

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Striverdi Respimat 2,5 mikrogramů roztok k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Podaná dávka obsahuje olodaterolum 2,5 mikrogramů (ve formě olodateroli hydrochloridum) na 1 vstřík.

Podaná dávka je dávka, která je pro průchodu náustkem pacientovi k dispozici.

Pomocná látka se známým účinkem: Tento léčivý přípravek obsahuje 0,0011 mg benzalkonium-chloridu v jednom vstříku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci

Čirý bezbarvý roztok k inhalaci

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Striverdi Respimat je indikován k udržovací bronchodilatační léčbě u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek je určen pouze k inhalaci. Náplň lze vložit a použít pouze s inhalátorem Respimat.

Jednu léčivou dávku tvoří dva vstříky z inhalátoru Respimat.

Dospělí

Doporučená dávka je 5 mikrogramů olodaterolu podaná dvěma vstříky z inhalátoru Respimat jednou denně, ve stejnou denní dobu.

Doporučená dávka nesmí být překročena.

Starší pacienti

Starší pacienti mohou používat přípravek Striverdi Respimat v doporučené dávce.

Porucha funkce jater

Pacienti s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater mohou používat přípravek Striverdi Respimat v doporučené dávce.

Neexistují žádné dostupné údaje o použití přípravku Striverdi Respimat u pacientů se závažnou poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mohou používat přípravek Striverdi Respimat v doporučené dávce. Existuje omezená zkušenost s použitím přípravku Striverdi Respimat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace

Neexistují žádné relevantní zkušenosti s použitím přípravku Striverdi Respimat u pediatrické populace (do 18 let věku).

Způsob podání

K zajištění správného podání léčivého přípravku má být pacientovi ukázáno, jak správně používat inhalátor, lékařem nebo jiným zdravotnickým pracovníkem.

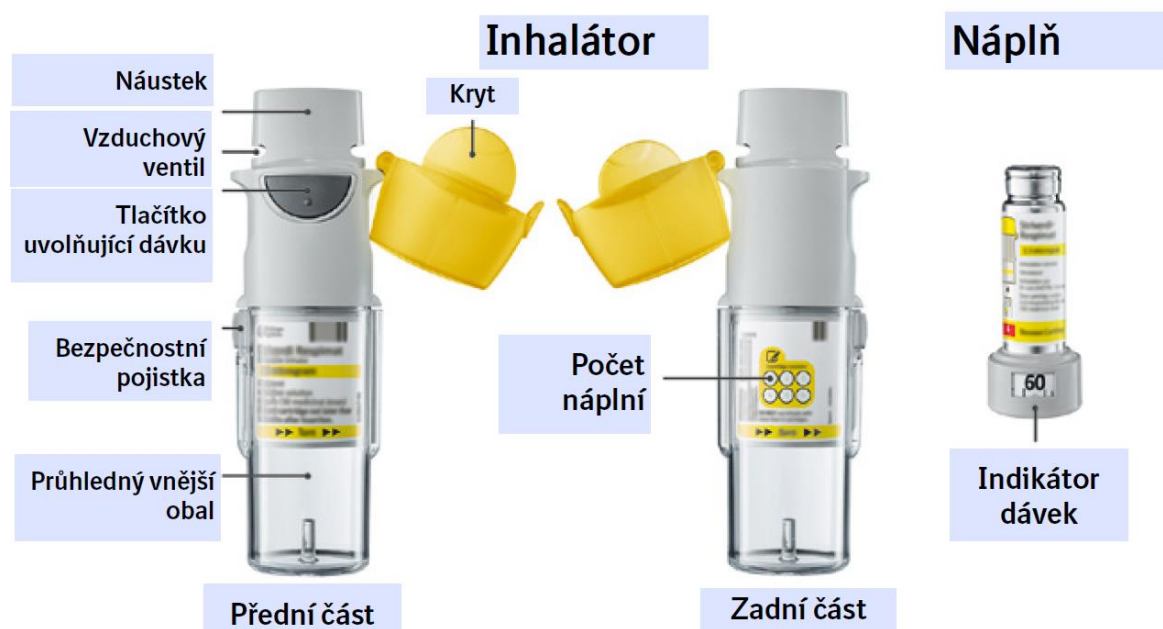
STRIVERDI RESPIMAT

Návod k použití

Úvod

Seznamte se s tímto návodem k použití před tím, než začnete inhalátor pro opakované použití přípravku Striverdi Respimat používat.

Pacient bude inhalátor používat pouze JEDNOU DENNĚ. Při každém použití se provedou DVA VSTRÍKY.



- Pokud inhalátor nebyl používán déle než 7 dní, provede se jeden vstřík s inhalátorem otočeným náustkem směrem k zemi.
- Pokud inhalátor nebyl používán déle než 21 dnů, opakují se kroky 4 až 6 v bodě „Příprava inhalátoru k použití“, dokud se neobjeví zřetelný obláček. Pak se znovu třikrát opakují kroky 4 až 6.

Jak pečovat o inhalátor pro opakované použití přípravku Striverdi Respimat

Očištění náustku včetně jeho vnitřní kovové součásti provádějte pouze vlhkou látkou nebo papírovým kapesníkem, a to nejméně jedenkrát týdně.

Funkci inhalátoru pro opakované použití přípravku Striverdi Respimat neovlivňují žádné menší změny barvy náustku.





V případě potřeby otřete vnější část inhalátoru pro opakované použití přípravku Striverdi Respimat vlhkým hadříkem.



Kdy je nutné inhalátor vyměnit

Pokud pacient v inhalátoru použil již 6 náplní, pacient obdrží nový inhalátor pro opakované použití, který je součástí balení přípravku Striverdi Respimat.




Příprava inhalátoru k použití

<p>1. Sejměte průhledný vnější obal</p> <ul style="list-style-type: none">• Kryt zůstává uzavřen.• Stiskněte bezpečnostní pojistku a současně druhou rukou stáhněte průhledný vnější obal směrem dolů.	
<p>2. Vložte náplň</p> <ul style="list-style-type: none">• Zasuňte náplň do inhalátoru.• Náplň je nutno zasunovat silně tlakem proti pevnému povrchu, až zacvakne na své místo.	
<p>3. Zaznamenejte počet použitých náplní</p> <ul style="list-style-type: none">• Zaškrtněte políčko na štítku inhalátoru pro kontrolu počtu již použitých náplní.• Vraťte průhledný vnější obal na své místo, až zacvakne.	
<p>4. Otočte průhledný vnější obal</p> <ul style="list-style-type: none">• Kryt zůstává uzavřen.• Otáčejte průhledným vnějším obalem ve směru šipek na štítku, dokud se neozve cvaknutí (půl otáčky).	

<p>5. Otevřete kryt</p> <ul style="list-style-type: none"> Otevřete kryt tak, aby plně odskočil. 	
<p>6. Stiskněte</p> <ul style="list-style-type: none"> Namiřte inhalátor směrem k zemi. Stiskněte tlačítko uvolňující dávku. Uzavřete kryt. Opakujte kroky 4-6, dokud se neobjeví zřetelný obláček. Jakmile se objeví zřetelný obláček, opakujte kroky 4-6 ještě třikrát. <p>Inhalátor je nyní připraven k použití pro 60 vstříků (30 léčivých dávek).</p>	

Denní používání inhalátoru

<p>OTÁČEJTE</p> <ul style="list-style-type: none"> Kryt zůstává uzavřen. OTÁČEJTE průhledným vnějším obalem ve směru šipek na štítku, dokud se neozve cvaknutí (půl otáčky). 	
--	--

<p>OTEVŘETE</p> <ul style="list-style-type: none"> • OTEVŘETE kryt tak, aby plně odskočil. 	
<p>STISKNĚTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomalu a plně vydechněte. • Sevřete rty těsně kolem konce náustku, aniž byste jimi překryl(a) vzduchový ventil. Nasměrujte inhalátor směrem k zadní vnitřní části krku. • Během pomalého a hlubokého nádechu ústy STISKNĚTE prstem tlačítko uvolňující dávku a pokračujte v pomalém nádechu tak dlouho, jak je to pro Vás možné. • Zadržte dech na 10 sekund nebo na tak dlouho, jak je to pro Vás možné. • Opakujte kroky „OTÁČEJTE“, „OTEVŘETE“, „STISKNĚTE“ celkem pro 2 vstříky. • Přiklopte kryt, dokud nebudete potřebovat inhalátor znovu použít. 	

Kdy je nutné náplň Striverdi Respimat vyměnit

Indikátor dávek ukazuje, na kolik vstříků vystačí zbytek náplně v inhalátoru.



Zbývá 60 vstříků.



Zbývá méně než 10 vstříků. Je třeba obdržet novou náplň.



Náplň je zcela spotřebována. Otočte průhledným vnějším obalem inhalátoru, tím ji uvolníte. Inhalátor je nyní v uzamčené poloze. Vyjměte spotřebovanou náplň z inhalátoru a poté vložte náplň novou (pokračujte krokem 2).

4.3 Kontraindikace

Striverdi Respimat je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na olodaterol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Astma

Striverdi Respimat nemá být používán při astmatu. Dlouhodobá účinnost a bezpečnost olodaterolu u astmatu nebyla zkoumána.

Akutní bronchospasmus

Striverdi Respimat, bronchodilatans, podávané jednou denně k udržovací léčbě, nelze použít jako léčbu akutních záchvatů bronchospasmu, tj. jako úlevovou terapii.

Hypersenzitivita

Podobně jako u všech léků také po podání přípravku Striverdi Respimat mohou nastat reakce okamžité hypersenzitivity.

Paradoxní bronchospasmus

Podobně jako u jiných inhalačních léků může Striverdi Respimat vyvolat paradoxní bronchospasmus, který může mít život ohrožující průběh. Pokud dojde k paradoxnímu bronchospasmu, podávání přípravku Striverdi Respimat je nutno ihned přerušit a zahájit alternativní léčbu.

Systémové účinky

Beta₂-adrenergní agonisty s dlouhodobým účinkem je třeba podávat opatrně u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, zejména při ischemické chorobě srdeční, těžké kardiální dekompenzaci, srdečních arytmiích, hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, hypertenzi, při přítomnosti aneurysmatu, u pacientů s křečovými stavy nebo s tyreotoxikózou, u pacientů se známým nebo suspektním prodloužením intervalu QT (například QT > 0,44 s) a u pacientů, kteří jsou nadměrně vnímaví k sympatomimetickým aminům.

Z klinických studií byli vyloučeni pacienti s anamnézou infarktu myokardu během posledního roku, s nestabilní nebo život ohrožující srdeční arytmií, pacienti hospitalizovaní pro srdeční selhání během posledního roku, nebo s diagnózou paroxysmální tachykardie (>100 tepů za minutu). Proto jsou zkušenosti s těmito skupinami pacientů omezené. Striverdi Respimat je nutno u těchto skupin pacientů používat opatrně.

Kardiovaskulární účinky

Podobně jako jiné léky ze skupiny beta₂-adrenergních agonistů může olodaterol vyvolat u některých pacientů klinicky významné kardiovaskulární účinky, které se projevují zvýšením tepové frekvence, krevního tlaku a/nebo přítomností příznaků. V případě, že se takové účinky objeví, je nutné zvážit možné přerušování léčby. Navíc bylo hlášeno, že beta-adrenergní agonisté vedou ke změnám křivky EKG, jako je oploštění T vln a deprese segmentu ST, ačkoli klinický význam těchto pozorování není znám.

Hypokalemie

Beta₂-adrenergní agonisté mohou u některých pacientů vyvolat významnou hypokalemii, která má potenciál působit nežádoucí kardiovaskulární účinky. Pokles draslíku v séru je obvykle přechodný a nevyžaduje suplementaci. U pacientů se závažnou CHOPN může být hypokalemie potencována hypoxií a současným podáváním jiných léků (viz bod 4.5), což může zvýšit náchylnost ke vzniku srdečních arytmií.

Hyperglykemie

Inhalace vysokých dávek beta₂-adrenergních agonistů může vést ke zvýšení plazmatické glukózy.

Anestezie

V případě plánované operace s použitím halogenových uhlovodíkových anestetik je nutná opatrnost z důvodu zvýšené náchylnosti k nežádoucím kardiálním účinkům beta-agonisticky působících bronchodilatancií.

Pomocné látky

Benzalkonium-chlorid může způsobit sípání nebo dýchací obtíže. Zvýšené riziko těchto nežádoucích účinků je u pacientů s astmatem.

Striverdi Respimat nemá být používán spolu s jinými léky obsahujícími dlouhodobě působící beta₂-adrenergní agonisty.

Pacienti, kteří pravidelně užívají beta₂-adrenergní agonisty s krátkodobým účinkem (například čtyřikrát denně), mají být poučeni o jejich užívání pouze k symptomatické úlevě od akutních dýchacích potíží.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Adrenergní léky

Současné podávání jiných léčivých přípravků působících na adrenergní receptory (samotných nebo jako součást kombinované léčby) může umocnit nežádoucí účinky přípravku Striverdi Respimat.

Deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretika

Současná léčba deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretiky nešetřícími kalium může umocnit hypokalemický účinek adrenergních agonistů (viz bod 4.4).

Betablokátory

Beta-adrenergní blokátory mohou oslabit nebo působit proti účinku přípravku Striverdi Respimat. Proto má být Striverdi Respimat podáván společně s betablokátory (včetně očních kapek) pouze při závažných důvodech pro jejich použití. Za této situace je nutno zvážit podávání kardioselektivních betablokátorů a při léčbě je nutná opatrnost.

Inhibitory MAO a tricyklická antidepresiva, léky prodlužující QTc interval

Inhibitory monoaminooxidázy nebo tricyklická antidepresiva či jiné léky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval, mohou zesílit účinek přípravku Striverdi Respimat na kardiovaskulární systém.

Farmakokinetické lékové interakce

Při současném podávání s flukonazolem, který byl použit jako modelový inhibitor CYP2C9, nebyl pozorován ve studiích lékových interakcí žádný významný vliv na systémovou expozici olodaterolu.

Současné podávání spolu s ketokonazolem, který je silným inhibitorem P-gp a CYP, vedlo ke zvýšení systémové expozice olodaterolu přibližně o 70 %. Není nutná žádná úprava dávky.

Společné podávání olodaterolu a tiotropia nemělo žádný významný vliv na systémovou expozici některého z obou těchto léků.

Výzkum *in vitro* ukázal, že olodaterol v plazmatických koncentracích, kterých je dosahováno v klinické praxi, neinhibuje enzymy CYP nebo transportéry léků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Striverdi Respimat u těhotných žen.

Studie provedené u zvířat nenaznačují přímé nebo nepřímé nežádoucí účinky s ohledem na reprodukční toxicitu při klinicky významných expozicích (viz bod 5.3).

V rámci preventivního opatření je vhodné vyhnout se podávání přípravku Striverdi Respimat během těhotenství.

Olodaterol, podobně jako další beta₂-adrenergní agonisté, může bránit porodu z důvodu relaxačního účinku na hladkou svalovinu dělohy.

Kojení

Klinické údaje o kojících ženách užívajících olodaterol nejsou k dispozici.

Není známo, zda dochází k vylučování olodaterolu či jeho metabolitů do mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování olodaterolu a/nebo jeho metabolitů do mateřského mléka.

Vzhledem k tomu, že systémová expozice kojících žen olodaterolu a jeho metabolitům je při dávce 5 mikrogramů denně u člověka zanedbatelná, nejsou očekávány významné účinky na novorozence a kojence.

Je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu přípravkem Striverdi Respimat, přičemž je nutno zvažovat přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro matku.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility nejsou pro přípravek Striverdi Respimat k dispozici. Předklinické studie provedené s olodaterolem neprokázaly žádný nežádoucí účinek na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti však musí být informováni o tom, že v klinických studiích byla hlášena závrať. Proto je nutno doporučit opatrnost během řízení nebo při obsluze strojů. Pokud se u pacientů objeví závrať, mají se vyvarovat potenciálně riskantních činností, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Při doporučené dávce byly nejčastějšími nežádoucími účinky nazofaryngitida, závrať, hypertenze, kožní vyrážka a artralgie. Jejich intenzita byla obvykle mírná nebo středně závažná.

b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Četností přiřazené k níže uvedeným nežádoucím účinkům jsou založeny na hrubé frekvenci výskytu nežádoucích reakcí (tj. příhod přisuzovaných olodaterolu) pozorovaných ve skupině složené z pacientů s diagnózou CHOPN účastnících se 6 placebem kontrolovaných klinických studií s paralelním uspořádáním skupin a s trváním léčby v rozsahu 4 až 48 týdnů, kteří užívali dávku 5 mikrogramů olodaterolu (1035 pacientů).

Frekvence výskytu je definována za použití následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů / Preferovaný termín MedDRA	Frekvence
<u>Infekce a infestace</u>	
Nazofaryngitida	Méně časté

Třída orgánových systémů / Preferovaný termín MedDRA	Frekvence
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závrať	Méně časté
<u>Cévní poruchy</u>	
Hypertenze	Vzácné
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>	
Kožní vyrážka	Méně časté
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>	
Artralgie	Vzácné

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Výskyt vyrážky lze považovat za reakci přecitlivělosti na Striverdi Respimat. Jako u všech léků, které se vstřebávají lokálně, může dojít k rozvoji jiných reakcí přecitlivělosti (hypersenzitivity).

d. Profil nežádoucích účinků beta₂-agonistů

Striverdi Respimat patří do terapeutické skupiny dlouhodobě působících beta₂-adrenergických agonistů. Proto je nutno vzít v úvahu výskyt nežádoucích účinků spojených s podáváním přípravků ze skupiny beta-adrenergických agonistů, jako je tachykardie, arytmie, palpitace, ischemie myokardu, angina pectoris, hypertenze nebo hypotenze, třes, bolest hlavy, nervozita, nespavost, závrať, sucho v ústech, nauzea, svalové spazmy, únava, malátnost, hypokalemie, hyperglykemie a metabolická acidóza.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování olodaterolem pravděpodobně vyvolá přehnané účinky typické pro beta₂-adrenergní agonisty, jako je například ischemie myokardu, hypertenze nebo hypotenze, tachykardie, arytmie, palpitace, závrať, nervozita, nespavost, úzkost, bolest hlavy, třes, sucho v ústech, svalové spazmy, nauzea, únava, malátnost, hypokalemie, hyperglykemie a metabolická acidóza.

Léčba předávkování

Léčbu přípravkem Striverdi Respimat je třeba přerušit. Je indikována podpůrná a symptomatická léčba. V závažných případech je nutná hospitalizace. Lze zvážit podávání kardioselektivních betablokátorů, ale pouze s krajní opatrností, protože použití léků vyvolávajících beta-adrenergní blokádu může vyvolat bronchospasmus.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest; Selektivní agonisté beta₂-adrenergních receptorů, ATC kód: R03AC19

Mechanismus účinku

Olodaterol vykazuje u člověka vysokou afinitu a vysokou selektivitu k beta₂-adrenergním receptorům. *In vitro* studie ukázaly, že olodaterol má 241x vyšší agonistickou aktivitu na beta₂-adrenergních receptorech ve srovnání s beta₁-adrenergními receptory a 2299x vyšší agonistickou aktivitu ve srovnání s beta₃-adrenergními receptory.

Po lokálním podání inhalací tato sloučenina uplatňuje své farmakologické účinky po vazbě na beta₂-adrenergní receptory jejich aktivací.

Aktivace těchto receptorů v dýchacích cestách vede ke stimulaci enzymu intracelulární adenylátcyklázy, který zprostředkovává syntézu cyklického 3',5'-adenosin-monofosfátu (cAMP). Zvýšené hladiny cAMP navozují bronchodilataci relaxací hladkých svalových buněk v dýchacích cestách.

Olodaterol má preklinický profil dlouhodobě působícího selektivního agonisty beta₂-adrenergních receptorů (LABA) s rychlým nástupem účinku, který přetrvává nejméně 24 hodin.

Beta-adrenergní receptory se dělí na tři podtypy. Beta₁-adrenergní receptory jsou exprimovány převážně v srdeční hladké svalovině, beta₂-adrenergní receptory převážně v hladké svalovině dýchacích cest a beta₃-adrenergní receptory převážně v tukové tkáni. Beta₂-agonisté vyvolávají bronchodilataci. Ačkoliv beta₂-adrenergní receptor představuje převládající typ adrenergních receptorů v hladké svalovině dýchacích cest, jsou tyto receptory přítomny též na povrchu různých druhů jiných buněk, včetně plicních epitelálních a endoteliálních buněk a také v srdci. Přesná funkce beta₂-receptorů v srdci není známa, ale jejich přítomnost zvyšuje možnost, že dokonce i vysoce selektivně působící beta₂-adrenergní agonisté mohou mít kardiální účinky.

Účinky na srdeční elektrofyzilogii

Účinek olodaterolu na QT/QTc interval křivky EKG byl zkoumán u 24 zdravých dobrovolníků mužského a ženského pohlaví ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem a aktivní látkou (moxifloxacinem) kontrolované studii. Bylo prokázáno, že ve srovnání s placebem olodaterol v jednotlivých dávkách 10, 20, 30 a 50 mikrogramů během 20 minut až 2 hodin po podání dávky vedl k průměrné změně QT intervalu od výchozího stavu k, na dávce závislému, prodloužení o 1,6 (po 10 mikrogramech olodaterolu) až 6,5 ms (po 50 mikrogramech olodaterolu), s horní mezí oboustranných 90% intervalů spolehlivosti nižší než 10 ms při všech velikostech dávky pro individuálně korigované QT (QTcI).

Účinek 5 mikrogramů a 10 mikrogramů přípravku Striverdi Respimat na srdeční frekvenci a rytmus byl hodnocen za použití kontinuálního 24hodinového EKG záznamu (monitorace Holterem) u podskupiny 772 pacientů v placebem kontrolované studii fáze 3 s délkou trvání 48 týdnů. Ve vztahu k dávce nebo času nebyly pozorovány žádné trendy nebo zákonitosti, pokud jde o průměr velikosti změny srdeční frekvence nebo předčasných srdečních stahů. Pokud jde o předčasné srdeční stahy, změny mezi výchozím stavem a koncem léčby nesvědčily o významných rozdílech mezi olodaterolem v dávce 5 mikrogramů, 10 mikrogramů a placebem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Fáze III klinického programu zahrnovala u Striverdi Respimat čtyři páry replikovaných, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií se 3533 pacienty s diagnózou CHOPN (1281 užívalo dávku 5 mikrogramů, 1284 užívalo dávku 10 mikrogramů):

- (i) dvě replikované, placebem a aktivní látkou kontrolované studie s paralelním uspořádáním skupin v trvání 48 týdnů, s formoterolem v dávce 12 mikrogramů dvakrát denně jako aktivní srovnávací látkou (Studie 1 a 2)
- (ii) dvě replikované, placebem kontrolované studie s paralelním uspořádáním skupin v trvání 48 týdnů (Studie 3 a 4)
- (iii) dvě replikované, placebem a aktivní látkou kontrolované 6 týdnů trvající studie s cross-over (překříženým) designem s formoterolem v dávce 12 mikrogramů dvakrát denně jako aktivní srovnávací látkou (Studie 5 a 6)
- (iv) dvě replikované, placebem a aktivní látkou kontrolované 6 týdnů trvající studie s cross-over designem s tiotropiem v dávce 18 mikrogramů jednou denně jako aktivní srovnávací látkou v inhalátoru HandiHaler (Studie 7 a 8).

Všechny studie zahrnovaly měření parametrů plicních funkcí (FEV_1 – usilovně vydechnutý objem za 1. vteřinu); studie trvající 48 týdnů hodnotily odpověď na léčbu měřením vrcholové hodnoty plicních funkcí (AUC_{0-3}) a měřením nejnižší (trough) hodnoty plicních funkcí, zatímco 6 týdnů trvající studie hodnotily profil plicních funkcí během kontinuálního 24hodinového dávkovacího intervalu. Dvě replikované, placebem a aktivní látkou kontrolované studie s trváním 48 týdnů zahrnovaly také hodnocení dušnosti pomocí indexu TDI (Transition Dyspnea Index), a měření kvality života související se zdravím pomocí dotazníku SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire).

Pacienti zahrnutí do programu Fáze III byli ve věku 40 let a starší, s klinickou diagnózou CHOPN, anamnézou nejméně 10 krabičko-roků (pack-years), kteří zároveň trpěli středně závažnou až závažnou poruchou plicních funkcí (post-bronchodilatační FEV_1 nižší než 80 % predikované normy (stadium GOLD II-IV); post-bronchodilatační poměr FEV_1/FVC nižší než 70 %).

Charakteristiky pacientů

Většina ze 3104 pacientů zařazených do mezinárodních 48 týdnů trvajících studií (Studie 1 a 2, Studie 3 a 4) byli muži (77 %), běloši (66 %) nebo Asiaté (32 %), s průměrným věkem 64 let. Průměrné post-bronchodilatační FEV_1 činilo 1,38 l (stadium GOLD II (50 %), GOLD III (40 %), GOLD IV (10 %)). Průměrná hodnota odpovědi na podání β_2 -agonisty představovala 15 % hodnoty výchozího stavu (0,160 l). S výjimkou jiných β_2 -agonistů s dlouhodobým účinkem, byla jako souběžná léčba povolena veškerá plicní medikace (například tiotropium (24 %), ipratropium (25 %), inhalační steroidy (45 %), xanthiny (16 %)); zařazování pacientů do skupin bylo stratifikováno podle používání tiotropia. Ve všech čtyřech studiích byla primárním sledovaným cílem účinnost na plicní funkce měřená jako změna výchozí hodnoty parametru FEV_1 AUC_{0-3} , a změna výchozí hodnoty parametru trough FEV_1 (tj. FEV_1 před podáním dávky), (hodnoceno po 24 týdnech ve Studii 1 a 2; a po 12 týdnech ve Studii 3 a 4).

6 týdnů trvající studie (Studie 5 a 6, Studie 7 a 8) byly provedeny v Evropě a Severní Americe. Ve Studii 5 a 6 většina ze 199 zařazených pacientů byli muži (53 %), běloši (93 %), s průměrným věkem 63 let. Průměrná hodnota post-bronchodilatačního FEV_1 byla 1,43 l (stadium GOLD II (54 %), GOLD III (39 %), GOLD IV (7 %)). Průměrná odpověď na působení β_2 -agonisty činila 17 % hodnoty výchozího stavu (0,187 l). S výjimkou jiných β_2 -agonistů s dlouhodobým účinkem byla jako souběžná léčba povolena veškerá plicní medikace (například tiotropium (24 %), ipratropium (16 %), inhalační steroidy (31 %), xanthiny (0,5 %)). Ve Studii 7 a 8 většina z 230 zařazených pacientů byli muži (69 %), běloši (99,6 %), s průměrným věkem 62 let. Průměrná hodnota post-bronchodilatačního FEV_1 byla 1,55 l (stadium GOLD II (57 %), GOLD III (35 %), GOLD IV (7 %)). Průměrná odpověď na působení β_2 -agonisty činila 18 % hodnoty výchozího stavu (0,203 l). S výjimkou jiných β_2 -agonistů s dlouhodobým účinkem a anticholinergních látek, byla jako souběžná léčba povolena veškerá plicní medikace (například inhalační steroidy (49 %), xanthiny (7 %)).

Plicní funkce

Ve studiích s délkou trvání 48 týdnů vedlo používání Striverdi Respimat v dávce 5 mikrogramů jednou denně ráno k významnému zlepšení ($p < 0,0001$) plicních funkcí během 5 minut po podání první

dávky (průměrný nárůst FEV₁ o 0,130 l ve srovnání s výchozím stavem před léčbou 1,18 l). Významné zlepšení plicních funkcí se udrželo po celých 24 hodin (průměrný nárůst FEV₁ AUC₀₋₃ o 0,162 l ve srovnání s placebem, p<0,0001; průměrný nárůst trough FEV₁ po 24 hodinách o 0,071 l ve srovnání s placebem, p<0,0001); zlepšení plicních funkcí bylo patrné jak u uživatelů tiotropia, tak u pacientů, kteří tiotropium neužívali. Velikost bronchodilatačního účinku olodaterolu (hodnota odpovědi FEV₁ AUC₀₋₃) byla závislá na stupni reverzibility omezeného průtoku vzduchu ve výchozím stavu (stupeň reverzibility byl testován podáním krátkodobě působícího beta-adrenergického bronchodilatačního léčiva); pacienti s vyšším stupněm reverzibility ve výchozím stavu obecně vykazovali větší bronchodilatační odpověď na olodaterol v porovnání s pacienty s nižším stupněm reverzibility ve výchozím stavu. Jak u olodaterolu, tak i u aktivní srovnávací látky, byl bronchodilatační účinek (měřený v litrech) nižší u pacientů se závažnějším stupněm CHOPN. Bronchodilatační účinek přípravku Striverdi Respimat byl udržen po celou dobu léčby trvající 48 týdnů. Ve srovnání s placebem, přípravek Striverdi Respimat také zlepšil ranní a večerní vrcholovou výdechovou průtokovou rychlost (PEFR) hodnocenou podle denních záznamů pacienta.

Ve studiích trvajících 6 týdnů Striverdi Respimat prokázal významně vyšší odpověď v hodnotě parametru FEV₁ v porovnání s placebem (p<0,0001) a to po celou dobu dávkovacího 24hodinového intervalu (průměrný nárůst FEV₁ AUC₀₋₃ o 0,175 l (Studie 5 a 6) a 0,211 l (Studie 7 a 8) ve srovnání s placebem, p<0,0001; průměrný nárůst FEV₁ AUC₀₋₂₄ o 0,137 l (Studie 5 a 6) a 0,168 l (Studie 7 a 8) ve srovnání s placebem, p<0,0001); průměrný nárůst v parametru trough FEV₁ za 24 hodin o 0,102 l (Studie 5 a 6) a 0,134 l (Studie 7 a 8) ve srovnání s placebem, p<0,0001). Zlepšení plicních funkcí bylo srovnatelné s dvakrát denně podávaným formoterolem (Studie 5 a 6; průměrný nárůst FEV₁ AUC₀₋₃ o 0,205 l ve srovnání s placebem; průměrný nárůst hodnoty trough FEV₁ po 24 hodinách o 0,108 l ve srovnání s placebem (p<0,0001)] a tiotropiem podávaným v inhalátoru HandiHaler jednou denně (Studie 7 a 8; průměrný nárůst FEV₁ AUC₀₋₃ o 0,211 l ve srovnání s placebem; průměrný nárůst hodnoty trough FEV₁ po 24 hodinách o 0,129 l ve srovnání s placebem (p<0,0001)].

Dušnost, kvalita života ve vztahu ke zdraví, používání záchranné léčby, globální hodnocení pacienta

Index TDI (Transition Dyspnea Index) a dotazník SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) byly též zahrnuty v replikovaných, placebem a aktivní látkou kontrolovaných studiích trvajících 48 týdnů (Studie 1 a 2).

Po 24 týdnech nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl mezi přípravkem Striverdi Respimat, formoterolem a placebem ve fokálním skóre TDI, a to díky neočekávanému zlepšení ve skupině placebo v jedné ze studií (Tabulka 1); v post-hoc analýze, která zohlednila přerušování léčby ze strany pacienta, byl rozdíl mezi přípravkem Striverdi Respimat a placebem významný.

Tabulka 1 Fokální skóre TDI po 24 týdnech léčby

		Průměrná hodnota změny vlivem léčby	Rozdíl vůči placebu Průměr (hodnota p)
Primární analýza	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg jednou denně	1,9 (0,2)	0,3 (p=0,1704)
	Formoterol 12 µg dvakrát denně	1,8 (0,2)	0,2 (p=0,3718)
Post-hoc analýza	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg jednou denně	2,0 (0,2)	0,5 (p=0,0270)
	Formoterol 12 µg dvakrát denně	1,8 (0,2)	0,4 (p=0,1166)

Po 24 týdnech terapie Striverdi Respimat významně zlepšil průměrné celkové skóre SGRQ ve srovnání s placebem (Tabulka 2); zlepšení byla pozorována ve všech 3 doménách SGRQ (příznaky, aktivity, dopad onemocnění). U více pacientů léčených přípravkem Striverdi Respimat nastalo zlepšení v celkovém skóre SGRQ větší než MCID (4 jednotky) ve srovnání s placebem (50,2 % oproti 36,4 %, $p < 0,0001$).

Tabulka 2 Celková skóre SGRQ po 24 týdnech léčby

		Průměr léčby (změna od výchozího stavu)	Rozdíl vůči placebu Průměr (hodnota p)
Celkové skóre	Výchozí	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 µg jednou denně	38,8 (-5,6)	-2,8 (p=0,0034)
	Formoterol 12 µg dvakrát denně	40,4 (-4,0)	-1,2 (p=0,2009)

Pacienti léčení přípravkem Striverdi Respimat užívali méně úlevové léčby v podobě salbutamolu v průběhu dne a noci ve srovnání s pacienty léčenými placebem.

V každé studii trvající 48 týdnů zaznamenali pacienti léčení přípravkem Striverdi Respimat výraznější zlepšení dýchacích potíží měřené pomocí stupnice PGR (Patient's Global Rating scale) ve srovnání s placebo skupinou.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Striverdi Respimat u všech podskupin pediatrické populace v indikaci chronická obstrukční plicní nemoc (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti

a. Všeobecný úvod

Informace o farmakokinetice olodaterolu byly získány u zdravých dobrovolníků a u pacientů s diagnózou CHOPN a astmatu po perorálním inhalačním podání terapeutických a vyšších dávek.

Olodaterol vykázal lineární farmakokinetiku s nárůstem systémové expozice úměrným zvýšení dávky po jednorázových inhalovaných dávkách 5 až 70 mikrogramů a po opakovaných jednou denně inhalovaných dávkách 2 až 20 mikrogramů.

Při opakované inhalaci jednou denně bylo dosaženo rovnovážného stavu plazmatických koncentrací olodaterolu po 8 dnech a rozsah expozice se zvýšil až 1,8krát v porovnání s podáním jednorázové dávky.

b. Obecné charakteristiky léčivé látky po podání léčivého přípravku

Absorpce

Olodaterol obecně dosahuje maximální plazmatické koncentrace během 10 až 20 minut po inhalaci. U zdravých dobrovolníků byla absolutní biologická dostupnost olodaterolu po inhalaci odhadnuta přibližně na 30 %, zatímco absolutní biologická dostupnost byla nižší než 1 % při podání ve formě perorálního roztoku. Systémová dostupnost olodaterolu po inhalaci je tedy dána zejména jeho plicní absorpcí.

Distribuce

Olodaterol vykazuje multikompartmentovou dispoziční kinetiku po inhalaci stejně jako po intravenózní aplikaci. Distribuční objem je vysoký (1110 l), což naznačuje rozsáhlou tkáňovou distribuci. *In vitro* vazba [¹⁴C]olodaterolu na proteiny plasmy u člověka je nezávislá na koncentraci a činí přibližně 60 %.

Olodaterol je substrátem transportérů P-gp, OAT1, OAT3 a OCT1. Olodaterol není substrátem následně uvedených transportérů: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 a OCT3.

Biotransformace

Olodaterol je významně metabolizován přímou glukuronidací a O-demethylací na své methoxy skupině, poté následuje konjugace. Ze šesti identifikovaných metabolitů se pouze nekonjugovaný produkt demethylace váže na beta₂-receptory. Tento metabolit však nelze detekovat v plazmě při chronické inhalaci doporučené terapeutické dávky nebo dávek až 4x vyšších. Olodaterol je proto považován za jedinou sloučeninu významnou pro farmakologický účinek.

Do O-demethylace olodaterolu jsou zapojeny izoenzymy CYP2C9 a CYP2C8 cytochromu P450 se zanedbatelným příspěvkem CYP3A4, zatímco do tvorby glukuronidů olodaterolu bylo prokázáno zapojení izoforem uridindifosfátglykosyltransferázy UGT2B7, UGT1A1, 1A7 a 1A9.

Eliminace

Celková clearance olodaterolu u zdravých dobrovolníků je 872 ml/min a renální clearance je 173 ml/min.

Po intravenózním podání olodaterolu značeného [¹⁴C] se 38 % radioaktivní dávky zjistilo v moči a 53 % bylo zjištěno ve stolici. Množství nezměněného olodaterolu zjištěného v moči po intravenózním podání bylo 19 %. Po perorálním podání pouze 9 % radioaktivní látky (0,7 % nezměněného olodaterolu) bylo zjištěno v moči, zatímco hlavní část byla zjištěna ve stolici (84 %). Více než 90 % dávky bylo vyloučeno během 6 respektive 5 dní po intravenózním respektive perorálním podání. Po inhalaci vylučování nezměněného olodaterolu močí během dávkového intervalu u zdravých dobrovolníků v rovnovážném stavu představovalo 5-7 % dávky.

Plazmatické koncentrace olodaterolu po inhalaci klesají multifázicky s terminálním poločasem přibližně 45 hodin.

c. Charakteristiky u pacientů

Farmakokinetická meta-analýza byla provedena s využitím údajů ze 2 kontrolovaných klinických studií, které zahrnovaly 405 pacientů s diagnózou CHOPN a 296 pacientů s diagnózou astmatu, kteří byli léčeni přípravkem Striverdi Respimat.

Analýza ukázala, že není potřeba žádná úprava dávky s ohledem na vliv věku, pohlaví a tělesné hmotnosti na systémovou expozici u pacientů s diagnózou CHOPN po inhalaci přípravku Striverdi Respimat.

Renální insuficience

Nenastalo žádné klinicky významné zvýšení systémové expozice u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Jaterní insuficience

Neobjevily se žádné důkazy svědčící pro rozdílné vylučování olodaterolu a nelišila se vazba na proteiny mezi jedinci s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater a jejich zdravými kontrolami. Studie u jedinců se závažnou poruchou funkce jater nebyla provedena.

Rasa

Srovnání farmakokinetických údajů ve studiích a napříč studiemi odhalilo trend k vyšší systémové expozici u Japonců a dalších Asiatů oproti bělochům.

Nebyly identifikovány žádné bezpečnostní problémy v klinických studiích s délkou až jednoho roku u bělochů a Asiatů s přípravkem Striverdi Respimat v dávkách až dvojnásobných oproti doporučené terapeutické dávce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích, které jsou považovány za dostatečně nadhodnocené oproti maximální expozici u lidí, což svědčí pro malý význam v rámci klinického používání.

Studie sledující genotoxický a kancerogenní potenciál neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Byl pozorován zvýšený výskyt mesovariálního leiomyomu u potkanů a děložního leiomyomu a leiomyosarkomu u myši. To je považováno za účinek celé lékové třídy, který je pozorován u hlodavců při dlouhodobé expozici vysokým dávkám β_2 -agonistů. Až do současnosti nejsou β_2 -agonisté spojováni se vznikem zhoubných nádorů u lidí.

U potkanů se neobjevily žádné teratogenní účinky po inhalaci dávek až 1054 mikrogramů/kg/den (přibližně 1600 násobek maximální doporučené denní inhalační dávky u lidí (MRHDID = the maximum recommended human daily inhalation dose) u dospělých (5 mikrogramů) při přepočtu na mg/m^2). U březích králíků plemene NZW vedla podaná inhalovaná dávka 2489 mikrogramů/kg/den olodaterolu (mnohonásobná expozice oproti MRHDID > 3500 na AUC_{0-24}) k charakteristické fetální toxicitě vyplývající ze stimulace beta-adrenergických receptorů; která zahrnovala nerovnoměrné osifikace, zkrácení/ohnutí kostí, částečné rozevření oka, rozštěp patra, kardiovaskulární abnormality. Žádné významné účinky nenastaly při inhalaci dávky 974 mikrogramů/kg/den (přibližně 1580 násobek MRHDID u dospělých pacientů při přepočtu na mg/m^2).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Dihydrát dinatrium-edetátu
Čištěná voda
Kyselina citronová

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti náplně od prvního použití: 3 měsíce

Doba použitelnosti inhalátoru od prvního použití: 1 rok

Doporučené použití: 6 náplní na jeden inhalátor

Poznámka: Správné fungování inhalátoru RESPIMAT pro opakované použití bylo ověřeno testy při použití inhalátoru pro uvolnění 540 vstříků (což odpovídá použití 9 náplní).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Typ a materiál nádoby, která je v kontaktu s přípravkem:

Roztok je naplněn do polyethylen/polypropylenového zásobníku s polypropylenovým víčkem se vsazeným silikonovým těsnícím kroužkem. Zásobník je vložen do hliníkové nádoby.

Jedna náplň obsahuje 4 ml roztoku k inhalaci.

Velikosti balení a inhalátory v balení:

Jednoduché balení: 1 inhalátor Respimat pro opakované použití a 1 náplň poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Trojité balení: 1 inhalátor Respimat pro opakované použití a 3 náplně, každá poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Balení s jednou náplní: 1 náplň poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Balení se třemi náplněmi: 3 náplně, každá poskytující 60 vstříků (30 léčivých dávek).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/111/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 4. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 6. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 10. 2018