

## 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**

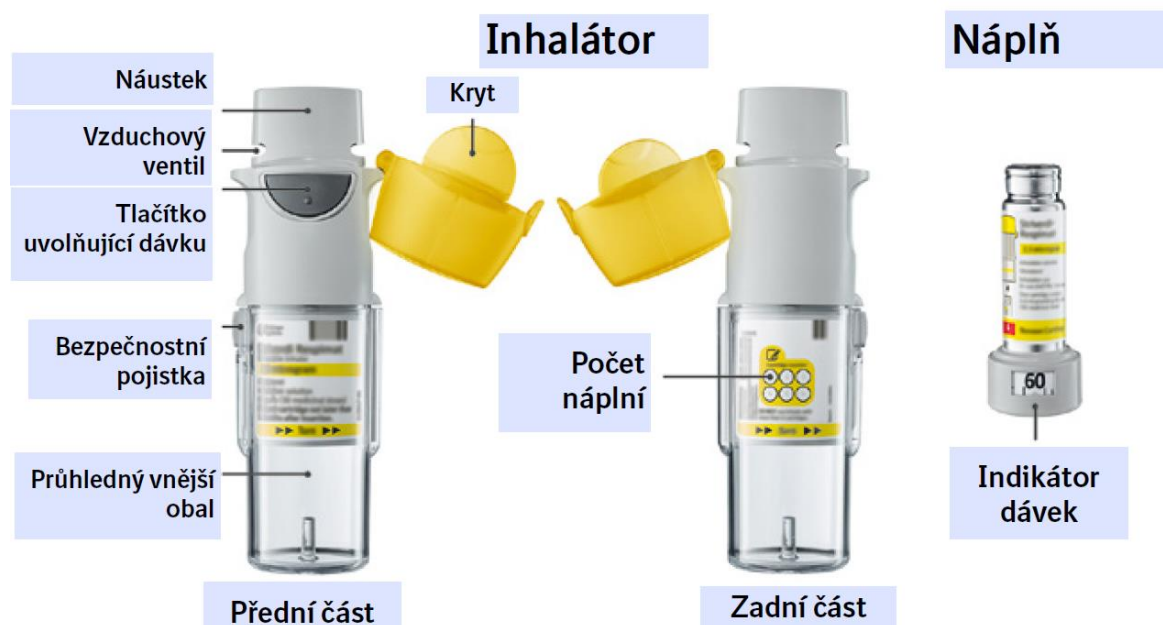
#### **Návod k použití**

##### **Úvod**

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

Respimat je inhalátor, kterým se dávkuje roztok k inhalaci.

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

### 5. Otevřete kryt

- Otevřete kryt tak, aby plně odskočil.



### 6. Stiskněte

- Namiřte inhalátor směrem k zemi.
- Stiskněte tlačítko uvolňující dávku.
- Uzávěřte kryt.
- Opakujte kroky 4-6, dokud se neobjeví zřetelný obláček.
- **Jakmile se objeví zřetelný obláček, opakujte kroky 4-6 ještě třikrát.**

Inhalátor je nyní připraven k použití pro 60 vstříků (30 léčivých dávek).



### Denní používání inhalátoru

#### OTÁČEJTE

- Kryt zůstává uzavřen.
- **OTÁČEJTE** průhledným vnějším obalem ve směru šipek na štítku, dokud se nezve cvaknutí (půl otáčky).



## OTEVŘETE

- **OTEVŘETE** kryt tak, aby plně odskočil.



## STISKNĚTE

- 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

Beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-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 přerušení 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

Beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-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 bronchodilatancí.

### 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 beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisty.

Pacienti, kteří pravidelně užívají beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-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).

<b>Třída orgánových systémů / Preferovaný termín MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>
<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 beta<sub>2</sub>-agonistů

Striverdi Respimat patří do terapeutické skupiny dlouhodobě působících beta<sub>2</sub>-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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování olodaterolem pravděpodobně vyvolá přehnané účinky typické pro beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-adrenergních receptorů, ATC kód: R03AC19

#### Mechanismus účinku

Olodaterol vykazuje u člověka vysokou afinitu a vysokou selektivitu k beta<sub>2</sub>-adrenergním receptorům. *In vitro* studie ukázaly, že olodaterol má 241x vyšší agonistickou aktivitu na beta<sub>2</sub>-adrenergních receptorech ve srovnání s beta<sub>1</sub>-adrenergními receptory a 2299x vyšší agonistickou aktivitu ve srovnání s beta<sub>3</sub>-adrenergními receptory.

Po lokálním podání inhalací tato sloučenina uplatňuje své farmakologické účinky po vazbě na beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-adrenergních receptorů (LABA) s rychlým nástupem účinku, který přetrvává nejméně 24 hodin.

Beta-adrenergní receptory se dělí na tři podtypy. Beta<sub>1</sub>-adrenergní receptory jsou exprimovány převážně v srdeční hladké svalovině, beta<sub>2</sub>-adrenergní receptory převážně v hladké svalovině dýchacích cest a beta<sub>3</sub>-adrenergní receptory převážně v tukové tkáni. Beta<sub>2</sub>-agonisté vyvolávají bronchodilataci. Ačkoliv beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-receptorů v srdci není známa, ale jejich přítomnost zvyšuje možnost, že dokonce i vysoce selektivně působící beta<sub>2</sub>-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  $\beta_2$ -agonisty představovala 15 % hodnoty výchozího stavu (0,160 l). S výjimkou jiných  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -agonisty činila 17 % hodnoty výchozího stavu (0,187 l). S výjimkou jiných  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -agonisty činila 18 % hodnoty výchozího stavu (0,203 l). S výjimkou jiných  $\beta_2$ -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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> o 0,162 l ve srovnání s placebem, p<0,0001; průměrný nárůst trough FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub>) 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 FEV<sub>1</sub> v porovnání s placebem (p<0,0001) a to po celou dobu dávkovacího 24hodinového intervalu (průměrný nárůst FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> 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 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> o 0,205 l ve srovnání s placebem; průměrný nárůst hodnoty trough FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> o 0,211 l ve srovnání s placebem; průměrný nárůst hodnoty trough FEV<sub>1</sub> 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)
<b>Primární analýza</b>	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)
<b>Post-hoc analýza</b>	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)
<b>Celkové skóre</b>	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 [<sup>14</sup>C]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 beta<sub>2</sub>-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 [<sup>14</sup>C] 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 studii 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  $\beta_2$ -agonistů. Až do současnosti nejsou  $\beta_2$ -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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). U březích králíků plemene NZW vedla podaná inhalovaná dávka 2489 mikrogramů/kg/den olodaterolu (mnohonásobná expozice oproti MRHDID > 3500 na  $\text{AUC}_{0-24}$ ) 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

## **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**

18. 12. 2020