



PRODUKTRESUMÉ

for

Striverdi Respimat, inhalationsvæske, opløsning

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

0. D.SP.NR.
28423

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Striverdi Respimat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Der frigives 2,5 mikrogram olodaterol (som hydrochlorid) ved hvert pust.
Den frigivne dosis er den dosis, der er tilgængelig for patienten efter passage gennem mundstykket.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Inhalationsvæske, opløsning.

Klar, farveløs inhalationsvæske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Striverdi Respimat er en bronkodilatator til vedligeholdelsesbehandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Dosering

Lægemidlet må kun bruges til inhalation. Patronen kan kun indsættes i, og bruges sammen med, Respimat inhalatoren.

To pust fra Respimat inhalatoren svarer til en dosis.

Voksne

Den anbefalede dosis er 5 mikrogram olodaterol, dvs. to pust fra Respimat inhalatoren, en gang daglig på samme tidspunkt hver dag.

Den anbefalede dosis bør ikke overskrides.

Ældre

Ældre patienter kan bruge Striverdi Respimat i den anbefalede dosis.

Nedsat leverfunktion

Patienter med let og moderat nedsat leverfunktion kan bruge Striverdi Respimat i den anbefalede dosis.

Der foreligger ingen data vedrørende brug af Striverdi Respimat til patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion kan bruge Striverdi Respimat i den anbefalede dosis. Til patienter med svært nedsat nyrefunktion er erfaringen begrænset.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for Striverdi Respimat i den pædiatriske population.

Administration

Patienten bør undervises i brug af inhalatoren af en læge eller andet sundhedspersonale for at sikre korrekt brug af lægemidlet.

Brugsanvisning

Introduktion

Inhalatoren skal kun bruges ÉN GANG OM DAGEN. Hver gang tages TO PUST.



- Hvis Striverdi Respimat ikke er blevet brugt inden for de sidste 7 dage, skal der udløses et pust ned mod gulvet.

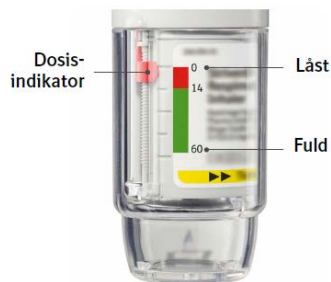
- Hvis Striverdi Respimat ikke er blevet brugt i mere end 21 dage, skal trin 4-6 gentages (se under 'klargøring'), indtil der ses en medicinsky. Derefter skal trin 4-6 gentages yderligere tre gange.
- Rør ikke ved perforeringsnålen nederst i bundstykket.

Rengøring af Striverdi Respimat

Mundstykket inkl. metaldysen rengøres med en fugtig klud mindst 1 gang om ugen. Hvis der forekommer en let misfarvning af metaldysen, betyder dette ikke noget for anvendelsen af Striverdi Respimat.

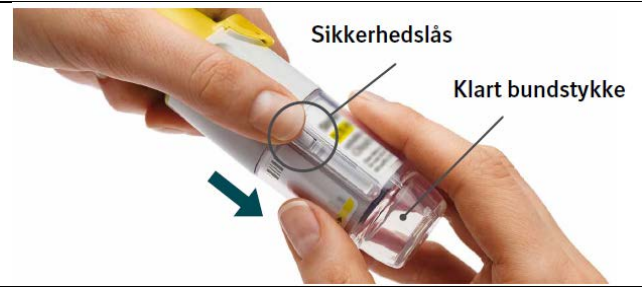




Striverdi Respimat inhalatoren kan eventuelt rengøres på ydersiden med en fugtig klud.


Hvornår er det nødvendigt med en ny Striverdi Respimat



- Striverdi Respimat indeholder 60 pust (30 dagsdoser), hvis den anvendes som anvist (to pust/én gang om dagen).
- Dosisindikatoren viser, hvor meget medicin, der omtrent er tilbage.
- Når dosisindiktatoren når ind i det røde område, er der medicin til ca. 7 dage tilbage (dvs. 14 pust). På dette tidspunkt skal du anskaffe en ny Striverdi Respimat.
- Når dosisindikatoren er nået til slutningen af den røde skala, låser Striverdi Respimat automatisk – der kan ikke udløses flere doser. Når det sker, kan det klare bundstykke ikke drejes yderligere.
- Striverdi Respimat skal afleveres på apoteket som medicinaffald senest tre måneder efter, at du har klargjort den til brug, også selv om den ikke er blevet tømt eller er blevet brugt.

Klargøring

<p>1. Tag det klare bundstykke af</p> <ul style="list-style-type: none">• Hold låget lukket.• Tryk sikkerhedslåsen ind for at trække det klare bundstykke af.	
<p>2. Indsæt patron</p> <ul style="list-style-type: none">• Sæt den smalle ende af patronen ind i inhalatoren.• Pres inhalatoren mod et fast underlag, indtil der høres et klik – patronen vil stadig stikke ud.• Når patronen først er på plads, må den ikke tages ud igen.	
<p>3. Sæt det klare bundstykke på</p> <ul style="list-style-type: none">• Sæt det klare bundstykke tilbage, så det siger klik.• Det klare bundstykke må ikke tages af igen.	
<p>4. Drej</p> <ul style="list-style-type: none">• Hold låget lukket.• Drej det klare bundstykke i samme retning som pilene på etiketten, indtil det siger klik (en halv omgang).	
<p>5. Åben</p> <ul style="list-style-type: none">• Åben låget og bøj det helt ud til siden.	

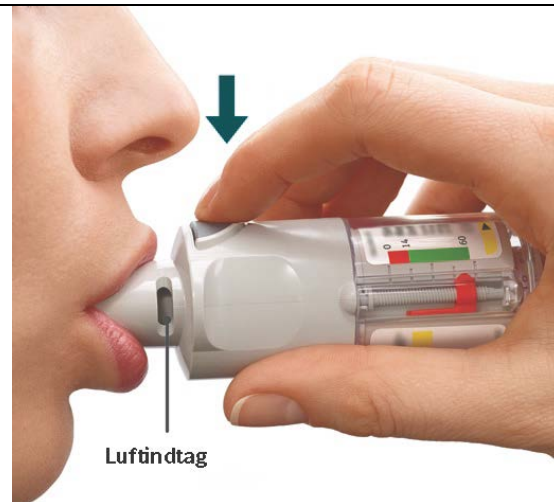
<p>6. Tryk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold inhalatoren, så den peger ned mod gulvet. • Tryk på udløserknappen. • Luk låget igen. • Gentag trin 4-6, indtil der ses en medicinsky. • Når der ses en medicinsky, gentages trin 4-6 yderligere tre gange. <p>Nu er inhalatoren klar til brug. Disse forberedelser påvirker ikke antallet af tilgængelige doser. Når inhalatoren er klargjort, kan den afgive 60 pust (svarende til 30 doser).</p>	
---	--

Daglig brug

<p>DREJ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold låget lukket. • DREJ det klare bundstykke i samme retning som pilene på etiketten, indtil det siger klik (en halv omgang). 	
<p>ÅBEN</p> <ul style="list-style-type: none"> • ÅBEN låget og bøj det helt ud til siden. 	

TRYK

- Pust langsomt helt ud.
- Slut læberne tæt omkring mundstykket uden at blokere for lufthullerne. Inhalatoren skal pege mod den bagerste del af mundhulen.
- Start en langsom indånding gennem munden og **TRYK** samtidig på udløserknappen. Bliv ved med at trække vejret langsomt ind gennem munden, så længe du kan.
- Hold vejret i 10 sekunder eller så længe som muligt.
- Gentag **DREJ, ÅBEN, TRYK**, så du får 2 pust.
- Luk låget og lad det være lukket, indtil du skal bruge inhalatoren igen.



4.3 Kontraindikationer

Striverdi Respimat er kontraindiceret til patienter med overfølsomhed over for olodaterol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Astma

Striverdi Respimat bør ikke bruges ved astma. Langtidsvirkningen og -sikkerheden af olodaterol ved astma er ikke undersøgt.

Akut bronkospasme

Striverdi Respimat en gang daglig som bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling bør ikke bruges til behandling af akutte episoder med bronkospasme, dvs. som supplerende behandling.

Overfølsomhed

Som det gælder for alle lægemidler kan der forekomme akutte overfølsomhedsreaktioner efter administration af Striverdi Respimat.

Paradoks bronkospasme

Som det gælder for andre lægemidler til inhalation, kan Striverdi Respimat medføre paradoks bronkospasme, der kan være livstruende. Hvis der forekommer paradoks bronkospasme, skal Striverdi Respimat omgående seponeres og erstattes af en anden behandling.

Systemiske virkninger

Brug af langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonister skal administreres med forsigtighed til patienter med kardiovaskulære lidelser, især iskæmisk hjertesygdom, svær kardiell inkompenation, hjertearytmier, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, hypertension og aneurisme, til patienter med krampetilstande eller tyreotoksikose, til patienter med kendt eller mistænkt forlængelse af QT-intervallet (f.eks. QT > 0,44 s) og til patienter som er usædvanligt følsomme over for sympatomimetiske aminer.

Patienter med en anamnese med myokardieinfarkt inden for det sidste år, ustabil eller livstruende hjertearytmi, patienter indlagt på grund af hjertesvigt inden for det sidste år, eller patienter med diagnosen paroxysmatisk takykardi (> 100 hjerteslag per minut) blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor er der begrænset erfaring med disse patientgrupper. Striverdi Respimat skal bruges med forsigtighed til disse patientgrupper.

Kardiovaskulære virkninger

Som det gælder for andre beta₂-adrenerg agonister kan olodaterol have en klinisk betydende kardiovaskulær virkning hos visse patienter, der viser sig ved stigning i puls og blodtryk og/eller symptomer. Hvis der forekommer sådanne virkninger, skal behandlingen måske seponeres. Der har også været rapporter om, at beta-adrenerg agonister har medført EKG-forandringer som f.eks. affladning af T-takken og ST-segment depression, men den kliniske betydning af disse observationer er ukendt.

Hypokaliæmi

Beta₂- adrenerg agonister kan medføre betydende hypokaliæmi hos visse patienter, og dette giver risiko for uønskede kardiovaskulære virkninger. Faldet i serumkalium er sædvanligvis forbigående og kræver ikke kaliumtilskud. Hos patienter med svær KOL kan hypokaliæmi potenseres af hypoksi og anden samtidig behandling (se pkt. 4.5), hvilket kan øge følsomheden for hjertearytmier.

Hyperglykæmi

Inhalation af høje doser af beta₂- adrenerg agonister kan øge plasmaglukose.

Anæstesi

Hvis der er planlagt en operation med brug af anæstetika af typen halogenerede kulbrinter, skal der udvises forsigtighed på grund af øget følsomhed over for bronkodilaterende beta-agonisters uønskede kardiale virkninger.

Striverdi Respimat bør ikke bruges sammen med andre lægemidler, der indeholder langtidsvirkende beta₂- adrenerg agonister.

Patienter, som regelmæssigt har brugt korttidsvirkende beta₂- adrenerg agonister til inhalation (f.eks. fire gange daglig), skal have at vide, at de kun skal bruge disse til lindring af akutte respiratoriske symptomer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sympatomimetika

Samtidig brug af andre sympatomimetika (alene eller som led i kombinationsbehandling) kan potensere de uønskede virkninger af Striverdi Respimat.

Xanthinderivater, steroider eller diuretika

Samtidig behandling med xanthinderivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan potensere en eventuel hypokaliæmisk virkning af sympatomimetika (se pkt. 4.4).

Betablokkere

Beta- adrenerg blokkere kan svække eller modvirke effekten af Striverdi Respimat. Derfor bør Striverdi Respimat kun bruges sammen med beta- adrenerg blokkere (herunder øjendråber), hvis der er tungtvejende grunde til det. I en sådan situation kan kardioselektive betablokkere overvejes, men de skal bruges med forsigtighed.

MAO-hæmmere og tricykliske antidepressiva, QTc-forlængende lægemidler
MAO-hæmmere eller tricykliske antidepressiva eller andre lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, kan potentielt virke på det kardiovaskulære system.

Farmakokinetiske lægemiddel-lægemiddel interaktioner

Ved anvendelse af fluconazol, som model for en hæmmer af CYP2C9 i lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudier, sås ikke nogen relevant indvirkning på systemisk eksponering af olodaterol.

Samtidig administration af ketoconazol som potent hæmmer af P-gp og CYP, øgede den systemiske eksponering af olodaterol med ca. 70 %. Ingen dosisjustering er nødvendig.

Samtidig administration af olodaterol og tiotropium havde ingen relevant indvirkning på den systemiske eksponering af de to lægemidler.

In vitro undersøgelser har påvist, at olodaterol ikke hæmmer CYP-enzymet eller lægemiddeltransportører ved de plasmakoncentrationer, der opnås i klinisk praksis.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende Striverdi Respimat og fertilitet. Prækliniske undersøgelser med olodaterol har ikke påvist nogen uønsket virkning på fertiliteten.

Graviditet

Der foreligger ingen data vedrørende brug af Striverdi Respimat til gravide. Dyrestudier tyder ikke på nogen direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet ved klinisk relevante eksponeringer (se pkt. 5.3). Som en forholdsregel skal man helst undlade brug af Striverdi Respimat under graviditet.

Som det gælder for andre beta₂-adrenerg agonister kan olodaterol virke hæmmende på en fødsel på grund af en relaxerende virkning på den glatte muskulatur i livmoderen.

Amning

Der er ingen kliniske data vedrørende eksponering af ammende kvinder for olodaterol.

Det vides ikke, om olodaterol/metabolitter udskilles i modermælken. Fra dyrestudier foreligger farmakokinetiske/toksikologiske data der påviser, at olodaterol og/eller dets metabolitter udskilles i mælken.

Da den systemiske eksponering for olodaterol/metabolitter hos ammende kvinder er ubetydelig ved en dosis på 5 µg daglig, forventes ingen relevante virkninger på nyfødte/spædbørn, der får modermælk.

Det skal besluttes, om amningen skal stoppes, eller om behandling med Striverdi Respimat skal seponeres/undlades, under hensyntagen til barnets gavn af at få modermælk og kvindens gavn af at få behandling.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner er ikke undersøgt. Patienterne skal dog have at vide, at der er rapporteret om svimmelhed i kliniske studier. Der skal derfor tilrådes forsigtighed ved bilkørsel eller betjening af maskiner. Hvis patienterne oplever svimmelhed, skal de undgå potentielt risikable aktiviteter som f.eks. bilkørsel eller betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger af den anbefalede dosis var nasopharyngitis, svimmelhed, hypertension, udslæt og artralgi. Disse var sædvanligvis af mild eller moderat intensitet.

b. Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af de uønskede virkninger i nedenstående tabel er baseret på ikke-korrigerede incidensrater for bivirkninger (dvs. hændelser tilskrevet olodaterol) i den gruppe, der fik olodaterol 5 mikrogram (1035 patienter), i samlet set 6 placebokontrollerede kliniske parallelgruppestudier med KOL-patienter og behandlingsperioder fra 4 til 48 uger.

Hyppigheden er defineret som følger:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud forhåndenværende data).

Systemorganklasse/MedDRA standardterm	Hyppighed
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	
Nasopharyngitis	Ikke almindelig
<u>Nervesystemet</u>	
Svimmelhed	Ikke almindelig
<u>Vaskulære sygdomme</u>	
Hypertension	Sjælden
<u>Hud og subkutane væv</u>	
Udslæt	Ikke almindelig
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>	
Artralgi	Sjælden

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forekomst af et udslæt kan måske anses for en overfølsomhedsreaktion på Striverdi Respimat. Som det gælder for alle topikalt absorberede lægemidler kan der forekomme andre overfølsomhedsreaktioner.

d. Bivirkningsprofil for beta₂-agonister

Striverdi Respimat tilhører den terapeutiske klasse af langtidsvirkende beta₂- adrenerg agonister. Derfor skal man tage højde for forekomst af uønskede virkninger relateret til klassen af beta- adrenerg agonister, som f.eks. takykardi, arytmi, palpitationer, myokardieiskæmi, angina pectoris, hypertension eller hypotension, tremor, hovedpine, nervøsitet, søvnløshed, svimmelhed, mundtørhed, kvalme, muskelspasmer, træthed, utilpashed, hypokaliæmi, hyperglykæmi og metabolisk acidose.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
dkma@dkma.dk

4.9 **Overdosering**

Symptomer

En overdosis olodaterol medfører sandsynligvis en forstærkning af de typiske virkninger af beta₂- adrenerg agonister, f.eks. myokardieiskæmi, hypertension eller hypotension, takykardi, arytmier, palpitationer, svimmelhed, nervøsitet, søvnløshed, angst, hovedpine, tremor, mundtørhed, muskelspasmer, kvalme, træthed, utilpashed, hypokaliæmi, hyperglykæmi og metabolisk acidose.

Behandling af en overdosis

Behandling med Striverdi Respimat bør seponeres. Understøttende og symptomatisk behandling er indiceret. I alvorlige tilfælde bør der ske indlæggelse. Brug af kardioselektive betablokkere kan overvejes, men i så fald skal der udvises meget stor forsigtighed, da brug af beta- adrenerg blokkere kan provokere bronkospasme.

4.10 **Udlevering**

B

5. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

5.0 **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 03 AC 19. Lægemidler til obstruktive luftvejssygdomme; selektive beta₂-adrenoceptoragonister.

5.1 **Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Olodaterol har høj affinitet og høj selektivitet for den humane beta₂-adrenoceptor.

In vitro undersøgelser har påvist, at olodaterol udviser en agonistaktivitet for beta₂-adrenoceptorer som er 241 gange højere end overfor beta₁-adrenoceptorer og 2299 gange højere end overfor beta₃-adrenoceptorer.

Stoffet udøver sin farmakologiske virkning ved at binde sig til, og aktivere beta₂-adrenoceptorer efter topikal administration via inhalation.

Aktivering af disse receptorer i luftvejene medfører en stimulation af intracellulær adenylylcyklase, der er et enzym, som medierer syntesen af cyklisk-3',5'-adenosinmonofosfat (cAMP). Forhøjede niveauer af cAMP inducerer bronkodilatation via afslapning af glatte muskelceller i luftvejene.

Olodaterol har en præklinisk profil som en langtidsvirkende selektiv beta₂-agonist (LABA) med en hurtigt indsættende virkning og en virkningsvarighed på mindst 24 timer.

Beta-receptorer inddeles i tre undertyper: beta₁-adrenoceptorer der overvejende findes på glat muskulatur i hjertet, beta₂-adrenoceptorer der overvejende findes på glat muskulatur i luftvejene, og beta₃-adrenoceptorer der overvejende findes i fedtvæv. Beta₂-agonister medfører bronkodilatation. Beta₂-adrenoceptoren er den fremherskende adrenerge receptor i glat muskulatur i luftvejene, men findes også på overfladen af et antal af andre celler, herunder epitelceller og endotelceller i lungerne og i hjertet. Man har ikke fuld klarhed over beta₂-receptorers funktion i hjertet, men deres tilstedeværelse øger muligheden for, at selv meget selektive beta₂-adrenerg agonister kan have kardiale virkninger.

Virksomheder på den kardielle elektrofysiologi

Virksomheden af olodaterol på QT-/QTc-intervallet, målt ved hjælp af EKG, blev undersøgt hos 24 raske, frivillige mandlige og kvindelige studiedeltagere i et dobbeltblindet, randomiseret, placebo- og aktivt (moxifloxacin) kontrolleret studie. Ved placebo-sammenligning af olodaterol i enkeltdoser på 10, 20, 30 og 50 mikrogram blev påvist gennemsnitlige, dosisafhængige ændringer i QT-intervallet i forhold til baseline, 20 minutter til 2 timer efter doseringen, hvor QT-intervallet blev øget fra 1,6 (10 mikrogram olodaterol) til 6,5 ms (50 mikrogram olodaterol), hvor øvre grænse for de dobbeltsidede 90 % sikkerhedsintervaller var under 10 ms for individuelt korrigeret QT (QTcI) ved alle dosisniveauer.

Virksomheden af 5 mikrogram og 10 mikrogram Striverdi Respimat på hjertefrekvens og hjerterytme blev undersøgt ved hjælp af kontinuerlig 24-timers EKG-optagelse (Holter-monitorering) hos en undergruppe på 772 patienter i de 48-ugers placebokontrollerede fase III-studier. Der sås ingen dosis- eller tidsrelaterede tendenser eller mønstre for størrelsen af de gennemsnitlige ændringer i hjertefrekvens eller præmature hjerteslag. Ændringer i præmature hjerteslag fra baseline og til afslutning af behandlingen tydede ikke på nogen betydende forskelle mellem olodaterol 5 mikrogram, 10 mikrogram og placebo.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske fase III udviklingsprogram for Striverdi Respimat omfattede fire par af bekræftende, randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede studier med 3533 KOL-patienter (1281 fik en dosis på 5 mikrogram og 1284 fik en dosis på 10 mikrogram):

- (i) to 48 ugers-parallelgruppestudier, placebokontrolleret og aktivkontrolleret med formoterol 12 mikrogram to gange daglig [Studie 1 og 2],
- (ii) to 48 ugers parallelgruppestudier, placebokontrolleret [Studie 3 og 4],
- (iii) to 6 ugers overkrydsningsstudier, placebokontrolleret og aktivkontrolleret med formoterol 12 mikrogram to gange daglig [Studie 5 og 6],
- (iv) to 6 ugers overkrydsningsstudier, placebokontrolleret og aktivkontrolleret med tiotropium HandiHaler 18 mikrogram en gang daglig [Studie 7 og 8].

I alle studier blev foretaget lungefunktionsmålinger (forceret ekspiratorisk volumen af ét sekund, FEV₁). I 48 ugers-studierne undersøgtes peak (AUC₀₋₃) og trough (dalværdi) lungefunktionsværdier, mens i 6 ugers-studierne undersøgtes lungefunktionsprofilen over et kontinuerligt doseringsinterval på 24 timer. De to bekræftende, placebo- og aktivt kontrollerede 48 ugers studier omfattede også Transition Dyspnea Index (TDI) som en parameter for dyspnø og St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) som en parameter for helbredsrelateret livskvalitet.

Patienterne i fase III-programmet, var 40 år eller derover og havde en klinisk diagnose på KOL, en tobaksanamnese på mindst 10 pakkeår og moderat til meget svært nedsat lungefunktion (en FEV₁ efter bronkodilatator på under 80 % af den forventede normalværdi (GOLD Stadium II-IV) og en FEV₁/FVC-ratio efter bronkodilatator på under 70 %).

Patientkarakteristika

De fleste af de 3104 patienter rekrutteret til de globale 48 ugers studier [Studie 1 og 2 samt Studie 3 og 4], var mænd (77 %) og hvide (66 %) eller asiater (32 %) med en gennemsnitsalder på 64 år. Den gennemsnitlige FEV₁ efter inhalation af bronkodilatator, var 1,38 l (GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). Den gennemsnitlige forbedring efter β_2 -agonist var 15 % i forhold til baseline (0,160 l). Med undtagelse af andre langtidsvirkende β_2 -agonister var al medicin mod lungelidelser tilladt som samtidig behandling (f.eks. tiotropium [24 %], ipratropium [25 %], steroider til inhalation [45 %], xanthiner [16 %]). Inklusionen af patienter blev stratificeret i henhold til brug af tiotropium. I alle fire studier var de primære effektendepunkter vedrørende lungefunktion, ændring i FEV₁ AUC₀₋₃ i forhold til baseline før behandlingen og ændring i trough (før dosering) FEV₁ i forhold til baseline før behandlingen (efter 24 uger i Studie 1 og 2 og efter 12 uger i Studie 3 og 4).

6 ugers studierne [Studie 5 og 6, Studie 7 og 8] blev udført i Europa og Nordamerika. I Studie 5 og 6 var de fleste af de 199 rekrutterede patienter mænd (53 %) og hvide (93 %) med en gennemsnitsalder på 63 år. Det gennemsnitlige FEV₁ efter bronkodilatator var 1,43 l (GOLD II [54 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [7 %]). Den gennemsnitlige forbedring efter β_2 -agonist var 17 % i forhold til baseline (0,187 l). Med undtagelse af andre langtidsvirkende β_2 -agonister var al medicin mod lungelidelser tilladt som samtidig behandling (f.eks. tiotropium [24 %], ipratropium [16 %], steroider til inhalation [31 %], xanthiner [0,5 %]). I Studie 7 og 8 var de fleste af de 230 rekrutterede patienter mænd (69 %) og hvide (99,6 %) med en gennemsnitsalder på 62 år. Det gennemsnitlige FEV₁ efter bronkodilatator var 1,55 l (GOLD II [57 %], GOLD III [35 %], GOLD IV [7 %]). Den gennemsnitlige forbedring efter β_2 -agonist var 18 % i forhold til baseline (0,203 l). Med undtagelse af andre langtidsvirkende β_2 -agonister og antikolinergika var al medicin mod lungelidelser tilladt som samtidig behandling (f.eks. steroider til inhalation [49 %], xanthiner [7 %]).

Lungefunktion

I 48 ugers studierne medførte Striverdi Respimat 5 mikrogram en gang daglig om morgenen en signifikant forbedring ($p < 0,0001$) af lungefunktionen inden for 5 minutter efter den første dosis (gennemsnitlig forbedring af FEV₁ på 0,130 l sammenlignet med 1,18 l ved baseline før behandling). Den signifikante forbedring af lungefunktionen varede i 24 timer (gennemsnitlig forbedring af FEV₁ AUC₀₋₃ på 0,162 l sammenlignet med placebo, $p < 0,0001$, og gennemsnitlig forbedring af trough FEV₁ over 24 timer på 0,071 l

sammenlignet med placebo, $p < 0,0001$). Forbedringerne af lungefunktionen var tydelig hos både brugere og ikke-brugere af tiotropium. Forbedringen af den bronkodilaterende virkning af olodaterol (FEV_1 AUC_{0-3} respons) var afhængig af graden af reversibilitet af luftvejsobstruktion ved baseline (testet ved administration af en korttidsvirkende beta-agonist bronkodilatator); patienter med en større grad af reversibilitet ved baseline udviste generelt et større bronkodilator respons med olodaterol end patienter med en mindre grad af reversibilitet ved baseline. For både olodaterol og den aktive komparator, var den bronkodilaterende virkning (målt i l) lavere end ved patienter med en sværere grad af KOL. De bronkodilaterende virkninger af Striverdi Respimat varede i hele behandlingsperioden på 48 uger. Striverdi Respimat medførte også en forbedring af PEF (peak eksspiratorisk flow) morgen og aften sammenlignet med placebo, vurderet ved hjælp af patienternes daglige registreringer.

I 6 ugers studierne medførte Striverdi Respimat et signifikant større FEV_1 -respons sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$) i hele doseringsintervallet på 24 timer (gennemsnitlig forbedring af FEV_1 AUC_{0-3} på 0,175 l [Studie 5 og 6] og 0,211 l [Studie 7 og 8] sammenlignet med placebo, $p < 0,0001$, og gennemsnitlig forbedring af FEV_1 AUC_{0-24} på 0,137 l [Studie 5 og 6] og 0,168 l [Studie 7 og 8] sammenlignet med placebo, $p < 0,0001$, og gennemsnitlig forbedring af trough FEV_1 over 24 timer på 0,102 l [Studie 5 og 6] og 0,134 l [Studie 7 og 8] sammenlignet med placebo, $p < 0,0001$). Forbedringerne af lungefunktionen svarede til forbedringerne ved behandling med formoterol to gange daglig [Studie 5 og 6, gennemsnitlig forbedring af FEV_1 AUC_{0-3} på 0,205 l sammenlignet med placebo og gennemsnitlig forbedring af trough FEV_1 over 24 timer på 0,108 l sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$)] og behandling med tiotropium HandiHaler en gang daglig [Studie 7 og 8, gennemsnitlig forbedring af FEV_1 AUC_{0-3} på 0,211 l sammenlignet med placebo og gennemsnitlig forbedring af trough FEV_1 over 24 timer på 0,129 l sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$)].

Dyspnø, helbredsrelateret livskvalitet, brug af behovsmedicin og Patient's Global Rating
Transition Dyspnea Index (TDI) og St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) indgik også i de efterprøvede placebo- og aktivt kontrollerede 48 ugers studier [Studie 1 og 2].

Grundet en uventet bedring i placebogruppen i et af studierne sås efter 24 uger ingen signifikant forskel mellem Striverdi Respimat, formoterol og placebo med hensyn til TDI fokal score (Tabel 1). Hvorimod der i en post-hoc analyse, hvor man tog højde for patientfracfald, var forskellen mellem Striverdi Respimat og placebo signifikant.

Tabel 1 TDI fokal score efter 24 ugers behandling

		Middelværdi under behandlingen	Forskel i forhold til placebo Middelværdi (p-værdi)
Primær analyse	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg en gang daglig	1,9 (0,2)	0,3 (p=0,1704)
	Formoterol 12 µg to gange daglig	1,8 (0,2)	0,2 (p=0,3718)
Post-hoc analyse	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg en gang daglig	2,0 (0,2)	0,5 (p=0,0270)
	Formoterol 12 µg to gange daglig	1,8 (0,2)	0,4 (p=0,1166)

Efter 24 uger medførte Striverdi Respimat en signifikant forbedring af den gennemsnitlige SGRQ-totalscore sammenlignet med placebo (Tabel 2). Der blev set forbedringer af alle 3 SGRQ-domæner (symptomer, aktiviteter, indvirkning). Flere patienter behandlet med Striverdi Respimat end med placebo havde en forbedring af SGRQ-totalscore, der var større end MCID, *Minimum Clinically Important Difference* (4 enheder) (50,2 % versus 36,4 %, p<0,0001).

Tabel 2 SGRQ-totalscorer efter 24 ugers behandling

		Middelværdi under behand- lingen (ændring i forhold til baseline)	Forskel i forhold til placebo Middelværdi (p-værdi)
Totalscore	Baseline	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 µg en gang daglig	38,8 (-5,6)	-2,8 (p=0,0034)
	Formoterol 12 µg to gange daglig	40,4 (-4,0)	-1,2 (p=0,2009)

Patienter behandlet med Striverdi Respimat brugte mindre salbutamol behovsmedicin i dagtiden og om natten end patienter behandlet med placebo.

I hvert af 48 ugers studierne oplevede patienter behandlet med Striverdi Respimat en større bedring af deres luftvejslidelse end patienter behandlet med placebo, vurderet ved hjælp af en Patient's Global Rating (PGR) skala.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har frafaldet forpligtelsen til at indsende forsøgsresultaterne med Striverdi Respimat for alle dele af den pædiatriske population med

kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

a. Generel indledning

Information om farmakokinetikken for olodaterol er opnået fra raske, fra KOL-patienter og fra astmapatienter efter oral inhalation af doser svarende til den terapeutiske dosis og højere doser.

Olodaterol udviste en lineær farmakokinetik med en dosisproportional forøgelse af den systemiske eksponering efter inhalation af enkeltdoser på 5 til 70 mikrogram og gentagen dosering med inhalation af doser på 2 til 20 mikrogram en gang daglig.

Ved gentagen dosering med inhalation en gang daglig blev steady state for plasmakoncentrationerne af olodaterol opnået efter 8 dage, og omfanget af eksponeringen blev øget op til 1,8 gange sammenlignet med en enkeltdosis.

b. Generelle karakteristika for den aktive substans efter administration af lægemidlet

Absorption

Maksimal plasmakoncentration af olodaterol nås inden for 10 til 20 minutter efter inhalation af lægemidlet. Hos raske frivillige blev den absolutte biotilgængelighed af olodaterol efter inhalation estimeret til at være ca. 30 %, hvorimod den absolutte biotilgængelighed var under 1 % efter administration af en oral opløsning. Den systemiske tilgængelighed af olodaterol efter inhalation afhænger derfor hovedsageligt af absorption i lungerne.

Fordeling

Olodaterol udviser en flerkompartiment fordelingskinetik efter inhalation og efter intravenøs administration. Fordelingsvolumenet er stort (1.110 l), hvilket tyder på en omfattende fordeling til vævene. *In vitro* er binding af [¹⁴C] olodaterol til humane plasmaproteiner uafhængig af koncentrationen, og den er ca. 60 %.

Olodaterol er et substrat for P-gp, OAT1, OAT3 og OCT1 transportørerne. Olodaterol er ikke et substrat for følgende transportører: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 og OCT3.

Biotransformation

Olodaterol metaboliseres i væsentlig grad ved direkte glukuronidering og ved O-demetylering af methoxydelen efterfulgt af konjugation. Ud af de seks påviste metabolitter er det kun det ukonjugerede demetyleringsprodukt, der binder sig til beta₂-receptorer. Denne metabolit kan dog ikke påvises i plasma efter kronisk inhalation af den anbefalede terapeutiske dosis eller af doser op til 4 gange højere. Derfor anses olodaterol for det eneste kemiske stof med en farmakologisk virkning.

Cytokrom P450-isoenzymene CYP2C9 og CYP2C8, med et ubetydeligt bidrag fra CYP3A4, medvirker ved O-demetyleringen af olodaterol, mens det har vist sig, at UGT2B7, UGT1A1, 1A7 og 1A9 isoformerne af uridindifosfatglycosyltransferase medvirker ved dannelse af glukuronider af olodaterol.

Elimination

Hos raske frivillige er den totale clearance for olodaterol 872 ml/min, og den renale clearance er 173 ml/min.

Efter intravenøs administration af [¹⁴C]-mærket olodaterol blev 38 % af den radioaktive dosis genfundet i urinen, og 53 % blev genfundet i fæces. Efter intravenøs administration blev der genfundet 19 % uomdannet olodaterol i urinen. Efter oral administration blev der kun genfundet 9 % af radioaktiviteten (0,7 % uomdannet olodaterol) i urinen, mens størstedelen blev genfundet i fæces (84 %). Mere end 90 % af dosis blev udskilt inden for 6 og 5 dage efter henholdsvis intravenøs og oral administration. Efter inhalation udgjorde udskillelsen af uomdannet olodaterol i urinen inden for doseringsintervallet hos raske frivillige ved steady state 5-7 % af dosis.

Plasmakoncentrationerne af olodaterol efter inhalation falder på en multifasisk måde med en terminal halveringstid på ca. 45 timer.

c. Patientkarakteristika

Der er foretaget en farmakokinetisk metaanalyse af data fra 2 kontrollerede kliniske studier, der omfattede 405 KOL-patienter og 296 astmapatienter i behandling med Striverdi Respimat.

Analysen viste, at indvirkningen af alder, køn og vægt på den systemiske eksponering hos KOL-patienter efter inhalation af Striverdi Respimat ikke nødvendiggør dosisjustering.

Nyreinsufficiens

Der var ingen klinisk betydende forøgelser af den systemiske eksponering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Leverinsufficiens

Der var ingen evidens for nogen forskelle i eliminationen af olodaterol mellem personer med let eller moderat nedsat leverfunktion og raske, og der var heller ingen forskelle med hensyn til proteinbinding. Der er ikke udført nogen studier på personer med svært nedsat leverfunktion.

Race

Sammenligning af farmakokinetiske data inden for og på tværs af studier påviste en tendens til en større systemisk eksponering hos japanere og andre asiater end hos kaukasiere.

I kliniske studier med kaukasiere og asiater med op til et års brug af Striverdi Respimat i doser på op til det dobbelte af den anbefalede terapeutiske dosis, blev der ikke påvist nogen bekymrende sikkerhedsmæssige forhold.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad og derfor vurderet til at være af ringe klinisk relevans.

Studier om genotoksicitet og karcinogent potentiale påviste ingen særlig risiko for mennesker.

Der blev set øgede incidenser af leiomyom i mesovariet hos rotter og af leiomyom og leiomyosarkom i livmoderen hos mus. Dette anses for en klasseeffekt, der ses hos gnavere efter langtidseksponering for høje doser af β_2 -agonister. Til dato er β_2 -agonister ikke blevet sat i forbindelse med kræft hos mennesker.

Hos rotter forekom der ingen teratogene virkninger efter inhalation af doser på op til 1054 mikrogram/kg/dag (ca. 1.600 gange den højeste anbefalede humane dagsdosis til inhalation (MRHDID) hos voksne rotter (5 mikrogram) udregnet som mg/m²). Hos drægtige NZW-kaniner medførte den indgivne dosis på 2.489 mikrogram olodaterol/kg/dag til inhalation (gentagen eksponering versus MRHDID på >3500 med hensyn til AUC₀₋₂₄) en fostertoksicitet, der er karakteristisk efter beta-receptorstimulation. Dette omfattede uensartet ossifikation, korte/bøjede knogler, delvist åbne øjne, ganespalte og kardiovaskulære abnormiteter.

Der forekom ingen betydende virkninger ved en inhalationsdosis på 974 mikrogram/kg/dag (ca. 1.580 gange MRHDID hos voksne udregnet i henhold til mg/m²).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Benzalkoniumchlorid
Dinatriumedetat
Renset vand
Citronsyre (vandfri)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.
Efter ibrugtagning: 3 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke fryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type og materiale for lægemiddelbeholderen, der er i kontakt med produktet

Lægemiddelopløsningen er påfyldt en polyethylen/polypropylen patron med et låg af polypropylen med integreret forseglingsring af silikone. Patronen ligger inde i en cylinder af aluminium.

Hver patron indeholder 4 ml inhalationsvæske.

Pakningsstørrelser og udstyr

- Enkeltpakning: 1 Respimat inhalator og 1 patron med medicin til 60 pust (30 dagsdoser).
- Dobbeltpakning: 2 enkeltpakninger med hver 1 Respimat inhalator og 1 patron med medicin til 60 pust (30 dagsdoser).
- Tredobbelt pakning: 3 enkeltpakninger med hver 1 Respimat inhalator og 1 patron med medicin til 60 pust (30 dagsdoser).
- Ottedobbelt pakning: 8 enkeltpakninger med hver 1 Respimat inhalator og 1 patron med medicin til 60 pust (30 dagsdoser).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Repræsentant

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Strødamvej 52
2100 København Ø

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

50975

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

14. oktober 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

23. maj 2016