

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Striverdi Respimat 2,5 micrograme soluție de inhalat

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Doza eliberată este de olodaterol 2,5 micrograme (sub formă de clorhidrat) pe doză eliberată.  
Doza eliberată este doza disponibilă pentru pacient după ieșirea din piesa bucală.

Excipienți cu efect cunoscut: Acest medicament conține clorură de benzalconiu 0,0011 mg pe fiecare doză eliberată.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat

Soluție de inhalat limpede, incoloră

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Striverdi Respimat este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Medicamentul este destinat numai pentru administrare inhalatorie. Cartușul poate fi introdus și utilizat numai în inhalatorul Respimat.

Două doze eliberate (pufuri) din inhalatorul Respimat conțin o doză terapeutică.

##### Adulți

Doză recomandată este de 5 micrograme de olodaterol administrat sub forma a două doze eliberate (pufuri) din inhalatorul Respimat o dată pe zi, la aceeași oră.

Doză recomandată nu trebuie depășită.

##### Vârstnici

Pacienții vârstnici pot utiliza doza recomandată de Striverdi Respimat.

##### Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată pot utiliza doza recomandată de Striverdi Respimat.

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Striverdi Respimat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală pot utiliza doza recomandată de Striverdi Respimat. Datele privind utilizarea Striverdi Respimat la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate.

#### Copii și adolescenți

Nu există date relevante privind utilizarea Striverdi Respimat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

#### Mod de administrare

Acest medicament este destinat numai pentru administrare inhalatorie. Cartușul poate fi introdus și utilizat numai în inhalatorul reutilizabil Respimat. Respimat este un dispozitiv inhalator care generează un spray pentru inhalare. Medicamentul este destinat utilizării de către un singur pacient și este destinat administrării de doze multiple eliberate dintr-un singur cartuș.

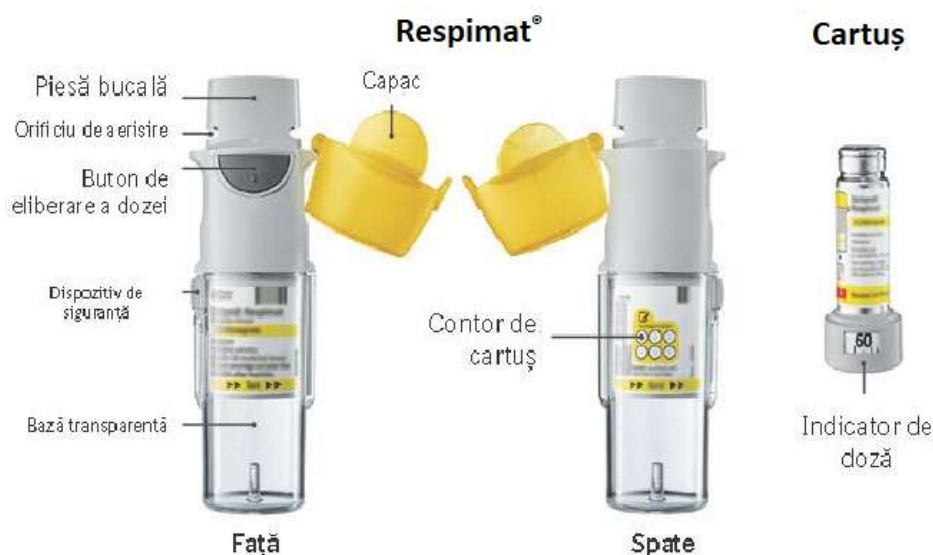
Inhalatorul reutilizabil Respimat permite înlocuirea cartușului și poate fi utilizat cu până la 6 cartușe.

Pacienții trebuie să citească instrucțiunile privind modul de utilizare a inhalatorului reutilizabil Respimat înainte de a începe să utilizeze Striverdi Respimat.

Pentru a asigura administrarea corectă a medicamentului, pacientului trebuie să i se arate de către un medic sau de către un alt profesionist din domeniul sănătății cum se utilizează inhalatorul.

#### Instrucțiuni pentru funcționarea și utilizarea dispozitivului inhalator Respimat reutilizabil

Va fi necesar ca pacientul să utilizeze acest inhalator numai O DATĂ PE ZI. La fiecare utilizare, administrați DOUĂ PUFURI.



- Dacă Striverdi Respimat nu a fost utilizat timp de mai mult de 7 zile, eliberați o doză (un puf) spre podea.
- Dacă Striverdi Respimat nu a fost utilizat timp de mai mult de 21 zile, repetați pașii de la 4 până la 6 până la apariția vizibilă a unei formațiuni de vapori. Apoi repetați de trei ori pașii 4 - 6.

### Cum se întreține inhalatorul Respimat reutilizabil

Curățați piesa bucală, inclusiv partea metalică din interiorul acesteia, numai cu un material textil umed sau cu un șervețel, cel puțin o dată pe săptămână.

Orice modificare minoră a culorii piesei bucale nu afectează funcționarea inhalatorului Respimat reutilizabil.

Dacă este necesar, ștergeți exteriorul inhalatorului Respimat reutilizabil cu un material textil umed.





### Când să înlocuiți inhalatorul

După ce pacientul a utilizat un inhalator cu 6 cartușe, acesta trebuie să își procure un ambalaj nou cu Striverdi Respimat care conține un inhalator.



### Pregătirea inhalatorului pentru utilizare

<p><b>1. Îndepărtați baza transparentă</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nu desfaceți capacul.</li> <li>• Apăsăți dispozitivul de siguranță în timp ce trageți spre exterior baza transparentă cu cealaltă mână.</li> </ul>	
<p><b>2. Introduceți cartușul</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Introduceți cartușul în inhalator.</li> <li>• Așezați inhalatorul pe o suprafață dură și apăsați ferm în jos până când se aude un clic atunci când se fixează în poziție.</li> </ul>	

<p><b>3. Marcați cartușul și puneți baza transparentă înapoi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcați pe eticheta inhalatorului căsuța corespunzătoare numărului cartușelor.</li> <li>• Puneți baza transparentă la loc și asigurați-vă că se aude clicul.</li> </ul>	
<p><b>4. Rotiți</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nu scoateți capacul.</li> <li>• Rotiți baza transparentă în direcția indicată de săgețile de pe etichetă până când se aude un clic (jumătate de rotație).</li> </ul>	
<p><b>5. Deschideți</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desfaceți capacul, astfel încât să fie complet deschis.</li> </ul>	
<p><b>6. Apăsați</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Îndreptați inhalatorul spre podea</li> <li>• Apăsați butonul de eliberare a dozei.</li> <li>• Închideți capacul.</li> <li>• Repetați pașii 4-6 până la apariția vizibilă a unei formațiuni de vapori.</li> <li>• <b>După apariția vizibilă a unei formațiuni de vapori</b>, repetați de trei ori pașii 4-6.</li> <li>• Inhalatorul dumneavoastră este acum gata de utilizare și va fi capabil să livreze 60 doze eliberate (pufuri) (30 doze).</li> </ul>	

## Utilizare zilnică

<p><b>ROTIȚI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nu scoateți capacul.</li> <li>• <b>ROTIȚI</b> baza transparentă în direcția indicată de săgețile de pe etichetă până când se aude un clic (jumătate de rotație).</li> </ul>	
---	--

	
<p><b>DESCHIDEȚI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DESFACEȚI</b> capacul, astfel încât să fie complet deschis.</li> </ul>	
<p><b>APĂSAȚI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expirați încet și complet.</li> <li>• Strângeți buzele în jurul capătului piesei bucale fără a acoperi orificiile de aerisire. Poziționați inhalatorul dumneavoastră către partea din spate a gâtului.</li> <li>• În timpul unui inspir lent, profund, pe gură, <b>APĂSAȚI</b> butonul de eliberare a dozei și continuați să inspirați încet cât timp simțiți că acest lucru este confortabil.</li> <li>• Țineți-vă respirația pentru 10 secunde sau cât timp simțiți că acest lucru este confortabil.</li> <li>• Repetați pașii <b>ROTIȚI, DESCHIDEȚI, APĂSAȚI</b> pentru un total de 2 doze eliberate (pufuri).</li> <li>• Închideți capacul până când veți utiliza din nou inhalatorul.</li> </ul>	

### Când să înlocuiți cartușul Striverdi Respimat

Indicatorul de doză arată câte pufuri sunt disponibile în cartuș.



60 pufuri rămase.

Mai puțin de 10 pufuri rămase. Procurați un nou cartuș.



Cartușul este consumat. Rotiți baza transparentă pentru a o desface. Inhalatorul este acum într-o poziție blocată. Scoateți cartușul din inhalator. Introduceți un cartuș nou până când se aude un clic (a se vedea pasul 2). Noul cartuș va fi scos în exterior mai mult decât primul cartuș (continuați cu pasul 3). Nu uitați să puneți baza transparentă înapoi pentru a debloca dispozitivul inhalator.

### 4.3 Contraindicații

Striverdi Respimat este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la olodaterol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Astm bronșic

Striverdi Respimat nu trebuie utilizat la pacienții cu astm bronșic. Eficacitatea și siguranța pe termen lung a utilizării olodaterol la pacienții cu astm bronșic nu au fost investigate.

#### Bronhospasm acut

Fiind bronhodilatator indicat în tratamentul de întreținere, cu administrare o dată pe zi, Striverdi Respimat, nu trebuie utilizat pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm, ca tratament de salvare.

#### Hipersensibilitate

Ca în cazul tuturor medicamentelor, după administrarea Striverdi Respimat pot apărea reacții imediate de hipersensibilitate.

#### Bronhospasm paradoxal

Ca în cazul altor medicamente cu administrare inhalatorie, Striverdi Respimat poate determina apariția bronhospasmului paradoxal care poate pune în pericol viața. În acest caz, administrarea Striverdi Respimat trebuie oprită imediat și se va recurge la o terapie alternativă.

#### Efecte sistemice

Agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune trebuie administrați cu precauție la pacienții cu tulburări cardiovasculare, mai ales cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă severă, aritmie cardiacă, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, hipertensiune arterială și anevrism, la pacienții cu tulburări convulsive sau tireotoxicoză, la pacienții cu prelungire a intervalului QT cunoscută sau suspectată (de exemplu, QT > 0,44 s) și la pacienții cu răspuns anormal la aminele simpatomimetice.

Pacienții cu antecedente de infarct miocardic în ultimul an, cu aritmie cardiacă nestabilizată sau care pune în pericol viața, spitalizați pentru insuficiență cardiacă în ultimul an sau diagnosticați cu tahicardie paroxistică (>100 bătăi pe minut) nu au fost înrolați în studiile clinice. De aceea, experiența la aceste categorii de pacienți este limitată. Striverdi Respimat trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii.

#### Efecte cardiovasculare

Ca și alți agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici, olodaterol poate induce un efect cardiovascular semnificativ din punct de vedere clinic la unii pacienți, determinat conform creșterii frecvenței pulsului, tensiunii arteriale și/sau agravării simptomatologiei. În situația apariției acestor efecte, poate fi necesară întreruperea tratamentului. În plus, s-a raportat că agoniștii beta-adrenergici induc modificări evidențiate pe electrocardiogramă (ECG), cum ar fi aplatizarea undei T și subdenivelarea de segment ST, însă semnificația clinică a acestor observații este necunoscută.

#### Hipopotasemie

Agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici pot produce hipopotasemie la unii pacienți, care are potențialul de a induce reacții adverse la nivel cardiovascular. Scăderea nivelurilor serice de potasiu este de obicei

tranzitorie, fără a necesita aport suplimentar. La pacienții cu BPOC severă, hipopotasemia poate fi potențată de hipoxie și de tratamentul concomitent (vezi pct. 4.5), care ar putea duce la creșterea predispoziției la apariția aritmiilor cardiace.

#### Hiperglicemie

Inhalarea unor doze mari de agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici poate determina creșteri ale valorilor glicemiei.

#### Anestezie

Se recomandă precauție în cazul unei intervenții chirurgicale planificate cu anestezice de tip hidrocarburi halogenate din cauza creșterii predispoziției la efectele adverse la nivel cardiac induse de beta-agoniști.

#### Excipienți

Clorura de benzalconiu poate să provoace respirație șuierătoare și dificultăți în respirație. Pacienții cu astm bronșic prezintă un risc crescut de apariție a acestor reacții adverse.

Striverdi Respimat nu trebuie utilizat în asocieră cu alte medicamente care conțin agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune.

Pacienții care iau în mod regulat agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată scurtă de acțiune și cu administrare inhalatorie (de exemplu, de patru ori pe zi) trebuie sfătuiți să îi utilizeze numai pentru ameliorarea simptomatică a simptomelor respiratorii acute.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Medicamente adrenergice

Tratamentul concomitent cu alți agenți adrenergici (în monoterapie sau în terapie asociată) poate potența reacțiile adverse ale Striverdi Respimat.

#### Derivați de xantină, corticosteroizi sau diuretice

Administrarea concomitentă a derivaților de xantină, a corticosteroizilor sau diureticelor cu efect de eliminare a potasiului poate potența efectele de scădere a potasemiei asociate agoniștilor adrenergici (vezi pct. 4.4).

#### Beta-blocante

Blocantele beta-adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul Striverdi Respimat. De aceea, Striverdi Respimat se va administra împreună cu blocante beta-adrenergice (inclusiv picături oftalmologice) numai în cazul în care există o motivație puternică pentru utilizarea concomitentă. În această situație, ar putea fi avute în vedere beta-blocantele cardioselective, însă administrarea se va face cu precauție.

#### Inhibitorii MAO și antidepressivele triciclice, medicamentele care induc prelungirea intervalului QTc

Inhibitorii de monoaminoxidază sau antidepressivele triciclice sau alte medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QTc pot potența acțiunea Striverdi Respimat asupra sistemului cardiovascular.

#### Interacțiuni medicamentoase farmacocinetice

În cadrul studiilor de interacțiuni medicamentoase în care a fost administrat concomitent fluconazol, utilizat ca model de inhibitor al CYP2C9 nu au fost observate efecte relevante asupra expunerii sistemice la olodaterol.

Administrarea concomitentă de ketoconazol ca inhibitor puternic al glicoproteinelor P (P-gp) au crescut expunerea sistemică la olodaterol cu aproximativ 70%. Nu este necesară ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă de olodaterol și tiotropium nu a avut efect relevant asupra expunerii sistemice la niciunul dintre cele două medicamente.

Studiile *in vitro* au demonstrat că, la concentrațiile plasmatice obținute în practica clinică, olodaterol nu are efect inhibitor asupra sistemului enzimatic al citocromului CYP sau asupra sistemelor transportor de medicament.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea Striverdi Respimat la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere la niveluri de expunere relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Striverdi Respimat în timpul sarcinii.

Ca și alți agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici, olodaterol ar putea inhiba travaliul din cauza unui efect relaxant asupra musculaturii netede a uterului.

##### Alăptarea

Datele provenite din utilizarea olodaterol la femei care alăptează sunt inexistente.

Nu se cunoaște dacă olodaterol/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice/toxicologice la animale au evidențiat excreția olodaterol și/sau a metaboliților acestuia în lapte.

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la olodaterol/metaboliților acestuia a femeilor care alăptează este neglijabilă pentru doza recomandată la om de 5 μg pe zi.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Striverdi Respimat, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitate

Datele clinice privind fertilitatea pentru Striverdi Respimat sunt inexistente. Studiile preclinice efectuate cu olodaterol nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii în privința efectelor asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați că în studiile clinice s-a raportat apariția amețelilor. De aceea, se recomandă precauție în cazul în care se conduc vehicule sau se folosesc utilaje. Dacă pacienții prezintă amețeli, trebuie să evite activitățile cu potenția periculos cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### a. Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la doza recomandată au fost rinofaringita, amețelile, hipertensiunea arterială, erupția cutanată tranzitorie și artralgia. Acestea au fost de obicei ușoare sau moderate ca intensitate.

##### b. Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvența alocată reacțiilor adverse prezentate în continuare se bazează pe ratele brute ale incidenței reacțiilor adverse la medicament (evenimente atribuite administrării de olodaterol) observate în grupul de tratament cu olodaterol 5 micrograme (1035 pacienți), cumulate din 6 studii clinice placebo-



controlate, cu grupuri paralele la pacienți cu BPOC, în care durata tratamentului a fost între 4 și 48 săptămâni.

Frecvența este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe/Termenul preferat MedDRA</b>	<b>Frecvența</b>
<u>Infecții și infestări</u>	
Rinofaringită	Mai puțin frecvente
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	
Amețeli	Mai puțin frecvente
<u>Tulburări vasculare</u>	
Hipertensiune arterială	Rare
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>	
Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>	
Artralgie	Rare

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Apariția erupției cutanate tranzitorii poate fi considerată o reacție de hipersensibilitate asociată tratamentului cu Striverdi Respimat; ca în cazul tuturor medicamentelor absorbite de la nivel topic, este posibil să apară alte reacții de hipersensibilitate.

d. Profilul de reacții adverse al beta<sub>2</sub>-agoniștilor

Striverdi Respimat aparține clasei terapeutice a agoniștilor beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune. Astfel, trebuie luată în considerare apariția reacțiilor adverse asociate clasei agoniștilor beta-adrenergici, cum ar fi tahicardia, aritmia, palpitațiile, ischemia miocardică, angina pectorală, hipertensiunea sau hipotensiunea arterială, tremorul, cefaleea, nervozitatea, insomnia, amețelile, gura uscată, greața, spasmele musculare, fatigabilitatea, starea generală de rău, hipopotasemia, hiperglicemia și acidoza metabolică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată [direct](#) la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Cel mai probabil, supradozajul cu olodaterol va duce la potențarea efectelor obișnuite ale agoniștilor beta<sub>2</sub>-adrenergici, de exemplu, ischemia miocardică, hipertensiunea sau hipotensiunea arterială, tahicardia, aritmia, palpitațiile, amețelile, nervozitatea, insomnia, anxietatea, cefaleea, tremorul, gura uscată, spasmele musculare, greața, fatigabilitatea, starea generală de rău, hipopotasemia, hiperglicemia și acidoza metabolică.

### Tratamentul supradozajului

Trebuie întrerupt tratamentul cu Striverdi Respimat. Este indicat tratamentul suportiv și simptomatic. Cazurile grave impun spitalizarea. Se poate avea în vedere utilizarea beta-blocantelor cardioselective, însă numai în condiții de maximă precauție deoarece utilizarea blocantelor beta-adrenergice poate induce bronhospasm.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii; agoniști selectivi ai receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici, codul ATC: R03AC19

### Mecanism de acțiune

Olodaterol are un nivel înalt de afinitate și selectivitate pentru receptorii beta<sub>2</sub>-adrenergici la om. Studiile *in vitro* au demonstrat că olodaterol are activitate agonistă de 241 de ori mai mare la nivelul receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici față de cei beta<sub>1</sub>-adrenergici și de 2299 de ori mai mare comparativ cu cea pentru receptorii beta<sub>3</sub>-adrenergici.

Substanța își exercită efectele farmacologice prin legarea de și activarea receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici după administrarea topică prin inhalare.

Activarea acestor receptori la nivelul căilor respiratorii determină stimularea adenil ciclazei intracelulare, o enzimă care mediază sinteza 3',5'-adenozin monofosfatului ciclic (AMPC). Nivelurile crescute de AMPC au acțiune bronhodilatatorie prin relaxarea fibrelor musculare netede de la nivelul căilor respiratorii.

Olodaterol are profilul pre-clinic al unui agonist selectiv al receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici (LABA) cu un debut rapid al acțiunii și o durată a acțiunii de cel puțin 24 de ore.

Receptorii beta-adrenergici se împart în trei subtipuri, receptori beta<sub>1</sub>-adrenergici exprimați predominant la nivelul fibrelor musculare netede cardiace, receptori beta<sub>2</sub>-adrenergici exprimați predominant la nivelul musculaturii netede a căilor respiratorii și receptori beta<sub>3</sub>-adrenergici exprimați predominant la nivelul țesutului adipos. Beta<sub>2</sub>-agoniștii au acțiune bronhodilatatorie. Deși receptorii beta<sub>2</sub>-adrenergici sunt receptorii adrenergici dominanți la nivelul musculaturii netede a căilor aeriene, sunt prezenți și pe suprafața a numeroase alte celule, inclusiv celule pulmonare epiteliale și endoteliale și la nivel cardiac. Nu se cunoaște cu exactitate funcția receptorilor beta<sub>2</sub> de la nivel cardiac, însă prezența acestora crește posibilitatea ca și agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici cu selectivitate înaltă să aibă efecte cardiace.

### Efecte asupra electrofiziologiei cardiace

Efectul olodaterol asupra intervalului QT/QTc pe ECG a fost investigat la 24 voluntari sănătoși de ambele sexe într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo și cu control activ (moxifloxacin). Olodaterol în doze unice de 10, 20, 30 și 50 micrograme a demonstrat, comparativ cu placebo, că modificările medii față de inițial ale intervalului QT timp de 20 de minute până la 2 ore după administrare au crescut dependent de doză de la 1,6 (olodaterol 10 micrograme) la 6,5 ms (olodaterol 50 micrograme), limita superioară a intervalelor de încredere 90% bidirecționale situându-se sub 10 ms pentru toate dozele pentru intervalul QT corectat individual (QTcI).

Efectul Striverdi Respimat 5 micrograme și 10 micrograme asupra frecvenței și ritmului cardiac a fost evaluat folosind înregistrarea ECG continuă pe 24 de ore (monitorizare Holter) la un subset de 772 pacienți în studiile de fază 3, placebo-controlate, cu durata de 48 săptămâni. Nu s-au observat tendințe sau tipare corelate cu doza sau cu intervalul de timp pentru amploarea modificărilor medii ale frecvenței cardiace sau extrasistolelor. Variația față de inițial până la finalul tratamentului a extrasistolelor nu a evidențiat diferențe semnificative între olodaterol 5 micrograme, 10 micrograme și placebo.

### **Eficacitatea și siguranța clinică**

Programul de dezvoltare clinică de fază III pentru Striverdi Respimat a inclus patru perechi de studii duplicat, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate efectuate la 3533 pacienți cu BPOC (1281 au primit doza de 5 micrograme, 1284 au primit doza de 10 micrograme):

- (i) două studii duplicat, controlate cu placebo și cu control activ, cu grup paralel, cu durata de 48 de săptămâni, cu formoterol 12 micrograme administrat de două ori pe zi drept comparator activ [Studiile 1 și 2]
- (ii) două studii duplicat, placebo-controlate, cu grup paralel, cu durata de 48 de săptămâni [Studiile 3 și 4]
- (iii) două studii duplicat, controlate cu placebo și cu control activ, încrucișate, cu durata de 6 săptămâni, cu formoterol 12 micrograme administrat de două ori pe zi drept comparator activ [Studiile 5 și 6]
- (iv) două studii duplicat, controlate cu placebo și cu control activ, încrucișate, cu durata de 6 săptămâni, cu HandiHaler cu tiotropiu 18 micrograme administrat o dată pe zi drept comparator activ [Studiile 7 și 8].

Toate studiile au inclus măsurători ale funcției pulmonare (volum expirator maxim pe secundă, VEMS); studiile cu durata de 48 de săptămâni au evaluat răspunsurile maxime ( $ASC_{0-3}$ ) și minime ale funcției pulmonare, în timp ce studiile cu durata de 6 săptămâni au evaluat profilul funcției pulmonare pe durata unui interval de dozare total de 24 de ore. Cele două studii duplicat, controlate cu placebo și cu control activ, cu durata de 48 de săptămâni au inclus Indicele pentru dispnee (TDI) ca parametru de evaluare a dispneei și chestionarul St. George de evaluare a funcției respiratorii (SGRQ) drept parametru al calității vieții asociate stării de sănătate.

Pacienții înrolați în programul de fază III au avut vârsta de 40 de ani sau peste și diagnostic clinic de BPOC, antecedente de fumat de cel puțin 10 pachete-ani și insuficiență pulmonară de la moderată la foarte severă (VEMS după administrarea unui bronhodilatator sub 80% din valoarea normală prezisă (clasificarea GOLD stadiul II-IV); valoarea raportului VEMS:CVF după administrarea unui bronhodilatator mai mică de 70%).

### **Caracteristicile pacienților**

Cei mai mulți dintre cei 3104 pacienți recrutați în studiile globale, cu durata de 48 de săptămâni [studiile 1 și 2, studiile 3 și 4] au fost de sex masculin (77%), caucazieni (66%) sau asiatici (32%), cu vârsta medie de 64 de ani. VEMS medie după administrarea unui bronhodilatator a fost de 1,38 l (GOLD II [50%], GOLD III [40%], GOLD IV [10%]). Responsivitatea medie după administrarea de  $\beta_2$ -agonist a fost de 15% comparativ cu momentul inițial (0,160 l). Cu excepția altor  $\beta_2$ -agoniști cu durată lungă de acțiune, a fost permisă administrarea concomitentă a tuturor medicamentelor cu efect la nivel pulmonar (de exemplu, tiotropiu [24%], ipratropiu [25%], corticoterapie inhalatorie [45%], xantine [16%]); înrolarea pacienților a fost stratificată în funcție de utilizarea de tiotropiu. În toate cele patru studii, principalele obiective de eficacitate asociate funcției pulmonare au fost modificarea față de momentul inițial pre-tratament a  $ASC_{0-3}$  pentru VEMS și modificarea față de momentul inițial pre-tratament a valorii minime a VEMS (înainte de administrarea dozei) (după 24 de săptămâni în studiile 1 și 2; după 12 săptămâni în studiile 3 și 4).

Studiile cu durata de 6 săptămâni [Studiile 5 și 6, Studiile 7 și 8] au fost efectuate în Europa și America de Nord. În studiile 5 și 6, cei mai mulți dintre cei 199 pacienți recrutați au fost de sex masculin (53%) și caucazieni (93%), cu vârsta medie de 63 de ani. VEMS medie după administrarea

unui bronhodilatator a fost de 1,43 l (GOLD II [54%], GOLD III [39%], GOLD IV [7%]). Responsivitatea medie după administrarea de  $\beta_2$ -agonist a fost de 17% față de momentul inițial (0,187 l). Cu excepția altor  $\beta_2$ -agoniști cu durată lungă de acțiune, a fost permisă administrarea concomitentă a tuturor medicamentelor cu efect la nivel pulmonar (de exemplu, tiotropiu [24%], ipratropiu [16%], corticoterapie inhalatorie [31%], xantine [0,5%]). În studiile 7 și 8, cei mai mulți dintre cei 230 pacienți recrutați au fost de sex masculin (69%) și caucazieni (99,6%), cu vârsta medie de 62 de ani. VEMS medie după administrarea unui bronhodilatator a fost de 1,55 l (GOLD II [57%], GOLD III [35%], GOLD IV [7%]). Responsivitatea medie după administrarea de  $\beta_2$ -agonist a fost de 18% față de momentul inițial (0,203 l). Cu excepția altor  $\beta_2$ -agoniști cu durată lungă de acțiune și a anti-colinergicilor, a fost permisă administrarea concomitentă a tuturor medicamentelor cu efect la nivel pulmonar (de exemplu, corticoterapie inhalatorie [49%], xantine [7%]).

### Funcția pulmonară

În studiile cu durata de 48 de săptămâni, Striverdi Respimat, 5 micrograme administrat o dată pe zi dimineața, a asigurat ameliorarea semnificativă ( $p < 0,0001$ ) a funcției pulmonare în primele 5 minute după prima doză administrată (creștere medie cu 0,130 l a VEMS comparativ cu valoarea inițială pre-tratament de 1,18 l). Ameliorarea semnificativă a funcției pulmonare a fost menținută timp de 24 de ore (creștere medie cu 0,162 l a  $ASC_{0-3}$  pentru VEMS comparativ cu placebo,  $p < 0,0001$ ; creștere medie cu 0,071 l a VEMS minime pe 24 de ore comparativ cu placebo,  $p < 0,0001$ ); ameliorarea funcției pulmonare a fost evidentă atât la persoanele care utilizau cât și la cele care nu utilizau tiotropiu. Magnitudinea efectului bronhodilatator al olodaterol (răspuns sub forma VEMS,  $ASC_{0-3}$ ) a fost dependent de reversibilitatea limitării fluxului de aer la nivelul de bază (testat prin administrarea unui beta-agonist bronchodilatator cu acțiune rapidă); pacienți cu grad crescut de reversibilitate la nivelul de bază în general au prezentat un efect bronhodilatator cu olodaterol mai intens decât pacienții cu un grad de reversibilitate mai scăzut la nivelul de bază. Atât pentru olodaterol cât și pentru comparatorul activ, efectul bronhodilatator (măsurat în l) a fost mai slab la pacienți cu BPOC mai severă. Efectele bronhodilatatorii ale Striverdi Respimat au fost menținute pe toată durata de 48 săptămâni a tratamentului. Striverdi Respimat a crescut și debitul expirator maxim (DEM) măsurat dimineața și seara conform datelor înregistrate zilnic de pacienți comparativ cu placebo.

În studiile cu durata de 6 săptămâni, Striverdi Respimat a demonstrat un răspuns al VEMS semnificativ mai mare comparativ cu placebo ( $p < 0,0001$ ) pe durata intervalului total de dozare de 24 de ore (creștere medie cu 0,175 l [Studiile 5 și 6] și cu 0,211 l [Studiile 7 și 8] a  $ASC_{0-3}$  pentru VEMS comparativ cu placebo,  $p < 0,0001$ ; creștere medie cu 0,137 l [Studiile 5 și 6] și cu 0,168 l [Studiile 7 și 8] a  $ASC_{0-24}$  pentru VEMS comparativ cu placebo,  $p < 0,0001$ ); creștere medie cu 0,102 l [Studiile 5 și 6] și cu 0,134 l [Studiile 7 și 8] a VEMS minime pe 24 de ore comparativ cu placebo,  $p < 0,0001$ ). Ameliorarea funcției pulmonare a fost comparabilă cu formoterol de două ori pe zi [studiile 5 și 6; creștere medie cu 0,205 l a  $ASC_{0-3}$  pentru VEMS comparativ cu placebo; creștere medie cu 0,108 l a VEMS minime pe 24 de ore comparativ cu placebo ( $p < 0,0001$ )] și HandHaler cu tiotropiu o dată pe zi [Studiile 7 și 8; creștere medie cu 0,211 a  $ASC_{0-3}$  pentru VEMS comparativ cu placebo; creștere medie cu 0,129 l a VEMS minime pe 24 de ore comparativ cu placebo ( $p < 0,0001$ )].

### Dispneea, calitatea vieții asociată stării de sănătate, utilizarea medicației de salvare, evaluarea generală de către pacient

Indicele pentru dispnee (TDI) și chestionarul de evaluare a funcției respiratorii St. George (SGRQ) au fost de asemenea incluse în studiile duplicate, controlate cu placebo și cu control activ, cu durata de 48 de săptămâni [Studiile 1 și 2].

După 24 de săptămâni, nu au existat diferențe semnificative între Striverdi Respimat, formoterol și placebo în ceea ce privește scorul focal TDI, datorită unei ameliorări neașteptate în grupul placebo dintr-un studiu (Tabelul 1); într-o analiză post-hoc ajustată pentru cazurile de întrerupere a participării la studiu, diferența dintre Striverdi Respimat și placebo a fost semnificativă.

**Tabelul 1 Scorul focal TDI după 24 de săptămâni de tratament**

		Medie pentru tratament	Diferența vs placebo Medie (valoarea p)
<b>Analiza principală</b>	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg o dată pe zi	1,9 (0,2)	0,3 (p=0,1704)
	Formoterol 12 µg de două ori pe zi	1,8 (0,2)	0,2 (p=0,3718)
<b>Analiza post-hoc</b>	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg o dată pe zi	2,0 (0,2)	0,5 (p=0,0270)
	Formoterol 12 µg de două ori pe zi	1,8 (0,2)	0,4 (p=0,1166)

După 24 de săptămâni, Striverdi Respimat a îmbunătățit semnificativ scorul total mediu conform SGRQ comparativ cu placebo (Tabelul 2); îmbunătățirile au fost observate în toate cele 3 domenii ale SGRQ (simptome, activități, impact). Mai mulți pacienți tratați cu Striverdi Respimat au prezentat o îmbunătățire a scorului total conform SGRQ mai mare decât diferența minimă importantă din punct de vedere clinic (4 unități) comparativ cu placebo (50,2% vs. 36,4%, p<0,0001).

**Tabelul 2 Scorurile totale conform SGRQ după 24 de săptămâni de tratament**

		Medie pentru tratament (modificare față de inițial)	Diferența vs Placebo Medie (valoarea p)
<b>Scor total</b>	Inițial	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 µg o dată pe zi	38,8 (-5,6)	-2,8 (p=0,0034)
	Formoterol 12 µg de două ori pe zi	40,4 (-4,0)	-1,2 (p=0,2009)

Pacienții tratați cu Striverdi Respimat au recurs mai puțin la utilizarea diurnă și nocturnă a salbutamol ca medicație de salvare comparativ cu pacienții tratați cu placebo.

În fiecare dintre studiile cu durata de 48 de săptămâni, pacienții tratați cu Striverdi Respimat au resimțit o ameliorare mai mare a respirației comparativ cu placebo, măsurată conform scalei de evaluare generală de către pacient, oferind dovezi suplimentare privind beneficiul asupra simptomelor.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate Striverdi Respimat la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### a. Introducere generală

Informațiile referitoare la profilul farmacocinetic al olodaterol au fost obținute de la subiecți sănătoși, de la pacienți cu BPOC și astm bronșic după inhalarea orală a unor doze echivalente cu doza terapeutică și mai mari decât aceasta.

Olodaterol a prezentat un profil farmacocinetic linear cu o creștere proporțională cu doza a expunerii sistemice după doze unice administrate inhalator între 5 și 70 micrograme și doze multiple administrate inhalator o dată pe zi între 2 și 20 micrograme.

După administrarea repetată inhalatorie o dată pe zi, starea de echilibru a concentrațiilor plasmatice de olodaterol a fost atinsă după 8 zile, iar amploarea expunerii a fost crescută până la de 1,8 ori comparativ cu o doză unică.

#### b. Caracteristici generale ale substanței active după administrarea medicamentului

##### *Absorbție*

În general, concentrațiile plasmatice maxime de olodaterol sunt atinse în interval de 10 - 20 de minute după administrarea medicamentului. La voluntarii sănătoși, s-a estimat că biodisponibilitatea absolută a olodaterol după inhalare a fost de aproximativ 30%, în timp ce biodisponibilitatea absolută s-a situat sub 1% în condițiile administrării sub formă de soluție orală. Astfel, disponibilitatea sistemică a olodaterol după inhalare este determinată în principal de absorbția la nivel pulmonar.

##### *Distribuție*

Olodaterol evidențiază distribuție multi-compartimentală după inhalare, dar și după administrarea intravenoasă. Volumul de distribuție este mare (1110 l), sugerând distribuție tisulară extensivă. Legarea *in vitro* a olodaterol marcat [<sup>14</sup>C] de proteinele plasmatice la om este independentă de concentrație și ajunge la aproximativ 60%.

Olodaterol este substrat pentru P-gp, pentru transportorii OAT1, OAT3 și OCT1. Olodaterol nu este substrat pentru următorii transportori: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 și OCT3.

##### *Metabolizare*

Olodaterol este metabolizat semnificativ prin glucuronoconjugare directă și prin O-demetilare la nivelul grupării metoxi urmată de conjugare. Dintre cei șase metaboliți identificați, numai produsul neconjugat al demetilării se leagă de beta<sub>2</sub>-receptori. Cu toate acestea, acest metabolit nu este detectabil în plasmă după inhalarea cronică a dozei terapeutice recomandate sau a unor doze de până la 4 ori mai mari. Astfel, se consideră că olodaterol este singurul compus cu rol relevant pentru acțiunea farmacologică.

Izoenzimele CYP2C9 și CYP2C8 ale citocromului P450, cu o contribuție neglijabilă din partea CYP3A4, sunt implicate în O-demetilarea olodaterol, demonstrându-se pe de altă parte că izoformele UGT2B7, UGT1A1, 1A7 și 1A9 ale uridin difosfat glicoziltransferazei sunt implicate în formarea de glucuronoconjugăți de olodaterol.

##### *Eliminare*

Eliminarea totală a olodaterol la voluntari sănătoși este de 872 ml/min, iar eliminarea pe cale renală este de 173 ml/min.

După administrarea intravenoasă de olodaterol marcat [<sup>14</sup>C], 38% din doza radiomarcată a fost identificată în urină, iar 53% în materiile fecale. Doza de olodaterol nemodificat recuperată în urină după administrarea intravenoasă a fost de 19%. După administrarea orală, numai 9% din doza radiomarcată (0,7% olodaterol nemodificat) a fost recuperată în urină, în timp ce majoritatea a fost recuperată în materiile fecale (84%). După administrarea intravenoasă și orală, peste 90% din doză a fost excretată în interval de 6 și respectiv 5 zile. După inhalare, 5-7% din doză a fost excretată sub formă de olodaterol nemodificat în urină în limitele intervalului de dozare la voluntari sănătoși și la starea de echilibru.

Concentrațiile plasmatice de olodaterol după inhalare scad în manieră etapizată, cu un timp terminal de înjumătățire de aproximativ 45 de ore.

#### c. Caracteristicile pacienților

A fost efectuată o metaanaliză de farmacocinetică care a utilizat date din 2 studii clinice controlate care au înrolat 405 pacienți cu BPOC și 296 pacienți cu astm bronșic tratați cu Striverdi Respirat.

Analiza a demonstrat că nu este necesară nicio ajustare a dozei pe baza efectului vârstei, sexului și greutateii corporale asupra expunerii sistemice la pacienții cu BPOC după administrarea inhalatorie a Striverdi Respimat.

#### *Insuficiență renală*

Nu au existat creșteri relevante din punct de vedere clinic ale expunerii sistemice la pacienții cu insuficiență renală.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu s-au evidențiat diferențe în ceea ce privește eliminarea olodaterol sau legarea de proteine între subiecții cu insuficiență hepatică de la ușoară la moderată și subiecții control sănătoși. Nu s-a efectuat niciun studiu la subiecții cu insuficiență hepatică severă.

#### *Rasa*

Comparația profilului de farmacocinetică intra- și interstudii a evidențiat o tendință pentru o expunere sistemică mai mare la subiecți de origine japoneză sau de altă origine asiatică față de subiecții caucazieni.

Nu s-au identificat aspecte legate de siguranță în studiile clinice care au înrolat subiecți de origine caucaziană și asiatică cu durata de până la un an cu Striverdi Respimat administrat în doze de până la de două ori mai mari decât doza terapeutică recomandată.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile non-clinice, efectele au fost observate numai la niveluri de expunere considerate cu mult peste nivelul maxim de expunere la om, având relevanță minimă pentru utilizarea în practica clinică.

Studiile privind genotoxicitatea și potențialul carcinogen nu au evidențiat riscuri speciale pentru om. S-au observat incidente crescute ale leiomiomului mezovarian la șobolan și ale leiomiomului și leiomiosarcomului uterin la șoarece. Acesta este considerat un efect de clasă observat la rozătoare după expunerea pe termen lung la doze mari de  $\beta_2$ -agoniști. Până în prezent, nu a existat nicio asociere între  $\beta_2$ -agoniști și cancer la om.

La șobolan, nu au apărut efecte teratogene după inhalarea unor doze de până la 1054 micrograme/kg/zi (aproximativ de 1600 de ori doza zilnică inhalatorie maximă recomandată la om pentru adulți (5 micrograme) calculată ca mg/m<sup>2</sup>). La femelele gestante de iepure NZW, doza inhalatorie administrată de 2489 micrograme/kg/zi (multiplu al expunerii față de doza zilnică inhalatorie maximă recomandată la om >3500 asupra ASC<sub>0-24</sub>) de olodaterol a evidențiat toxicitate fetală determinată de obicei de stimularea receptorilor beta-adrenergici; aceasta a inclus osificare deficitară, oase scurte/curbate, ochi întredeschis, palatoschizis, anomalii cardiovasculare.

Nu au existat efecte semnificative asociate unei doze inhalatorii de 974 micrograme/kg /zi (de aproximativ 1580 de ori doza zilnică inhalatorie maximă recomandată la om pentru adulți calculată per mg/ m<sup>2</sup>).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de benzalconiu  
Edetat disodic  
Apă purificată  
Acid citric (anhidru)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Durata de valabilitate a cartușului în timpul utilizării: 3 luni

Durata de valabilitate a inhalatorului în timpul utilizării: 1 an

Utilizare recomandată: 6 cartușe pentru fiecare inhalator

Notă: Funcționalitatea inhalatorului RESPIMAT reutilizabil a fost demonstrată prin teste efectuate pentru 540 doze eliberate (corespunzătoare pentru 9 cartușe)

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Tipul și materialul recipientului care vine în contact cu medicamentul:

Soluție umplută în cartuș de polietilenă/polipropilenă cu capac de polipropilenă cu inel de etanșizare integrat din silicon. Cartușul este înconjurat de un cilindru de aluminiu.

Fiecare cartuș conține 4 ml de soluție de inhalat.

Mărimea ambalajelor și dispozitivele furnizate:

Ambalaj unic: 1 dispozitiv inhalator Respimat reutilizabil și 1 cartuș, care furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Ambalaj triplu: 1 dispozitiv inhalator Respimat reutilizabil și 3 cartușe, fiecare cartuș furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Ambalaj unic pentru reîncărcare: 1 cartuș care furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Ambalaj triplu pentru reîncărcare: 3 cartușe, fiecare cartuș furnizează 60 pufuri (30 doze terapeutice)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11140/2018/01-04



**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023