

1. LEGEMIDLETS NAVN

Striverdi Respimat 2,5 mikrogram, inhalasjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En levert dose er 2,5 mikrogram olodaterol (som hydroklorid) pr. inhalasjon.

En levert dose er den dosen som er tilgjengelig for pasienten etter at sprayen har passert munnstykket.

Hjelpestoff med kjent effekt: Dette legemidlet inneholder 0,0011 mg benzalkoniumklorid i hver inhalasjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning til inhalasjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Striverdi Respimat er indisert som bronkodilerende vedlikeholdsbehandling hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Legemidlet er kun beregnet til inhalasjon. Patronen kan kun settes inn i og brukes i Respimat inhalator.

To inhalasjoner fra Respimat inhalator utgjør én medisinsk dose.

Voksne

Anbefalt dosering er 5 mikrogram olodaterol gitt som to inhalasjoner fra Respimat inhalator en gang daglig, til samme tid hver dag.

Anbefalt dosering bør ikke overskrides.

Eldre pasienter

Eldre pasienter kan bruke Striverdi Respimat i anbefalt dose.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon kan bruke Striverdi Respimat i anbefalt dose.

Det er ingen tilgjengelig data for bruk av Striverdi Respimat hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan bruke Striverdi Respimat i anbefalt dose. Det er begrenset erfaring med bruk av Striverdi Respimat hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen relevant bruk av Striverdi Respimat i den pediatriske populasjonen (under 18 år).

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er kun beregnet til inhalasjon. Patronen kan kun settes inn i og brukes i Respimat gjenbruksinhalator. Respimat er en inhalator som utløser en tåkesky som skal inhaleres. Inhalatoren er ment å brukes flere ganger av én pasient, og en patron er ment å gi flere doser. Respimat gjenbruksinhalator kan benytte inntil 6 patroner før den må byttes ut med en ny inhalator.

Pasienter bør lese denne bruksanvisningen før de begynner å bruke Striverdi Respimat gjenbruksinhalator.

For å sikre riktig administrasjon av legemidlet, bør pasienter få opplæring i bruk av inhalatoren av lege eller annet helsepersonell.

Bruksanvisning for håndtering og bruk av Respimat gjenbruksinhalator

Pasienten behøver bare å bruke denne inhalatoren ÉN GANG DAGLIG. Det skal tas TO INHALASJONER hver gang den brukes.



- Dersom Striverdi Respimat ikke har vært brukt på mer enn 7 dager, utløs først en spray mot bakken.
- Dersom Striverdi Respimat ikke har vært brukt på mer enn 21 dager, skal trinn 4 til 6 under «Klargjøring for bruk» gjentas til en tåkesky er synlig. Trinn 4 til 6 gjentas ytterligere tre ganger.

Hvordan ta vare på Respimat gjenbruksinhalator

Munnstykket inkludert metalldelen inne i munnstykket rengjøres med en fuktig klut eller serviett minst én gang i uken.

En mindre misfarging av munnstykket har ingen betydning for funksjonen av Respimat gjenbruksinhalator. Utsiden av Respimat gjenbruksinhalator tørkes med en fuktig klut ved behov.

Når er det nødvendig med en ny inhalator

Når pasienten har brukt en inhalator sammen med 6 patroner, må det skaffes en ny pakning med Striverdi Respimat som inneholder en gjenbruksinhalator.



Klargjøring for bruk

1. Fjern det gjennomsiktige endestykket • La beskyttelseshetten være lukket. • Trykk på sikkerhetslåsen samtidig som du trekker det gjennomsiktige endestykket av med den andre hånden.	
2. Sett inn patronen • Skyv patronen inn i inhalatoren. • Sett inhalatoren på et fast underlag og trykk bestemt ned til den klikker på plass.	
3. Registrer patronen og sett det gjennomsiktige endestykke tilbake • Sett et merke i avkrysningsboksen på inhalatoretiketten for å registrere antall patroner. • Sett det gjennomsiktige endestykket tilbake på plass til det høres et klikk.	
4. Vri • Hold beskyttelseshetten lukket.	

• Vri det gjennomsiktige endestykket i samme retning som pilene på etiketten til det høres et klikk (1/2 omdreining).	
5. Åpne • Åpne beskyttelseshetten helt.	
6. Trykk • La inhalatoren peke ned mot bakken • Trykk på doseringsknappen. • Lukk beskyttelseshetten. • Gjenta trinn 4-6 til en tåkesky blir synlig. • Gjenta trinn 4-6 ytterligere tre ganger etter at en tåkesky er synlig. Inhalatoren er nå klar til bruk og vil levere 60 inhalasjoner (30 doser).	

Daglig bruk

VRI • Hold beskyttelseshetten lukket. • VRI det gjennomsiktige endestykket i samme retning som pilene på etiketten til det høres et klikk (1/2 omdreining).	
ÅPNE • ÅPNE beskyttelseshetten helt.	
TRYKK • Pust langsomt og fullstendig ut. • Lukk leppene rundt munnstykket uten å dekke til luftehullene. La inhalatoren peke inn mot svelget, • TRYKK på doseringsknappen mens pusten trekkes langsomt og dypt inn gjennom munnen. Fortsett å puste langsomt inn så lenge det føles komfortabelt. • Hold pusten i 10 sekunder eller så lenge det føles komfortabelt. • Gjenta VRI, ÅPNE og TRYKK. Ta totalt 2 inhalasjoner. • Lukk beskyttelseshetten til inhalatoren skal brukes igjen.	

Når skal Striverdi Respimat patronen byttes ut

Doseindikatoren viser hvor mange inhalasjoner det er igjen i patronen.



Det gjenstår 60 inhalasjoner



Det gjenstår mindre enn 10 inhalasjoner. Skaff en ny patron.



Patronen er brukt opp. Vri på det gjennomsiktige endestykket for å løsne den. Inhalatoren er nå i låst posisjon. Trekk patronen ut av inhalatoren. Sett inn en ny patron til det høres et klikk (se trinn 2). Den nye patronen vil stikke litt mer ut enn den første patronen gjorde (fortsett med trinn 3.) Husk å vri det gjennomsiktige endestykke på plass for å låse opp inhalatoren.

4.3 Kontraindikasjoner

Striverdi Respimat er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet overfor olodaterol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Astma

Striverdi Respimat bør ikke brukes ved astma. Effekten og sikkerheten ved langvarig bruk av olodaterol ved astma er ikke undersøkt.

Akutt bronkospasme

Striverdi Respimat er en bronkodilator til vedlikeholdsbehandling en gang pr. døgn. Legemidlet bør ikke brukes til innledende behandling av akutte episoder av bronkospasme, f.eks. til behandling ved behov.

Hypersensitivitet

Som for alle legemidler, kan akutte hypersensitivetsreaksjoner forekomme etter administrering av Striverdi Respimat.

Paradoksalt bronkospasme

Som med annen inhalasjonsterapi kan også Striverdi Respimat føre til paradoksalt bronkospasme, som kan være livstruende. Hvis paradoksalt bronkospasme inntreffer, må Striverdi Respimat behandlingen avbrytes umiddelbart og alternativ behandling bør innledes.

Systemisk effekt

Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, særlig iskemisk hjertesykdom, alvorlig dekompenisert hjertesvikt, hjertearytmi, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, hypertensjon og aneurisme, hos pasienter med krampesykdom eller tyreotoxikose, hos pasienter med kjent eller mistenkt forlenget QT-intervall (f.eks. QT > 0,44 sekunder) og hos pasienter som reagerer uvanlig mye på sympatomimetiske aminer.

Pasienter med hjerteinfarkt i anamnesen i foregående år, ustabil eller livstruende hjerterytmie, innlagt på sykehus med hjertesvikt i løpet av foregående år eller diagnostisert med paroksysmal takykardi (> 100 slag pr. minutt) var ekskludert fra kliniske studier. Erfaringen i disse pasientgruppene er derfor begrenset. Striverdi Respimat bør brukes med forsiktighet til disse pasientgruppene.

Kardiovaskulære effekter

Som for andre beta₂-adrenerge agonister, kan olodaterol gi en klinisk signifikant kardiovaskulær effekt hos noen pasienter, målt som økning i hjerterefrekvens, blodtrykk og/eller symptomer. Dersom dette oppstår, bør det vurderes om behandlingen skal seponeres. I tillegg er det rapportert at adrenerge beta-agonister kan gi endringer i elektrokardiogram (EKG), som avflatning av T-bølgen og ST-segment depresjon, men den kliniske signifikansen for observasjonene er ikke kjent.

Hypokalemi

Beta₂-adrenerge agonister kan føre til hypokalemi hos noen pasienter, som er en potensiell risikofaktor for å utvikle kardiovaskulære bivirkninger. Reduksjon av kaliumnivå i serum er vanligvis forbigående og krever ikke tilskudd. Hos pasienter med alvorlig KOLS, kan hypokalemi bli forsterket av hypoksi og samtidig behandling (se pkt. 4.5), som kan øke faren for hjerterytmie.

Hyperglykemi

Inhalasjon av høye doser med beta₂-adrenerge agonister kan føre til en økning av glukosenivå i plasma.

Anestesi

Forsiktighet bør utvises ved planlagte operasjoner der det skal brukes halogenert hydrokarbon som anestesi, da det er en økt risiko for bivirkninger av beta-agonist bronkodilatorer.

Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid kan føre til hvesing og pusteproblemer. Pasienter med astma har økt risiko for disse bivirkningene.

Striverdi Respimat skal ikke brukes sammen med andre legemidler som inneholder langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister.

Pasienter som bruker inhalasjon av korttidsvirkende beta₂-adrenerge agonister regelmessig (f.eks. fire ganger daglig) bør rådes til å bruke disse kun for symptomatisk behandling av akutte respiratoriske symptomer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Adrenerge preparater

Samtidig bruk av andre adrenerge preparater (alene eller i kombinasjonsterapi), kan forsterke bivirkningene av Striverdi Respimat.

Xantinderivater, steroider eller diuretika

Samtidig behandling av xantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika, kan forsterke enhver hypokalemisk effekt av adrenerge agonister (se pkt. 4.4).

Beta-blokker

Adrenerge beta-antagonister kan hemme eller blokkere effekten av Striverdi Respimat. Derfor bør Striverdi Respimat kun brukes sammen med andre adrenerge beta-antagonister (inkludert øyedråper) dersom det er betydelige grunner som taler for det. I dette tilfellet bør kardioselektive beta-blokkere vurderes, og administreres med forsiktighet.

MAO-hemmere og trisykliske antidepressiva, QTc-forlengende legemidler

Monoaminoxidase hemmere eller trisykliske antidepressiva eller andre legemidler med kjent effekt på forlengelse av QTc-intervallet, kan forsterke effekten av Striverdi Respimat på det kardiovaskulære systemet.

Farmakokinetisk legemiddelinteraksjon

Det er ikke observert relevant effekt på systemisk eksponering av olodaterol i legemiddelinteraksjonsstudier ved samtidig administrering av flukonazol brukt som modell på hemming av CYP 2C9.

Samtidig administrering av ketokonazol som potent P-gp- og CYP-hemmer økte systemisk eksponering av olodaterol med ca. 70 %. Ingen dosejustering er nødvendig.

Samtidig administrering av olodaterol og tiotropium hadde ingen relevant effekt på den systemiske eksponeringen av noen av de to legemidlene.

In vitro forsøk har vist at olodaterol ikke hemmer CYP-enzymene eller legemiddeltransportører ved de plasmakonsentrasjonene som er nådd i klinisk praksis.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ingen data for bruk av Striverdi Respimat hos gravide kvinner er tilgjengelig.

Dyreforsøk viser ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med tanke på reproduksjonstoksisitet ved klinisk relevant eksponering (se pkt. 5.3).

Som en forsiktighetsregel er det foretrukket å unngå bruk av Striverdi Respimat under graviditet.

Som for andre beta₂-adrenerge agonister kan olodaterol hemme rier. Dette skyldes en relakserende effekt på glatt musklatur i livmoren.

Amming

Det foreligger ingen kliniske data fra ammende kvinner som er eksponert for olodaterol.

Det er ukjent om olodaterol/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av olodaterol/metabolitter i melk.

Siden den systemiske eksponeringen av olodaterol/metabolitter hos kvinner som ammer er ubetydelige ved human dose på 5 mikrogram pr. dag, forventes det ingen relevant effekt på nyfødte/spedbarn.

Tatt i betraktning fordelene av amming av barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Striverdi Respimat skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på fertilitet for Striverdi Respimat. Prekliniske studier utført med olodaterol viste ingen uønsket effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter bør imidlertid gjøres oppmerksomme på at svimmelhet er rapportert i kliniske studier. Forsiktighet bør dermed utvises ved bilkjøring eller ved bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever svimmelhet bør de unngå potensielt farlige gjøremål som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved anbefalt dose var nasofaryngitt, svimmelhet, hypertensjon, utslett og leddsmerter. Intensiteten var normalt mild til moderat.

b. Oversikt over bivirkninger i tabellform

Frekvensene angitt nedenfor er basert på insidensen av bivirkninger (dvs. hendelser tilskrevet olodaterol) observert i olodaterolgruppen (1035 pasienter) med dose på 5 mikrogram, i 6 placebokontrollerte, parallellgruppe kliniske studier hos KOLS-pasienter med behandlingsvarighet mellom 4 og 48 uker.

Frekvensen er definert i henhold til følgende konvensjon:

Svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data).

MedDRA organklasser	Frekvens
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	
Nasofaryngitt	Mindre vanlig
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	
Svimmelhet	Mindre vanlig
<u>Karsykdommer</u>	
Hypertensjon	Sjeldne
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	
Utslett	Mindre vanlig
<u>Sykdommer i muskel, bindevev og skjelett</u>	
Leddsmerter	Sjeldne

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett regnes som en overfølsomhetsreaksjon med Striverdi Respimat, som for alle legemidler absorbert topikalt kan også andre overfølsomhetsreaksjoner forekomme.

d. Beta₂-agonist bivirkningsprofil

Striverdi Respimat tilhører den terapeutiske gruppen langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister. Det bør derfor tas hensyn til bivirkninger relatert til beta₂-adrenerge agonister, som takykardi, arytmier, palpitasjoner, myokardial iskemi, angina pectoris, hypertensjon eller hypotensjon, tremor, hodepine, nervøsitet, insomni, svimmelhet, munntørrehet, kvalme, muskelkramper, tretthet, sykdomsfølelse (malaise), hypokalemi, hyperglykemi og metabolsk acidose.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering av olodaterol vil sannsynligvis føre til forsterkede bivirkninger som er typiske for beta₂-adrenerge agonister, f.eks. myokardial iskemi, hypertensjon eller hypotensjon, takykardi, arytmier, palpasjoner, svimmelhet, nervøsitet, insomni, angst, hodepine, skjelving, munntørrehet, muskelkramper, kvalme, tretthet, sykdomsfølelse (malaise), hypokalemi, hyperglykemi og metabolsk acidose.

Behandling av overdose

Behandling med Striverdi Respimat bør avbrytes. Støttende og symptomatisk behandling er indisert. Alvorlige tilfeller bør legges inn på sykehus. Bruk av kardioselektive beta-blokkere kan vurderes, men kun med ytterst forsiktighet, da behandling med adrenerge beta-blokker kan fremkalle bronkospasme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler for obstruktive luftveissykdommer. Selektive beta₂-agonister, ATC-kode: R03AC19

Virkningsmekanisme

Olodaterol har høy affinitet og høy selektivitet til den humane adrenerge beta₂-reseptoren.

In vitro studier har vist at olodaterol har 241 ganger høyere agonistaktivitet på adrenerge beta₂-reseptorer sammenlignet med adrenerge beta₁-reseptorer, og en 2299 ganger høyere agonistaktivitet sammenlignet med adrenerge beta₃-reseptorer.

Dette legemidlet utøver sin farmakologiske effekt ved binding til og aktivering av adrenerge beta₂-reseptorer etter topikal administrasjon ved inhalasjon.

Aktivering av disse reseptorene i luftveiene fører til stimulering av intracellulær adenylyl syklase, et enzym som medierer syntese av syklisk 3', 5' – adenosinmonofosfat (cAMP). Forhøyet nivå av cAMP induserer bronkodilatasjon, ved å relaxere glatt muskulatur i luftveiene.

Den prekliniske profilen til olodaterol er lik som for langtidsvirkende, selektive adrenerge beta₂-reseptoragonister (LABA), med en rask innsettende effekt og en effektvarighet på minst 24 timer.

Adrenerge beta-reseptorer deles inn i tre undergrupper. Adrenerge beta₁-reseptorer uttrykkes primært i hjertets glatte muskulatur, adrenerge beta₂-reseptorer uttrykkes primært i glatt muskulatur i luftveiene, og adrenerge beta₃-reseptorer uttrykkes primært i fettvev. Beta₂-agonister fører til bronkodilatasjon. Selv om den andre adrenerge beta₂-reseptoren er den primære adrenerge reseptoren i luftveiene, så er den også til stede på andre celleoverflater, inkludert lungeepitelceller, endotelceller, og i hjertet. Den eksakte funksjonen til beta₂-reseptorer i hjertet er ukjent, men tilstedeværelsen gir en mulig risiko for at selv svært selektive adrenerge beta₂-agonister kan ha effekt på hjertet.

Effekt på hjertets elektrofysiologi

Effekten av olodaterol på QT/QTc intervallet i EKG ble studert hos 24 friske frivillige menn og kvinner i en randomisert, dobbelblindet, placebo- og aktiv (moxifloksacin) kontrollert studie. Enkeltdoser på 10, 20, 30 og 50 mikrogram olodaterol ga en gjennomsnittlig endring i QT-intervall fra 20 minutter til 2 timer etter dosering sammenlignet med placebo, med en doseavhengig økning fra 1,6 (10 mikrogram olodaterol) til 6,5 ms (50 mikrogram olodaterol) fra baseline, med øvre grense av det tosidige 90 % konfidensintervallet på mindre enn 10 ms ved alle dosenivåer for individuelt korrigerte QT (QTcI).

Effekten av 5 mikrogram og 10 mikrogram Striverdi Respimat på hjerterefrekvens og rytme ble vurdert i en undergruppe på 772 pasienter i en 48 ukers, placebokontrollert fase 3 studie, med kontinuerlig 24-timers EKG-måling (Holter monitorering). Det ble ikke observert noen dose- eller tidsrelatert trend eller mønster i størrelsen av gjennomsnittlige endringer for hjerterefrekvens eller premature slag.

Endringer i premature slag fra start til behandlingsslutt indikerte ingen relevante forskjeller mellom olodaterol 5 mikrogram, 10 mikrogram og placebo.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det kliniske fase III utviklingsprogrammet for Striverdi Respimat inkluderte fire par identiske, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier hos 3533 KOLS-pasienter (1281 fikk 5 mikrogram dose, 1284 fikk 10 mikrogram dose):

- (i) To identiske, placebo og aktivkontrollerte, parallellgruppe, 48 ukers studier, med formoterol 12 mikrogram 2 ganger daglig som aktiv kontroll [studie 1 og 2].
- (ii) To identiske, placebokontrollerte, parallellgruppe, 48 ukers studier [studie 3 og 4].
- (iii) To identiske, placebo- og aktivkontrollerte, 6 ukers crossover studier, med formoterol 12 mikrogram 2 ganger daglig som aktiv kontroll [Studie 5 og 6].
- (iv) To identiske, placebokontrollerte og aktivkontrollerte, 6 ukers crossover studier, med tiotropium HandiHaler 18 mikrogram én gang daglig som aktiv kontroll [studie 7 og 8].

Alle studier inkluderte måling av lungefunksjon (forsert ekspiratorisk volum over ett sekund, FEV₁). I 48 ukers studiene ble maks (AUC₀₋₃) og trough (før dosering) lungefunksjonsrespons vurdert, mens 6 ukers studiene evaluerte lungefunksjonsprofilen over et kontinuerlig 24 timers doseringsintervall. De to identiske placebo- og aktivkontrollerte, 48 ukers studiene inkluderte også Transition Dyspnea Index (TDI) som et mål på dyspné og St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) som et mål på helserelatert livskvalitet.

Pasientene som ble inkludert i fase III-programmet var fra 40 år og oppover med en klinisk diagnose, KOLS, hadde røykt minst 20 sigaretter daglig i ett år, og hadde moderat til svært alvorlig nedsatt lungefunksjon (post-bronkodilator FEV₁ mindre enn 80 % av forventet normalverdi (GOLD, trinn II-IV); post-bronkodilator FEV₁ til FVC ratio på mindre enn 70 %).

Pasientkarakteristika

Majoriteten av de 3104 pasientene som var rekruttert i de globale, 48 ukers studiene [studie 1 og 2, studie 3 og 4], var menn (77 %), hvite (66 %) eller asiatiske (32 %), med en gjennomsnittsalder på 64 år. Gjennomsnittlig post-bronkodilator FEV₁ var 1,38 l (GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). Gjennomsnittlig β_2 -agonist respons var 15 % ved start (0,160 l). Med unntak av andre langtidsvirkende β_2 -agonister, var samtidig bruk av andre lungemedikamenter tillatt (f.eks. tiotropium [24 %], ipratropium [25 %], inhalasjonssteroider [45 %], xantiner [16 %]). Innrulling av pasienter ble stratifisert etter tiotropium-bruk. I alle fire studier var det primære effektendepunktet for lungefunksjonsendring ved start før behandling i FEV₁ AUC₀₋₃, og endringer fra start før behandling i trough (før dosering) FEV₁ (etter 24 uker i studie 1 og 2, etter 12 uker i studie 3 og 4).

Seks ukers studiene [studie 5 og 6, studie 7 og 8] ble gjennomført i Europa og Nord-Amerika. I studie 5 og 6 var majoriteten av de 199 rekrutterte pasientene menn (53 %) og hvite (93 %), med en gjennomsnittsalder på 63 år. Gjennomsnittlig post-bronkodilator FEV₁ var 1,43 l (GOLD II [54 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [7 %]). Gjennomsnittlig β_2 -agonist respons var 17 % ved start (0,187 l). Med unntak av andre langtidsvirkende β_2 -agonister, var samtidig bruk av andre lungemedikamenter tillatt (f.eks. tiotropium [24 %], ipratropium [16 %], inhalasjonssteroider [31 %], xantiner [0,5 %]). I studie 7 og 8 var majoriteten av de 230 rekrutterte pasientene menn (69 %) og hvite (99,6 %), med en gjennomsnittsalder på 62 år. Gjennomsnittlig β_2 -agonist respons var 18 % ved start (0,203 l). Med unntak av andre langtidsvirkende β_2 -agonister og antikolinerge legemidler, var samtidig bruk av andre lungemedikamenter tillatt (f.eks. inhalasjonssteroider [49 %], xantiner [7 %]).

Lungefunksjon

I 48 ukers studiene, hvor 5 mikrogram Striverdi Respimat ble administrert én gang daglig om morgenen, oppstod en signifikant forbedring ($p < 0,0001$) i lungefunksjonen innen 5 minutter etter første dose (gjennomsnittlig 0,130 l økning i FEV₁ sammenlignet med ved start før behandling på 1,18 l). Signifikant forbedring i lungefunksjonen vedvarte i 24 timer (gjennomsnittlig 0,162 l økning i FEV₁ AUC₀₋₃ sammenlignet med placebo, $p < 0,0001$, gjennomsnittlig økning på 0,071 l i 24 timer av

trough FEV₁ sammenlignet med placebo, $p < 0,0001$). Bedringen i lungefunksjonen var tydelig både for tiotropium brukere og ikke-tiotropium brukere. Størrelsen på bronkodilatoreffekten av olodaterol (FEV₁ AUC₀₋₃ respons) var avhengig av graden av reversibilitet for luftstrømsbegrensningen ved start (testet ved administrering av en korttidsvirkende beta-agonist bronkodilatator). Pasienter med en høyere grad av reversibilitet ved start viste generelt en høyere bronkodilatorrespons med olodaterol enn pasienter med en lavere grad av reversibilitet ved start. Bronkodilatoreffekten (målt i l) var lavere hos pasienter med mer alvorlig KOLS for både olodaterol og aktivt sammenligningsprodukt. Bronkodilatoreffekten av Striverdi Respimat vedvarte gjennom den 48 uker lange behandlingsperioden. Striverdi Respimat forbedret også morgen og kvelds PEFr (peak expiratory flow rate) sammenlignet med placebo, dette ble målt ved hjelp av daglige pasientregistreringer.

I 6 ukers studien, viste Striverdi Respimat en signifikant bedre FEV₁-respons sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$) over hele 24 timers doseringsintervallet med (gjennomsnittlig 0,175 l [studie 5 og 6] og 0,211 l [studie 7 og 8] økning i FEV₁ AUC₀₋₃ sammenlignet med placebo, $p < 0,0001$, med gjennomsnittlig 0,137 l [studie 5 og 6] og 0,168 l [studie 7 og 8] økning i FEV₁ AUC₀₋₂₄ sammenlignet med placebo, $p < 0,0001$). Gjennomsnittlig 0,102 l [studie 5 og 6] og 0,134 l [studie 7 og 8] økning i 24 timers trough FEV₁ sammenlignet med placebo, $p < 0,0001$). Forbedringen i lungefunksjon var sammenlignbar med formoterol to ganger daglig [studie 5 og 6, gjennomsnittlig 0,205 l økning i FEV₁ AUC₀₋₃ sammenlignet med placebo; gjennomsnittlig 0,108 l økning i 24 timer trough FEV₁ sammenlignet med placebo AUC₀₋₃ ($p < 0,0001$)] og tiotropium HandiHaler én gang daglig [studie 7 og 8, gjennomsnittlig 0,211 l økning i FEV₁ AUC₀₋₃ sammenlignet med placebo; gjennomsnittlig 0,129 l økning i 24 timer trough FEV₁ sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$)].

Dyspné, helserelatert livskvalitet, bruk av behovsmedisin, global pasientklassifisering

The Transition Dyspnea Index (TDI) og St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) var også inkludert i de identiske, placebo- og aktivkontrollerte, 48 ukers studiene [studie 1 og 2].

Det var ingen signifikant forskjell mellom Striverdi Respimat, formoterol og placebo i TDI fokalscore etter 24 uker, på grunn av en uventet forbedring i den placebokontrollerte gruppen i én studie (Tabell 1). Forskjellen mellom Striverdi Respimat og placebo var signifikant i en post-hoc-analyse av pasienter som avbrøt behandlingen.

Tabell 1 TDI fokal score etter 24 ukers behandling

		Gjennomsnittlig behandling	Forskjell fra placebo Gjennomsnitt (p-verdi)
Primær analyse	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 mikrog én gang daglig	1,9 (0,2)	0,3 ($p = 0,1704$)
	Formoterol 12 mikrog to ganger daglig	1,8 (0,2)	0,2 ($p = 0,3718$)
Post-hoc analyse	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 mikrog én gang daglig	2,0 (0,2)	0,5 ($p = 0,0270$)
	Formoterol 12 mikrog to ganger daglig	1,8 (0,2)	0,4 ($p = 0,1166$)

Etter 24 uker viste Striverdi Respimat en signifikant forbedring i gjennomsnittlig SGRQ totalscore sammenlignet med placebo (tabell 2). Forbedringer ble observert i alle de 3 SGRQ områdene (symptomer, aktiviteter, effekt). Flere pasienter som ble behandlet med Striverdi Respimat hadde en forbedring i SGRQ totalscore på bedre enn MCID (4 enheter) sammenlignet med placebo (50,2 % vs. 36,4 %, $p < 0,0001$).

Tabell 2 SGRQ total score etter 24 ukers behandling

		Gjennomsnittlig behandling (endringer fra start)	Forskjell fra placebo Gjennomsnitt (p-verdi)
Total score	Start	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 mikrog én gang daglig	38,8 (-5,6)	-2,8 (p = 0,0034)
	Formoterol 12 mikrog to ganger daglig	40,4 (-4,0)	-1,2 (p = 0,2009)

Pasienter som ble behandlet med Striverdi Respimat brukte mindre daglig og nattlig anfallsbehandling med salbutamol, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo.

Pasienter som ble behandlet med Striverdi Respimat opplevde en økt forbedring i deres respiratoriske tilstand sammenlignet med placebo i hver av 48 ukers studiene. Dette ble målt med Patient's Global Rating (PGR) skala.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Striverdi Respimat i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

a. Generell innledning

Farmakokinetisk informasjon for olodaterol har vært innhentet fra friske individer, KOLS og astma pasienter etter oral inhalasjon av doser ved og over den terapeutiske dosen.

Olodaterol viste lineær farmakokinetikk med en doseavhengig økning i systemisk eksponering etter enkel inhalasjonsdose på 5 til 70 mikrogram og flere enkeltdoser fra 2 til 20 mikrogram inhalert én gang daglig.

Steady-state plasmakonsentrasjonen for olodaterol ble oppnådd etter 8 dager med påfølgende inhalasjoner én gang daglig. Graden av eksponering økte til 1,8 ganger sammenlignet med en enkeltdose.

b. Generell beskrivelse av virkestoffet etter administrering av legemiddelet

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av olodaterol oppnås normalt innen 10 til 20 minutter etter inhalasjon av legemiddel. Den absolute biotilgjengeligheten av olodaterol etter inhalasjon var estimert til ca. 30 % hos friske frivillige, mens den absolute biotilgjengeligheten var under 1 % når det ble gitt som oral oppløsning (mikstur). Den systemiske biotilgjengeligheten av olodaterol etter inhalasjon er derfor hovedsakelig bestemt av lungeabsorpsjon.

Distribusjon

Olodaterol viser en fler-kompartments fordelingskinetikk etter inhalasjon samt etter intravenøs administrering. Distribusjonsvolumet er høyt (1110 l), som tyder på en stor vevs distribusjon. *In vitro* binding av [¹⁴C] olodaterol til humane plasmaproteiner er konsentrasjonsuavhengig og er på ca. 60 %. Olodaterol er substrat for P-gp, OAT1, OAT3 og OCT1 transportører. Olodaterol er ikke et substrat for følgende transportører; BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 og OCT3.

Biotransformasjon

Olodaterol metaboliseres vesentlig ved direkte glukuronidering og med O-demetylering ved metoksygruppen, etterfulgt av konjugering. Av seks identifiserte metabolitter bindes kun det ikke-konjugerte demetyleringsproduktet til β_2 -reseptorer. Metabolitten er derimot ikke detekterbar i plasma etter vedvarende inhalasjon ved anbefalt terapeutisk dose eller ved opptil 4 ganger høyere doser. Olodaterol er derfor regnet som den eneste forbindelsen med relevant farmakologisk funksjon.

Cytokrom P450 isoenzymene CYP2C9 og CYP2C8, med ubetydelig bidrag fra CYP3A4, er involvert i O-demetylering av olodaterol, mens uridindifosfatglykosyltransferase isoformene UGT2B7, UGT1A1, 1A7 og 1A9 har vist seg å være involvert i dannelsen av olodaterol glukuronider.

Eliminasjon

Total clearance av olodaterol hos friske frivillige er 872 ml/min, og nyreclearance er 173 ml/min.

Etter intravenøs administrering av [^{14}C]-merket olodaterol ble 38 % av den radioaktive dosen utskilt i urinen og 53 % var utskilt i feces. Mengde uforandret olodaterol som ble utskilt i urin etter intravenøs administrering var 19 %. Kun 9 % av radioaktiviteten (0,7 % uforandret olodaterol) ble utskilt i urin etter oral administrering, mens det meste var utskilt i feces (84 %). Mer enn 90 % av dosen ble utskilt innen 6 og 5 dager etter henholdsvis intravenøs og oral administrering. Etter inhalasjon utgjorde utskillelsen av uforandret olodaterol i urin, innenfor doseringsintervallet hos friske frivillig ved steady-state, 5-7 % av dosen.

Olodaterol plasmakonsentrasjon etter inhalasjon har en multifasisk nedgang i terminal halveringstid på ca. 45 timer.

c. Pasientkarakteristika

En farmakokinetisk meta-analyse ble utført basert på data fra 2 kontrollerte kliniske studier som inkluderte 405 pasienter med KOLS og 296 pasienter med astma som fikk behandling med Striverdi Respimat.

Analysen viste at dosejustering ikke er nødvendig basert på effekten av alder, kjønn og vekt på systemisk eksponering hos KOLS-pasienter etter inhalasjon av Striverdi Respimat.

Nedsatt nyrefunksjon

Det var ingen klinisk relevant økning i systemisk eksponering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det var ingen bevis for forskjeller i eliminasjon av olodaterol, heller ikke forskjeller i proteinbinding mellom pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon og kontrollgruppen med friske individer. Det ble ikke utført studie på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Rase

Sammenligning av farmakokinetiske data innen og på tvers av studier viste en trend for høyere systemisk eksponering hos japanere og andre asiater, enn hos kaukasiere. Det ble ikke identifisert noen sikkerhetsproblemer i kliniske studier med kaukasiere og asiater ved opptil ett års behandling med Striverdi Respimat i doser opptil to ganger den anbefalte terapeutiske dosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det kun observert effekter ved doser som ble vurdert til å være tilstrekkelig over maksimale humane eksponering til at de har liten relevans ved klinisk bruk.

Studier av gentoksisitet og karsinogenitet viste ingen potensiell fare for mennesker. Det ble observert en økt forekomst av mesovaris leiomyom hos rotter og av uterus leiomyom og leiomyosarkom hos mus. Dette regnes som en klasseeffekt som er observert hos gnagere etter langvarig eksponering med høye doser av β_2 -agonister. Inntil nå er β_2 -agonister ikke assosiert med kreft hos mennesker.

Teratogen effekt er ikke observert hos rotter etter inhalasjon på doser opptil 1054 mikrogram/kg/dag (ca. 1600 ganger den maksimale anbefalte dosen til menneske (MRHDID, «the maximum recommended human daily inhalation dose») hos voksne (5 mikrogram) pr. mg/m²). I drektige NZW kaniner ga den administrerte inhalerte dosen av olodaterol på 2489 mikrogram/kg/dag (flere eksponeringer vs. MRHDID på > 3500 av AUC₀₋₂₄) fosterskader, som følge av adrenerg beta-reseptorstimulering, med flekkvis bendannelse, korte/bøyde ben, delvis åpent øye, ganespalte, kardiovaskulære misdannelser.

Ingen signifikant effekt opptrådte etter en inhalert dose på 974 mikrogram/kg/dag (ca. 1580 ganger MRHDID hos voksne pr. mg/m²).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Dinatriumedetat
Vann, rensset
Sitronsyre, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Patronens holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder

Inhalatorens holdbarhet etter at den er tatt i bruk: 1 år

Anbefalt bruk: 6 patroner per inhalator

Merk: Tester har vist at Respimat gjenbruksinhalator fungerer for 540 inhalasjoner (tilsvarende 9 patroner).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type og materiale i beholderen som er i kontakt med legemidlet:
Inhalasjonsvæsken er fylt i en patron av polyetylen/polypropylen med polypropylen hette med integrert forseglingsring av silikon. Patronen ligger i en aluminiumsylinder.
Hver patron inneholder 4 ml inhalasjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelse og enheter:

Enkelpakning: 1 Respimat gjenbruksinhalator og 1 patron som gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser).

Trippelpakning: 1 Respimat gjenbruksinhalator og 3 patroner som hver gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser).

Enkel refillpakning: 1 patron, som gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser)
Trippel refillpakning: 3 patroner, som hver gir 60 inhalasjoner (30 medisinske doser)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9096

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

26.11.2013 / 04.09.2018

10. OPPDATERINGSDATO

20.02.2023