördes med placebo konstaterades en dosberoende ökning av medelvärdet för förändringar från utgångsläget i QT-intervallet 20 minuter till 2 timmar efter dosering, från 1,6 millisekunder (10 mikrogram olodaterol) till 6,5 millisekunder (50 mikrogram olodaterol), och den övre gränsen för det tvåsidiga konfidensintervallet på 90 % var under 10 millisekunder vid alla dosnivåer för individuellt korrigerat QT-intervall (QTcI).

Effekten av 5 mikrogram och 10 mikrogram Striverdi Respimat på hjärtfrekvens och hjärtrytm undersöktes genom kontinuerlig EKG-kontroll under 24 timmar (Holter-EKG) i en undergrupp omfattande 772 patienter under 48 veckor långa placebokontrollerade kliniska fas 3-studier. Det observerades inga dos- eller tidsberoende trender eller mönster beträffande storleken på medelförändringarna av hjärtfrekvens eller prematura hjärtslag. Inga signifikanta skillnader i förändringarna av antalet prematura hjärtslag från utgångsläget till avslutad behandling observerades mellan grupperna som fick 5 mikrogram olodaterol, 10 mikrogram olodaterol eller placebo.

Klinisk effekt och säkerhet

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

- (i) två likadana 48 veckor långa placebo- och aktivt kontrollerade parallellgruppsstudier med 12 mikrogram formoterol som aktivt jämförelseläkemedel [studierna 1 och 2]
- (ii) två likadana 48 veckor långa placebokontrollerade parallellgruppsstudier [studierna 3 och 4]
- (iii) två likadana 6 veckor långa placebo- och aktivt kontrollerade cross-overstudier med 12 mikrogram formoterol som aktivt jämförelseläkemedel [studierna 5 och 6]
- (iv) två likadana 6 veckor långa placebo- och aktivt kontrollerade cross-overstudier med 18 mikrogram tiotropium administrerat med HandiHaler en gång dagligen som aktivt jämförelseläkemedel [studierna 7 och 8].

Alla studier innefattade lungfunktionstester (forcerad expiratorisk volym under första sekunden, FEV₁). I de 48 veckor långa studierna utvärderades lungfunktionssvar vid topp- (AUC₀₋₃) och dalvärdena, och i de 6 veckor långa studierna utvärderades lungfunktionsprofilen över ett kontinuerligt doseringsintervall på 24 timmar. De två likadana 48 veckor långa placebo- och aktivt kontrollerade studierna innefattade också dyspnémätning med hjälp av Transition Dyspnea Index (TDI-skalan) samt mätning av hälsorelaterad livskvalitet med frågeformuläret St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Patienterna som inkluderades i fas III-programmet var 40 år eller äldre och hade en klinisk KOL-diagnos. De hade rökt i minst 10 paketår och hade en medelsvår till mycket svår lungfunktionsnedsättning (FEV₁ mindre än 80 % av förväntat normalvärde efter användning av bronkdilaterare [GOLD-stadium II–IV]; FEV₁/FVC-kvot på mindre än 70 % efter användning av bronkdilaterare).

Patientkaraktäristika

Majoriteten av de 3 104 patienterna som rekryterades till de globala 48 veckor långa studierna [studierna 1 och 2 samt 3 och 4] var män (77 %), vita (66 %) eller asiater (32 %) och hade en medelålder på 64 år. Medelvärdet för FEV₁ efter användning av en bronkdilaterare var 1,38 l (GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). Medelvärdet 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 stratifierades enligt tiotropiumanvändning. I alla fyra studierna var de primära effektmått för lungfunktion förändringen i FEV₁ AUC₀₋₃ från utgångsläget före behandling samt förändringen i FEV₁-dalvärdet (före dosering) från utgångsläget före behandling (efter 24 veckor i studierna 1 och 2; efter 12 veckor i studierna 3 och 4).

Sexveckorsstudierna (studierna 5 och 6 samt 7 och 8) genomfördes i Europa och Nordamerika. I studierna 5 och 6 var majoriteten av de 199 rekryterade patienterna män (53 %) och vita (93 %) med en medelålder på 63 år. Medelvärdet för FEV₁ efter användning av en bronkdilaterare var 1,43 l (GOLD II [54 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [7 %]). Medelvärdet 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 studierna 7 och 8 var majoriteten av de 230 rekryterade patienterna män (69 %) och vita (99,6 %) med en medelålder på 62 år. Medelvärdet för FEV₁ efter användning av en bronkdilaterare var 1,55 l (GOLD II [57 %], GOLD III [35 %], GOLD IV [7 %]). Medelvärdet 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 de 48 veckor långa 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 dosen (medelökning av FEV₁ på 0,130 l jämfört med utgångsvärdet på 1,18 l före behandling). Den signifikanta förbättringen av lungfunktionen bibehölls i 24 timmar (medelökning av FEV₁ AUC₀₋₃ på 0,162 l jämfört med placebo, $p < 0,0001$; medelökning av FEV₁-dalvärdet vid 24 timmar på 0,071 l jämfört med placebo, $p < 0,0001$). Förbättringen av lungfunktionen var tydlig hos både tiotropiumanvändare och icke-tiotropiumanvändare. Storleken på den bronkdilaterande effekten av olodaterol (FEV₁ AUC₀₋₃-respons) var beroende av graden av reversibilitet beträffande begränsningen av luftflödet vid utgångsläget (testades genom administrering av en kortverkande bronkdilaterande betaagonist). Patienter som hade en högre grad av reversibilitet vid utgångsläget uppvisade generellt en bättre bronkdilaterande respons med olodaterol än patienter med en lägre grad av reversibilitet vid utgångsläget. För både olodaterol och det aktiva jämförelseläkemedlet var den bronkdilaterande effekten (uppmätt i liter) lägre hos patienter med svårare KOL. Den bronkdilaterande effekten av Striverdi Respimat bibehölls genom hela den 48 veckor långa behandlingsperioden. Striverdi Respimat förbättrade också PEF-värdena (det maximala utandningsflödet) morgon och kväll vid patientens dagliga mätningar jämfört med placebo.

I sexveckorsstudierna förbättrade Striverdi Respimat FEV₁-responsen i signifikant högre utsträckning än placebo ($p < 0,0001$) under hela doseringsintervallet på 24 timmar (medelökning av FEV₁ AUC₀₋₃ på 0,175 l [studierna 5 och 6] och 0,211 l [studierna 7 och 8] jämfört med placebo, $p < 0,0001$; medelökning av FEV₁ AUC₀₋₂₄ på 0,137 l [studierna 5 och 6] och 0,168 l [studierna 7 och 8] jämfört med placebo, $p < 0,0001$; medelökning av FEV₁-dalvärdet vid 24 timmar på 0,102 l [studierna 5 och 6] och 0,134 l [studierna 7 och 8] jämfört med placebo, $p < 0,0001$). Förbättringen av lungfunktionen var jämförbar med den vid användning av formoterol två gånger dagligen (studierna 5 och 6; medelökning av FEV₁ AUC₀₋₃ på 0,205 l jämfört med placebo; medelökning av FEV₁-dalvärdet vid 24 timmar på 0,108 l jämfört med placebo [$p < 0,0001$]) eller

tiotropium administrerat med HandiHaler en gång dagligen (studierna 7 och 8; medelökning av FEV₁ AUC₀₋₃ på 0,211 l jämfört med placebo; medelökning av FEV₁-dalvärdet vid 24 timmar på 0,129 l jämfört med placebo [p < 0,0001]).

Dyspné, hälsorelaterad livskvalitet, användning av akutläkemedel, patientens allmänna bedömning

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

Efter 24 veckor fanns ingen signifikant skillnad mellan Striverdi Respimat, formoterol och placebo i fokala TDI-poäng, på grund av en oväntad förbättring av måendet hos personerna i placebogruppen i ena studien (tabell 1). Vid en *post hoc*-analys, där de patienter som avbrutit behandlingen beaktades, var skillnaden mellan Striverdi Respimat och placebo signifikant.

Tabell 1 TDI-poäng efter 24 veckors behandling

		Medelvärde för behandlingen	Skillnad jämfört med placebo Medelvärde (p-värde)
Primäranalys	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 mikrog x 1	1,9 (0,2)	0,3 (p = 0,1704)
	Formoterol 12 mikrog x 2	1,8 (0,2)	0,2 (p = 0,3718)
Post hoc-analys	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 mikrog x 1	2,0 (0,2)	0,5 (p = 0,0270)
	Formoterol 12 mikrog x 2	1,8 (0,2)	0,4 (p = 0,1166)

Efter 24 veckor hade Striverdi Respimat signifikant förbättrat medelvärdet för totala SGRQ-poäng jämfört med placebo (tabell 2), och förbättringar sågs på alla tre områden som SGRQ-formuläret täcker (symtom, aktiviteter, inverkan). I jämförelse med placebo uppvisade en högre andel av de patienter som behandlades med Striverdi Respimat (50,2 % jämfört med 36,4 %, $p < 0,0001$) en förbättring av totala SGRQ-poäng som översteg den minsta kliniskt betydelsefulla förändringen (MCID) (4 enheter).

Tabell 2 Totala SGRQ-poäng efter 24 veckors behandling

		Medelvärde för behandlingen (förändring från utgångsläget)	Skillnad jämfört med placebo Medelvärde (p-värde)
Total-poäng	Utgångsläge	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 mikrog x 1	38,8 (-5,6)	-2,8 (p = 0,0034)
	Formoterol 12 mikrog x 2	40,4 (-4,0)	-1,2 (p = 0,2009)

Patienter som behandlades med Striverdi Respimat använde akutläkemedel i form av salbutamol dag- och natttid i mindre grad i jämförelse med de patienter som fick placebo.

I alla 48 veckor långa studier upplevde patienterna som behandlats med Striverdi Respimat en större förbättring av sin luftvägssjukdom i jämförelse med de patienter som fått placebo, vilket mättes genom patientens allmänna bedömning, Patient's Global Rating (PGR).

Pediatrik 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 personer, KOL- och astmapatienter efter oral inhalation av preparatet i terapeutiska doser eller doser högre än dessa.

Olodaterol uppvisade linjär farmakokinetik med en dosproportionell ökning av den systemiska exponeringen efter inhalede enkeldoser på 5–70 mikrogram och efter upprepade inhalationer en gång dagligen av doser på 2–20 mikrogram.

Vid upprepade inhalationer en gång dagligen uppnåddes steady state för olodaterol i plasma efter 8 dagar, och exponeringen var upp till 1,8 gånger större i jämförelse med en enkeldos.

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

Absorption

Olodaterol når generellt maximal plasmakoncentration inom 10–20 minuter efter inhalation av läkemedlet. Hos friska frivilliga uppskattades den absoluta biotillgängligheten för olodaterol efter inhalation vara ungefär 30 %, medan den absoluta biotillgängligheten var under 1 % när läkemedlet gavs som en oral lösning. Den systemiska tillgängligheten för olodaterol efter inhalation bestäms således främst av lungabsorptionen.

Distribution

Olodaterol uppvisar flerkompartimentkinetik vid såväl inhalering som vid intravenös administrering. Distributionsvolymen är stor (1 110 l), vilket tyder på en omfattande distribution till vävnader. *In vitro* har [¹⁴C]-märkt 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 metoxidelen följt av konjugering. Av de sex metaboliter som identifierats är det endast den icke-konjugerade demetyleringsprodukten som binder till beta₂-receptorer. Denna metabolit är dock inte detekterbar i plasma efter inhalering under lång tid av den rekommenderade terapeutiska dosen eller doser upp till 4 gånger den terapeutiska nivån. Olodaterol betraktas därför som den enda relevanta föreningen vad beträffar farmakologisk verkan.

CYP450-isoenzymerna CYP2C9 och CYP2C8, och i mycket liten utsträckning även CYP3A4, är involverade i O-demetyleringen av olodaterol, medan isoformerna UGT2B7, UGT1A1, 1A7 och 1A9 av uridindifosfatglykosyltransferas har visats vara involverade i bildandet av olodaterolglukuronider.

Eliminering

Totalclearance för olodaterol hos friska frivilliga är 872 ml/min och renalt clearance är 173 ml/min.

Efter intravenös administrering av [¹⁴C]-märkt olodaterol utsöndrades 38 % av den radioaktiva dosen i urin och 53 % återfanns i faeces. Andelen oförändrat olodaterol som återfanns i urin efter intravenös administrering var 19 %. Efter oral administrering utsöndrades endast 9 % av radioaktiviteten (0,7 % som oförändrat olodaterol) i urin, medan huvuddelen återfanns i faeces (84 %). Mer än 90 % av dosen utsöndrades inom 6 dagar efter intravenös administrering respektive 5 dagar efter peroral administrering. Vid steady state utsöndrades 5–7 % av olodateroldosen som oförändrat olodaterol i urinen hos friska frivilliga efter inhalation inom doseringsintervallet.

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

c. Patientrelaterade faktorer

En farmakokinetisk metaanalys av data från två kontrollerade kliniska studier inkluderade 405 patienter med KOL och 296 patienter med astma, vilka fick behandling med Striverdi Respimat.

Analysen visade att ingen dosjustering till följd av effekten av ålder, kön eller vikt på den systemiska exponeringen är nödvändig för patienter med KOL efter inhalation av Striverdi Respimat.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Etnicitet

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

Inga säkerhetsrisker observerades i upp till ett år långa kliniska studier med vita och asiater som fick behandling med Striverdi Respimat i doser upp till två gånger den rekommenderade terapeutiska dosen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Gängse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. En ökad incidens av leiomyom i mesovarium hos råttor samt uterusmyom och leiomyosarkom hos möss observerades. Dessa betraktas som klasseffekter som uppträder hos gnagare efter långtidsexponering för höga doser β_2 -agonister. Hittills har inte β_2 -agonister associerats med cancer hos människa.

Inga teratogena effekter förekom hos råttor som inhalerade doser på upp till 1 054 mikrogram/kg/dag (ungefär 1 600 gånger den högsta rekommenderade dagliga inhalationsdosen för vuxna, 5 mikrogram, i förhållande till kroppsytan [mg/m^2]). När dräktiga NZW-kaniner inhalerade olodateroldoser på 2 489 mikrogram/kg/dag (>3 500 gånger högre AUC_{0-24} -exponering jämfört med den högsta rekommenderade dagliga inhalationsdosen för vuxna) observerades fetal toxicitet som är karakteristisk vid stimulering av betaadrenerga receptorer och som inkluderar ojämn benbildning, korta/böjda skelettdelar, delvis öppna ögon, gomspalt och kardiovaskulära avvikelser.

Inga signifikanta effekter observerades vid inhalerade doser om 974 mikrogram/kg/dag (ungefär 1 580 gånger högre än den högsta rekommenderade dagliga inhalationsdosen för vuxna, i förhållande till kroppsytan [mg/m^2]).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Dinatriumedetat
Renat vatten
Citronsyra (vattenfri)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Hållbarhet av läkemedelsbehållare vid användning: 3 månader

Hållbarhet av inhalator vid användning: 1 år
Rekommenderad användning: 6 läkemedelsbehållare per inhalator

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ och material i behållaren som är i kontakt med läkemedlet:
Lösningen fylls i en behållare av polyeten/polypropen med ett polypropenlock med integrerad silikonring för försegling. Behållaren ligger i en aluminiumcylinder.
Varje behållare innehåller 4 ml inhalationsvätska.

Förpackningsstorlekar och inhalatorer:

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

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

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion 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

30771

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08.11.2013
Datum för den senaste förnyelsen: 10.08.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.02.2023