

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Striverdi Respimat 2,5 mikrogramów/dawkę dostarczoną, roztwór do inhalacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka dostarczona zawiera 2,5 mikrograma olodaterolu (w postaci chlorowodorku) na jedno rozpylenie.

Dawka dostarczona jest to dawka, która po przejściu przez ustnik inhalatora jest dostępna dla pacjenta.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Ten produkt leczniczy zawiera 0,0011 mg benzalkoniowego chlorku w każdym rozpyleniu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do inhalacji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór do inhalacji

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Striverdi Respimat jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy Striverdi Respimat przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. Wkład z lekiem można umieszczać i stosować jedynie w inhalatorze Respimat.

Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat odpowiadają jednej dawce leczniczej.

##### Dorośli

Dawką zalecaną jest 5 mikrogramów olodaterolu podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia.

Nie należy podawać dawki większej niż zalecana.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować produkt leczniczy Striverdi Respimat w zalecanej dawce.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu małym do umiarkowanego mogą stosować produkt leczniczy Striverdi Respimat w zalecanej dawce.

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

### Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą stosować produkt leczniczy Striverdi Respimat w zalecanej dawce. Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są ograniczone.

### Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Striverdi Respimat u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe.

### Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do podawania wziewnego. Wkład z lekiem można umieszczać i używać wyłącznie w inhalatorze wielokrotnego użytku Respimat (re-usable). Respimat to inhalator, który wytwarza aerozol do inhalacji. Jest przeznaczony do użytku przez jednego pacjenta i dostarczania wielu dawek przez jeden wkład z lekiem.

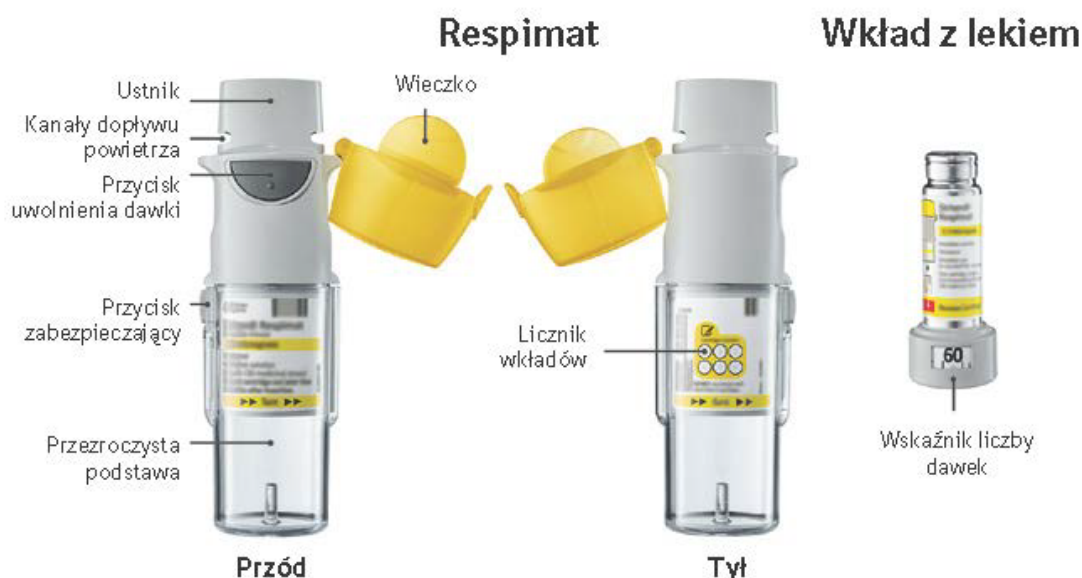
Inhalator wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) umożliwia wymianę wkładu z lekiem i może być używany z maksymalnie 6 wkładami.

Pacjenci powinni zapoznać się z instrukcją użycia inhalatora wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat.

W celu zapewnienia właściwego stosowania produktu leczniczego lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien poinstruować pacjenta, jak używać inhalatora.

### **Instrukcja obsługi i użycia inhalatora wielokrotnego użytku Respimat (re-usable)**

Pacjent powinien stosować ten inhalator tylko RAZ NA DOBĘ. Za każdym razem należy wdychać lek uwolniony w czasie DWÓCH ROZPYLEŃ.



- Jeżeli Striverdi Respimat nie był używany przez dłużej niż 7 dni, należy wykonać jedno rozpylenie po skierowaniu inhalatora ku dołowi.
- Jeżeli Striverdi Respimat nie był używany przez dłużej niż 21 dni, należy powtarzać czynności opisane w punktach 4–6 w sekcji „Przygotowanie do użycia” do momentu, gdy widoczna będzie mgiełka. Następnie powtórzyć czynności opisane w punktach 4 do 6 jeszcze trzy razy.

### **Jak dbać o inhalator Respimat wielokrotnego użytku (re-usable)**

Co najmniej raz na tydzień czyścić ustnik łącznie z jego metalową częścią umieszczoną w środku jedynie wilgotną ściereczką bądź chusteczką.

Mała zmiana koloru ustnika nie wpływa na działanie inhalatora wielokrotnego użytku Respimat (re-usable).

W razie potrzeby przetrzeć powierzchnię zewnętrzną inhalatora wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) wilgotną ściereczką.




### **Kiedy należy wymienić inhalator**

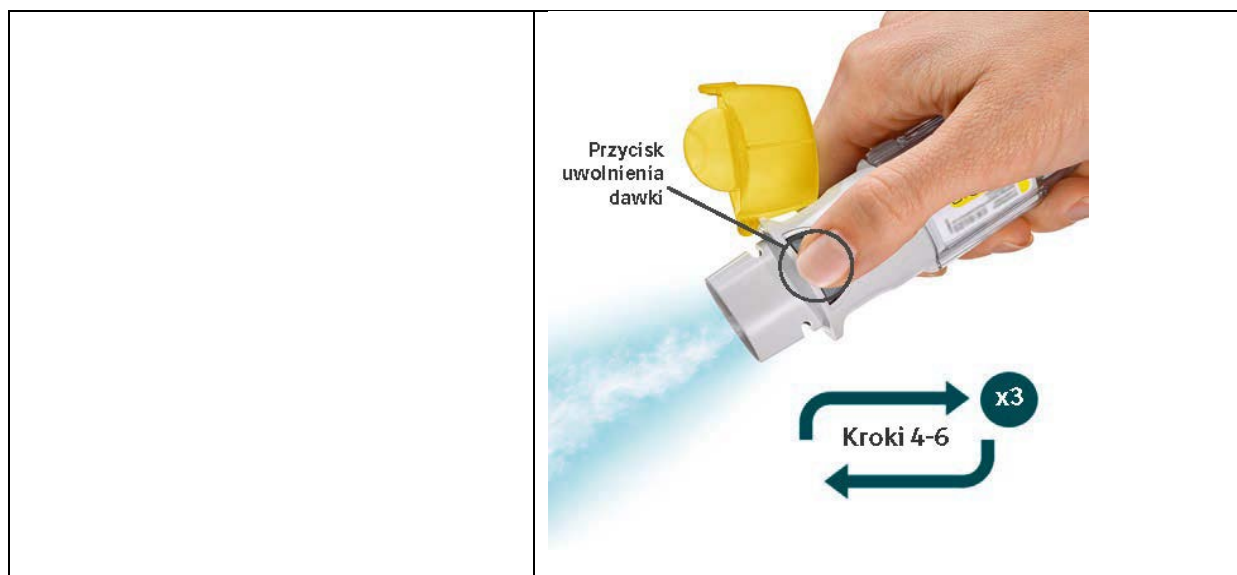
Po użyciu inhalatora z 6 wkładami, należy zakupić nowe opakowanie Striverdi Respimat zawierające inhalator. Inhalatora wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) nie należy używać dłużej niż jeden rok od włożenia pierwszego wkładu.



### **Przygotowanie do użycia**

|   |  |
|---|--|
| <b>1. Zdejmij przezroczystą podstawę</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trzymaj wieczko zamknięte.</li><li>• Naciśnij przycisk zabezpieczający podczas wyciągania przezroczystej podstawy drugą ręką.</li></ul>                            |  |
| <b>2. Włóż wkład z lekiem</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Wprowadź wkład z lekiem do inhalatora.</li><li>• Umieść inhalator na twardej powierzchni i dociśnij do momentu, gdy wkład wskoczy na miejsce z odgłosem kliknięcia.</li></ul> |  |
| <b>3. Monitoruj liczbę użytych wkładów z lekiem z lekiem i włóż przezroczystą podstawę na</b>   |  |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>miejsce</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaznacz pole na naklejce inhalatora w celu monitorowania liczby użytych wkładów.</li> <li>• Włóż przezroczystą podstawę na miejsce do usłyszenia kliknięcia.</li> </ul>   |    |
| <p><b>4. Obróć</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trzymaj wieczko zamknięte.</li> <li>• Obróć przezroczystą podstawę w kierunku wskazywanym przez strzałki do momentu usłyszenia kliknięcia (pół obrotu).</li> </ul>   |   |
| <p><b>5. Otwórz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odchyl wieczko do pełnego otwarcia.</li> </ul>  |  |
| <p><b>6. Naciśnij</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skieruj inhalator ku dołowi w stronę ziemi.</li> <li>• Naciśnij przycisk uwolnienia dawki.</li> <li>• Zamknij wieczko.</li> <li>• Powtarzaj czynności opisane w punktach 4-6 do momentu pojawienia się widocznej mgiełki.</li> <li>• <b>Po pojawieniu się mgiełki,</b> powtórz czynności opisane w punktach 4-6 jeszcze trzykrotnie. Inhalator jest teraz gotowy do użycia i dostarczy 60 rozpyleń (30 dawek).</li> </ul> |  |



### Codzienne użycie

|   |  |
|---|--|
| <p><b>OBRÓĆ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trzymaj wieczko zamknięte.</li> <li>• <b>OBRÓĆ</b> przezroczystą podstawę w kierunku wskazywanym przez strzałki do momentu usłyszenia kliknięcia (pół obrotu).</li> </ul>  |  |
| <p><b>OTWÓRZ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ODCHYL</b> wieczko do pełnego otwarcia.</li> </ul>   |  |
| <p><b>NACIŚNIJ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykonaj powolny i pełny wydech.</li> <li>• Obejmij szczelnie ustami ustnik, nie przykrywając przy tym kanału dopływu powietrza. Skieruj inhalator w stronę tylnej ściany gardła.</li> <li>• Podczas wykonywania powolnego i głębokiego wdechu przez usta <b>NACIŚNIJ</b> przycisk uwolnienia dawki i kontynuuj wdech powoli, tak długo jak nie sprawia to dyskomfortu.</li> </ul> |  |

- Wstrzymaj oddech na 10 sekund lub na tak długo, jak długo nie stwarza to dyskomfortu.
- Powtórz punkty **OBRÓĆ, OTWÓRZ, NACIŚNIJ** w celu przyjęcia łącznie 2 rozpyleń.
- Zamknij wieczko do czasu ponownego użycia inhalatora.



### Kiedy należy wymienić wkład z lekiem Striverdi Respimat

Wskaźnik dawki pokazuje liczbę pozostałych rozpyleń we wkładzie z lekiem.



Pozostało 60 rozpyleń.



Pozostało mniej niż 10 rozpyleń. Należy zakupić kolejny wkład z lekiem.



Wkład z lekiem został zużyty. Obróć przezroczystą podstawę w celu jego uwolnienia. Inhalator jest teraz zablokowany. Wyjmij wkład z lekiem z inhalatora. Włóż nowy wkład z lekiem do inhalatora do momentu usłyszenia kliknięcia (patrz punkt 2). Nowo włożony wkład będzie bardziej wystawał niż wkład włożony jako pierwszy (kontynuuj od punktu 3). Pamiętaj o włożeniu przezroczystej podstawy na miejsce w celu odblokowania inhalatora.

### 4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Striverdi Respimat jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na olodaterol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Astma

Nie należy stosować produktu leczniczego Striverdi Respimat w leczeniu astmy. Nie przeprowadzono badań dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olodaterolu w astmie.

#### Ostry skurcz oskrzeli



Produktu leczniczego Striverdi Respimat jako leku rozszerzającego oskrzela przeznaczonego do stosowania raz na dobę w terapii podtrzymującej nie należy stosować w leczeniu ostrych napadów skurczu oskrzeli, tzn. w stanach zagrażających życiu.

#### Reakcje nadwrażliwości

Tak jak wszystkie leki, produkt leczniczy Striverdi Respimat może powodować natychmiastowe reakcje nadwrażliwości.

#### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, produkt leczniczy Striverdi Respimat może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, który może stanowić zagrożenie życia. Jeśli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Striverdi Respimat oraz zastosować terapię zastępczą.

#### Działania ogólnoustrojowe

Długo działające beta<sub>2</sub>-mimetyki powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia, zwłaszcza z chorobą niedokrwienną serca, ciężką niewydolnością serca, arytmia serca, kardiomiopatią przerostową, nadciśnieniem i tętniakiem, u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi lub nadczynnością tarczycy, u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QT (np. QT > 0,44 s) oraz u pacjentów, którzy są niezwykle wrażliwi na aminy sympatykomimetyczne.

Pacjenci, którzy w roku poprzedzającym badanie przeszli zawał mięśnia sercowego, z niestabilnym lub zagrażającym życiu zaburzeniem rytmu serca, byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca w ciągu poprzedniego roku lub z rozpoznaniem napadowym częstoskurczem (> 100 uderzeń na minutę) zostali wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego doświadczenie w tych grupach pacjentów jest ograniczone. Produkt leczniczy Striverdi Respimat u tych pacjentów powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności.

#### Działanie na układ sercowo-naczyniowy

Tak jak w przypadku innych beta<sub>2</sub>-mimetyków, u niektórych pacjentów olodaterol może powodować klinicznie istotne działanie na układ sercowo-naczyniowy przejawiające się zwiększeniem częstości uderzeń serca, wzrostem ciśnienia krwi i (lub) innymi objawami. W takich przypadkach może zaistnieć konieczność przerwania leczenia. Co więcej, odnotowano, że beta-mimetyki powodują zmiany w EKG, takie jak spłaszczenie załamka T i obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane.

#### Hipokaliemia

Beta<sub>2</sub>-mimetyki mogą powodować znaczną hipokaliemię u niektórych pacjentów, co może wiązać się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie stężenia potasu w osoczu jest zwykle przemijające i nie wymaga suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią POChP hipokaliemia może być nasiloną przez niedotlenienie i jednoczesne leczenie (patrz punkt 4.5), co może powodować wzrost podatności na zaburzenia rytmu serca.

#### Hiperglikemia

Przyjmowanie drogą wziewną dużych dawek beta<sub>2</sub>-mimetyków może powodować wzrost stężenia glukozy w osoczu.

#### Znieczulenie

Należy podjąć środki ostrożności w przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego, podczas którego używane będą środki anestetyczne zawierające węglowodory halogenowe, ze względu na zwiększoną podatność na wystąpienie działań niepożądanych ze strony serca wywołanych agonistami receptora beta-adrenergicznego rozszerzającymi oskrzela.

#### Substancje pomocnicze

Chlorek benzalkoniowy może powodować świszczący oddech i trudności w oddychaniu. Pacjenci z astmą są bardziej narażeni na wystąpienie tych zdarzeń niepożądanych.

Nie należy stosować produktu leczniczego Striverdi Respimat w połączeniu z innymi lekami zawierającymi długo działające beta<sub>2</sub>-mimetyki.

Pacjenci, którzy regularnie (np. 4 razy na dobę) stosują wziewne beta<sub>2</sub>-mimetyki, powinni zostać poinformowani, aby stosowali te leki tylko w celu objawowego leczenia ostrych objawów oddechowych.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Leki adrenergiczne

Jednoczesne podanie innych leków adrenergicznych (samodzielnie lub jako element terapii skojarzonej) może powodować wystąpienie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym Striverdi Respimat.

#### Pochodne ksantyny, steroidy lub diuretyki

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi z grupy nieoszczędzającej potasu może nasilać efekt zmniejszania stężenia potasu przez agonistów adrenergicznych (patrz punkt 4.4).

#### Beta-blokery

Blokery beta-adrenergiczne mogą powodować osłabienie działania produktu leczniczego Striverdi Respimat lub antagonizować jego działanie. Dlatego produkt leczniczy Striverdi Respimat powinien być stosowany z blokerami beta-adrenergicznymi (w tym kroplami do oczu) tylko w przypadku, gdy istnieją istotne wskazania do ich stosowania. W takim przypadku można rozważyć stosowanie kardioselektywnych beta-blokerów, jednakże powinny być one podawane z zachowaniem ostrożności.

#### Inhibitory MAO oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki wydłużające odstęp QTc

Inhibitory monoaminooksydazy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub inne leki wydłużające odstęp QTc mogą nasilać działanie produktu Striverdi Respimat na układ sercowo-naczyniowy.

#### Farmakokinetyczne interakcje lekowe

W badaniach interakcji międzylekowych, w których jednocześnie podawano flukonazol stosowany jako modelowy inhibitor CYP2C9, nie zaobserwowano istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na olodaterol.

Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora P-gp i CYP, powodowało zwiększenie ekspozycji na olodaterol o około 70%. Nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Jednoczesne podawanie olodaterolu i tiotropium nie miało istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na którykolwiek z tych leków.

Badania *in vitro* wykazały, że olodaterol nie hamuje enzymów CYP ani substancji transportujących leki w stężeniach w osoczu osiąganych w praktyce klinicznej.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję przy ekspozycjach istotnych klinicznie (patrz punkt 5.3).

W ramach ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat podczas ciąży.



Tak jak w przypadku innych beta<sub>2</sub>-mimetyków, olodaterol może opóźniać poród przez działanie rozkurczające na mięśnie gładkie macicy.

#### Karmienie piersią

Brak danych klinicznych pochodzących od kobiet karmiących piersią.

Nie wiadomo, czy olodaterol lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Dostępne dane farmakokinetyczne i toksykologiczne pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach wykazały wydzielanie olodaterolu i (lub) jego metabolitów do mleka.

Ponieważ ekspozycja układowa kobiety karmiącej piersią na olodaterol lub jego metabolity jest niewielka w dawce dla ludzi wynoszącej 5 µg na dobę, nie oczekuje się istotnego wpływu na karmione piersią niemowlę lub noworodka.

Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź też o kontynuowaniu lub przerwaniu stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające ze stosowania produktu leczniczego Striverdi Respimat.

#### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Striverdi Respimat na płodność. Badania przedkliniczne z zastosowaniem olodaterolu nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy jednak poinformować pacjentów, że w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Dlatego podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy zachować ostrożność. Jeśli u pacjentów występują zawroty głowy, należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### **a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu dawki zalecanej były zapalenie nosa i gardła, zawroty głowy, nadciśnienie, wysypka oraz bóle stawów. Miały one zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

#### **b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Częstości występowania przypisane poniżej wymienionym działaniom niepożądanym oparte są na nieskorygowanych częstościach występowania działań niepożądanych (tj. działań przypisanych olodaterolowi), zaobserwowanych w grupie przyjmującej olodaterol w dawce 5 mikrogramów (1035 pacjentów) na podstawie łącznej analizy 6 prowadzonych w grupach równoległych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z okresami leczenia pacjentów z POChP wynoszącymi od 4 do 48 tygodni.

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA) | Częstość występowania |
|--|-----------------------|
| <u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>                |                       |
| Zapalenie nosa i gardła                                  | Niezbyt często        |
|  |                       |
| <u>Zaburzenia układu nerwowego</u>                       |                       |
| Zawroty głowy  | Niezbyt często        |
|  |                       |
| <u>Zaburzenia naczyniowe</u>                             |                       |
| Nadciśnienie   | Rzadko                |
|  |                       |
| <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>              |                       |
| Wysypka  | Niezbyt często        |
|  |                       |
| <u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u> |                       |
| Bóle stawów  | Rzadko                |

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Występowanie wysypki może być wynikiem reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy Striverdi Respimat; tak jak w przypadku wszystkich leków stosowanych miejscowo, mogą wystąpić także inne reakcje nadwrażliwości.

d. Profil działań niepożądanych beta<sub>2</sub>-mimetyków

Produkt leczniczy Striverdi Respimat należy do grupy terapeutycznej długo działających beta<sub>2</sub>-mimetyków. Z tego względu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z beta-mimetykami, takich jak: tachykardia, arytmia, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, nadciśnienie lub niedociśnienie, drżenie mięśni, ból głowy, nerwowość, bezsenność, zawroty głowy, suchość w ustach, nudności, skurcze mięśni, zmęczenie, złe samopoczucie, hipokaliemia, hiperglikemia i kwasica metaboliczna.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie olodaterolu może prowadzić do nasilenia skutków typowych dla agonistów receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych, takich jak: niedokrwienie mięśnia sercowego, nadciśnienie lub niedociśnienie, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, zawroty głowy, nerwowość,

bezsenność, lęk, ból głowy, drżenia mięśni, suchość w ustach, skurcze mięśni, nudności, zmęczenie, złe samopoczucie, hipokaliemia, hiperglikemia i kwasica metaboliczna.

#### Leczenie przedawkowania

Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Striverdi Respimat. Zaleca się zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego. Ciężkie przypadki należy poddać hospitalizacji. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych beta-blokerów, ale tylko pod warunkiem zachowania przy tym najwyższej ostrożności, ponieważ stosowanie blokerów beta-adrenergicznych może powodować skurcz oskrzeli.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych; Selektowni agoniści receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego, kod ATC: R03AC19.

#### Mechanizm działania

Olodaterol wykazuje wysokie powinowactwo i wysoką selektywność w stosunku do ludzkiego receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego.

Badania *in vitro* wykazały, że olodaterol ma 241-krotnie większą aktywność beta<sub>2</sub>-mimetyków w porównaniu z receptorami beta<sub>1</sub>-adrenergicznymi i 2299-krotnie większą aktywność agonisty w porównaniu z receptorami beta<sub>3</sub>-adrenergicznymi.

Związek wywiera swoje działanie farmakologiczne przez wiązanie i aktywację receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych po podaniu wziewnym.

Aktywacja tych receptorów w drogach oddechowych powoduje stymulację wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenylowej, enzymu, który pośredniczy w syntezie 3',5'-cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP). Podwyższone stężenie cAMP wywołuje rozszerzenie oskrzeli przez rozluźnienie komórek mięśni gładkich dróg oddechowych.

Olodaterol wykazuje przedkliniczny profil długo działającego beta<sub>2</sub>-mimetyku (LABA) o szybkim początku działania i czasie działania wynoszącym co najmniej 24 godziny.

Beta-adrenoreceptory można podzielić na trzy podgrupy: beta<sub>1</sub>-adrenoreceptory oddziałujące głównie na mięsień gładki serca, beta<sub>2</sub>-adrenoreceptory oddziałujące głównie na mięśnie gładkie dróg oddechowych oraz beta<sub>3</sub>-adrenoreceptory oddziałujące głównie na tkankę tłuszczową. Beta<sub>2</sub>-mimetyki powodują skurcz oskrzeli. Chociaż receptor beta<sub>2</sub>-adrenergiczny jest dominującym receptorem w mięśniach gładkich dróg oddechowych, jest także obecny na powierzchni wielu innych komórek, w tym płuc, nabłonka i komórek śródbłonka i serca. Dokładna funkcja beta<sub>2</sub>-receptorów w sercu nie jest znana, ale ich obecność wskazuje, że nawet bardzo selektywne receptory beta<sub>2</sub>-adrenergiczne mogą mieć wpływ na serce.

#### Wpływ na elektrofizjologię serca

Wpływ olodaterolu na załamki QT/QTc w EKG zbadano u 24 zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej w randomizowanym, kontrolowanym placebo lub grupą aktywną (moksifloksacyna) badaniu z podwójnie ślełą próbą. Podanie olodaterolu w pojedynczych dawkach wynoszących 10, 20, 30 i 50 mikrogramów wykazało, że w porównaniu z placebo średnie zmiany w stosunku do początkowego odcinka QT w ciągu 20 minut do 2 godzin po podaniu ulegały zwiększeniu, w zależności od dawki, od 1,6 (10 mikrogramów olodaterolu) do 6,5 ms (50 mikrogramów olodaterolu), z górnym limitem dwustronnie 90% przedziałów ufności wynoszącym poniżej 10 ms dla wszystkich dawek dla indywidualnego skorygowanego odstępu QT (QTcI).

Wpływ produktu leczniczego Striverdi Respimat 5 mikrogramów i 10 mikrogramów na tętno i rytm serca oceniano za pomocą ciągłego 24-godzinnego EKG (Holter) w podgrupie 772 pacjentów w 48-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy. Nie zaobserwowano wpływu dawki ani czasu na średnią zmianę w częstotliwości akcji serca lub występowaniu przedwczesnych skurczy.

Zmiany w występowaniu przedwczesnych skurczy od początku do zakończenia leczenia nie wykazały znaczących różnic między olodaterolem w dawkach 5 mikrogramów, 10 mikrogramów oraz placebo.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Kliniczne badania rozwojowe III fazy dla produktu leczniczego Striverdi Respimat obejmowały 4 pary bliźniaczych, randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo z udziałem 3533 pacjentów z POChP (1281 otrzymywało dawkę 5 mikrogramów, 1284 — dawkę 10 mikrogramów):

- (i) dwa bliźniacze 48-tygodniowe badania z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo oraz otrzymującymi aktywną terapię w układzie równoległym, z formoterolem podawanym jako aktywny lek porównawczy 2 razy na dobę w dawce 12 mikrogramów [Badania 1 i 2]
- (ii) dwa bliźniacze badania kontrolowane placebo, trwające 48 tygodni [Badania 3 i 4]
- (iii) dwa bliźniacze, 6-tygodniowe krzyżowe badania z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo oraz otrzymującymi aktywną terapię, z formoterolem podawanym jako aktywny lek porównawczy 2 razy na dobę w dawce 12 mikrogramów [Badania 5 i 6]
- (iv) dwa bliźniacze, 6-tygodniowe krzyżowe badania z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo oraz otrzymującymi aktywną terapię, z tiotropium HandiHaler podawanym jako aktywny lek porównawczy raz na dobę w dawce 18 mikrogramów [Badania 7 i 8].

Wszystkie badania obejmowały pomiary wydolności płuc (natężona objętość wydechu w ciągu jednej sekundy, FEV<sub>1</sub>); 48-tygodniowe badania oceniały szczyt (AUC<sub>0-3</sub>) i najgorsze odpowiedzi czynności płuc, podczas gdy w badaniach 6-tygodniowych oceniano profil czynności płuc w 24-godzinny okres przed przyjęciem kolejnej dawki. Także dwa bliźniacze, 48-tygodniowe badania z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo oraz otrzymującymi aktywną terapię obejmowały punktację w skali Mahlera (Transition Dyspnea Index, TDI) (ocena duszności) oraz Kwestionariusz SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) jako ocenę jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia.

Pacjenci zakwalifikowani do badania III fazy to osoby w wieku 40 lat lub starsze ze zdiagnozowaną POChP, paleniem papierosów przez co najmniej 10 paczkolet w wywiadzie oraz umiarkowaną do bardzo ciężkiej niewydolnością płuc (FEV<sub>1</sub> po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na poziomie niższym niż 80% wartości należnej (Stadium II–IV wg GOLD); po podaniu leku rozszerzającego oskrzela stosunek FEV<sub>1</sub> do FVC wynosił mniej niż 70%).

### **Charakterystyka pacjentów**

Większość z 3104 pacjentów, którzy wzięli udział w globalnych, 48-dniowych badaniach [Badania 1 oraz 2, Badania 3 oraz 4] to mężczyźni (77%), rasy białej (66%) lub Azjaci (32%), ze średnią wieku wynoszącą 64 lata. Średni wynik FEV<sub>1</sub> po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wynosił 1,38 l (stadium II wg GOLD [50%], stadium III wg GOLD [40%], stadium IV wg GOLD [10%]). Średnia odpowiedź β<sub>2</sub>-mimetyków w porównaniu z poziomem podstawowym wynosiła 15% (0,160 l). Dopuszczono stosowanie wszystkich leków działających na układ oddechowy w ramach terapii skojarzonej (np. tiotropium [24%], ipratropium [25%], steroidy wziewne [45%], ksantyny [16%]), z wyjątkiem innych długo działających beta<sub>2</sub>-mimetyków. Rekrutacja pacjentów została poddana stratyfikacji za pomocą tiotropium. We wszystkich 4 badaniach pierwotne punkty końcowe czynności płuc uległy zmianie od wartości początkowej przed badaniem w FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> oraz w chwili osiągnięcia minimalnego stężenia we krwi (przed podaniem dawki) FEV<sub>1</sub> (po 24 tygodniach w Badaniach 1 i 2, po 12 tygodniach w Badaniach 3 i 4).

Badania 6-tygodniowe [Badania 5 i 6, Badania 7 i 8] zostały przeprowadzone w Europie i Ameryce Północnej. W Badaniach 5 i 6 większość ze 199 pacjentów była płci męskiej (53%), rasy białej (93%), ze średnią wieku wynoszącą 63 lata. Średni wynik FEV<sub>1</sub> po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wynosił 1,43 l (GOLD II [54%], GOLD III [39%], GOLD IV [7%]). Średnia odpowiedź dla β<sub>2</sub>-agonistów w porównaniu z poziomem podstawowym wynosiła 17% (0,187 l). Dopuszczono stosowanie wszystkich leków działających na układ oddechowy w ramach terapii skojarzonej

(np. tiotropium [24%], ipratropium [16%], steroidy wziewne [31%], ksantyny [0,5%]), z wyjątkiem innych długo działających beta<sub>2</sub>-mimetyków. W Badaniach 7 i 8 większość z 230 uczestników była płci męskiej (69%), rasy białej (99,6%), ze średnią wieku wynoszącą 62 lata. Średni wynik FEV<sub>1</sub> po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wynosił 1,55 l (GOLD II [57%], GOLD III [35%], GOLD IV [7%]). Średnia odpowiedź dla β<sub>2</sub>-agonistów w porównaniu z poziomem podstawowym wynosiła 18% (0,203 l). Dopuszczono stosowanie wszystkich leków działających na układ oddechowy w ramach terapii skojarzonej (np. steroidy wziewne [49%], ksantyny [7%]), z wyjątkiem innych długo działających beta<sub>2</sub>-mimetyków i leków antycholinergicznych.

### Czynność płuc

W trwających 48 tygodni badaniach produkt leczniczy Striverdi Respimat podawany w dawce 5 mikrogramów raz na dobę rano powodował znaczną poprawę ( $p < 0,0001$ ) czynności płuc w ciągu 5 minut od podania pierwszej dawki (średnie zwiększenie FEV<sub>1</sub> wynosił 0,130 l w porównaniu z punktem początkowym przed rozpoczęciem leczenia wynoszącym 1,18 l). Znaczna poprawa czynności płuc utrzymywała się przez 24 godziny (średnie zwiększenie FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> wynoszący 0,162 l w porównaniu z placebo,  $p < 0,0001$ ; średni wzrost wynoszący 0,071 l w ciągu 24 godzin od najniższego poziomu FEV<sub>1</sub> w porównaniu z placebo,  $p < 0,0001$ ); poprawa czynności płuc była widoczna zarówno u osób stosujących, jak i niestosujących tiotropium. Siła rozszerzającego oskrzela działania olodaterolu (wartość FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub>) zależała od stopnia odwracalności obturacji oskrzeli w chwili rozpoczęcia badania (badanego poprzez podawanie krótko działającego beta-agonisty); u pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania stopień odwracalności obturacji oskrzeli był wyższy, stopień rozszerzenia oskrzeli po użyciu olodaterolu był na ogół większy niż u pacjentów, u których w chwili rozpoczęcia badania stopień odwracalności obturacji oskrzeli był niższy. Zarówno w przypadku olodaterolu jak i czynnego leku porównawczego działanie rozszerzające oskrzela (mierzone w litrach) było słabsze u pacjentów z cięższą POChP. Rozszerzenie oskrzeli po podaniu produktu leczniczego Striverdi Respimat utrzymywało się przez 48 tygodni leczenia. Produkt leczniczy Striverdi Respimat wpływał także na poprawę porannego i wieczornego PEFR (szczytowego przepływu wydechowego), mierzonego za pomocą codziennych zapisków pacjenta, w porównaniu z placebo.

W badaniach 6-tygodniowych produkt leczniczy Striverdi Respimat wykazał znacznie większy poziom odpowiedzi FEV<sub>1</sub> w porównaniu z placebo ( $p < 0,0001$ ) w całym 24-godzinym okresie przed przyjęciem kolejnej dawki (średni wzrost FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> o 0,175 l [Badania 5 i 6] i 0,211 l [Badania 7 i 8] w porównaniu z placebo,  $p < 0,0001$ ; średni wzrost FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24</sub> o 0,137 l [Badania 5 i 6] oraz 0,168 l [Badania 7 i 8] w porównaniu z placebo,  $p < 0,0001$ , średni wzrost w 24-godzinym najniższym poziomie FEV<sub>1</sub> o 0,102 l [Badania 5 i 6] oraz 0,134 l [Badania 7 i 8] w porównaniu z placebo,  $p < 0,0001$ ). Poprawa czynności płuc była porównywalna do obserwowanej w przypadku stosowania formoterolu dwa razy na dobę [Badania 5 i 6; średni wzrost FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> o 0,205 l w porównaniu z placebo, średni wzrost w 24-godzinym najniższym poziomie FEV<sub>1</sub> o 0,108 l w porównaniu z placebo ( $p < 0,0001$ ) oraz w przypadku stosowania tiotropium raz na dobę za pomocą inhalatora HandiHaler [Badania 7 i 8; średni wzrost FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> o 0,211 l w porównaniu z placebo; średni wzrost w 24-godzinym najniższym poziomie FEV<sub>1</sub> o 0,129 l w porównaniu z placebo ( $p < 0,0001$ )].

### Duszność, jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia, doraźne zastosowanie leku, Globalna Ocena Pacjenta

Punktacja w skali Mahlera (Transition Dyspnea Index, TDI) (ocena duszności) oraz Kwestionariusz SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) również uwzględnione zostały w bliźniaczych, 48-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo i grupą aktywną [Badania 1 oraz 2].

Po 24 tygodniach nie zaobserwowano istotnej różnicy między produktem leczniczym Striverdi Respimat, formoterolem oraz placebo w ocenie duszności w skali TDI z powodu nieoczekiwanej poprawy w grupie placebo w jednym z badań (tab. 1); w analizie typu post hoc obejmującej

pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu, różnica między placebo a produktem leczniczym Striverdi Respimat była znacząca.

**Tabela 1 Ocena duszności w skali TDI po 24 tygodniach leczenia**

|                              |  | Średnia leczenia | Różnica w stosunku do placebo<br>Średnia (p - wartość) |
|------------------------------|--|------------------|--|
| <b>Podstawowa analiza</b>    | Placebo                                    | 1,5 (0,2)        |  |
|                              | Olodaterol 5 µg podawany raz na dobę       | 1,9 (0,2)        | 0,3 (p = 0,1704)                                       |
|                              | Formoterol 12 µg podawany dwa razy na dobę | 1,8 (0,2)        | 0,2 (p = 0,3718)                                       |
|                              |  |                  |  |
| <b>Analiza typu post hoc</b> | Placebo                                    | 1,5 (0,2)        |  |
|                              | Olodaterol 5 µg podawany raz na dobę       | 2,0 (0,2)        | 0,5 (p = 0,0270)                                       |
|                              | Formoterol 12 µg podawany dwa razy na dobę | 1,8 (0,2)        | 0,4 (p = 0,1166)                                       |
|                              |  |                  |  |

Po 24 tygodniach produkt leczniczy Striverdi Respimat znacząco poprawił wynik na skali SGRQ w porównaniu z placebo (Tabela 2); poprawę zaobserwowano we wszystkich 3 domenach SGRQ (objawy, działania, wpływ). Większa liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Striverdi Respimat uzyskała poprawę w całkowitej punktacji SGRQ wynoszącą powyżej MCID (4 jednostki) w porównaniu z placebo (50,2% w porównaniu z 36,4%,  $p < 0,0001$ ).

**Tabela 2 Ogólny wynik w skali SGRQ-po 24 tygodniach leczenia**

|                        |  | Średnia leczenia<br>(zmiana w stosunku do wartości wyjściowych) | Różnica w stosunku do placebo<br>Średnia (p - wartość) |
|------------------------|--|---|--|
| <b>Całkowity wynik</b> | Początek terapii                           | 44,4  |  |
|                        | Placebo                                    | 41,6 (-2,8)   |  |
|                        | Olodaterol 5 µg podawany raz na dobę       | 38,8 (-5,6)   | -2,8 (p = 0,0034)                                      |
|                        | Formoterol 12 µg podawany dwa razy na dobę | 40,4 (-4,0)   | -1,2 (p = 0,2009)                                      |

Pacjenci leczeni produktem Striverdi Respimat rzadziej w ciągu dnia i nocy korzystali doraźnie z salbutamolu w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo.

W każdym z 48-tygodniowych badań pacjenci leczeni produktem leczniczym Striverdi Respimat uzyskali większą poprawę w obrębie dróg oddechowych w porównaniu z placebo, mierzoną za pomocą Globalnej Oceny Pacjenta (*ang. Patient's Global Rating; PGR*).

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Striverdi Respimat we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### a. Wprowadzenie ogólne

Informacje dotyczące farmakokinetyki olodaterolu zostały uzyskane od osób zdrowych oraz pacjentów z astmą lub POChP, po doustnej inhalacji dawek na poziomie i powyżej dawki terapeutycznej.

Olodaterol wykazał liniową farmakokinetykę z proporcjonalnym do dawki wzrostem ekspozycji układowej po podaniu pojedynczych dawek wziewnych wynoszących od 5 do 70 mikrogramów oraz wielokrotnych dawek wziewnych wynoszących od 2 do 20 mikrogramów przyjmowanych raz dziennie.

Stałe stężenie olodaterolu w osoczu zostało osiągnięte po 8 dniach inhalacji powtarzanej raz na dobę, a stopień ekspozycji uległ zwiększeniu do 1,8 razy w porównaniu z dawką pojedynczą.

### b. Ogólna charakterystyka substancji czynnej po podaniu produktu leczniczego

#### *Wchłanianie*

Olodaterol zazwyczaj osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 10–20 minutach od inhalacji leku. U zdrowych ochotników całkowita biodostępność olodaterolu po inhalacji została oszacowana na około 30%, podczas gdy po podaniu doustnym wynosiła poniżej 1%. Z tego względu dostępność układowa olodaterolu po inhalacji zależy głównie od wchłaniania przez płuca.

#### *Dystrybucja*

Olodaterol wykazuje wielopredziałowy rozkład kinetyki po inhalacji leku, a także po podaniu dożylnym. Objętość dystrybucji jest wysoka i wynosi 1110 l, co sugeruje znaczny stopień dystrybucji w tkankach. W warunkach *in vitro* wiązanie [<sup>14</sup>C] olodaterolu z białkami osocza ludzkiego nie zależy od stężenia i wynosi około 60%.

Olodaterol jest substratem dla transporterów P-gp, OAT1, OAT3 oraz OCT1, nie jest natomiast substratem dla następujących transporterów: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 oraz OCT3.

#### *Metabolizm*

Olodaterol jest zasadniczo metabolizowany przez bezpośrednią glukuronizację i O-demetylację ugrupowań metoksy oraz sprzęganie. Z sześciu zidentyfikowanych metabolitów jedynie niesprężone produkty demetylacji produktu wiążą się z receptorami beta<sub>2</sub>. Ten metabolit nie jest jednak wykrywalny w osoczu po przewlekłym stosowaniu w postaci inhalacji w zalecanej dawce terapeutycznej lub dawce do 4-krotnie wyższej. Olodaterol zatem jest uważany za jedyny związek o istotnym działaniu farmakologicznym.

Izoenzymy cytochromu P450 CYP2C9 i CYP2C8, z niewielkim udziałem CYP3A4, biorą udział w O-demetylacji olodaterolu, natomiast izoformy urydyny glikozylotransferazy difosforanowej: UGT2B7, UGT1A1, 1A7 i 1A9 wykazały udział w tworzeniu glukuronidów olodaterolu.

#### *Eliminacja*

Całkowity klirens olodaterolu u zdrowych ochotników wynosi 872 ml/min, a klirens nerkowy wynosi 173 ml/min.

Po dożylnym podaniu olodaterolu oznakowanego [<sup>14</sup>C] 38% dawki radioaktywnej zostało wydalone z moczem, a 53% z kałem. Ilość olodaterolu w niezmienionej postaci wydalonego z moczem po podaniu dożylnym wyniosła 19%. Po podaniu doustnym jedynie 9% radioaktywności



(0,7% w przypadku olodaterolu w niezmienionej postaci) zostało wydalone z moczem, podczas gdy większa część została wydalona z kałem (84%). Ponad 90% dawki zostało wydalone w ciągu 6 i 5 dni po (odpowiednio) dożylnym i doustnym podaniu leku. Po podaniu wziewnym wydalanie olodaterolu w niezmienionej postaci z moczem w okresie przed przyjęciem kolejnej dawki przez zdrowych ochotników w stanie stacjonarnym stanowiło 5–7% dawki.

Stężenie olodaterolu w osoczu po podaniu wziewnym spada w sposób wielofazowy z końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 45 godzin.

#### c. Charakterystyka poszczególnych grup pacjentów

Przeprowadzono metaanalizę farmakokinetyczną z wykorzystaniem danych pochodzących z 2 kontrolowanych badań klinicznych, w których udział wzięło 405 pacjentów z POChP oraz 296 pacjentów z astmą, którzy przyjmowali produkt leczniczy Striverdi Respimat.

Analiza wykazała, że dostosowywanie dawki nie jest konieczne na podstawie wpływu wieku, płci i masy ciała na ekspozycję układową u chorych na POChP po inhalacji produktu leczniczego Striverdi Respimat.

##### *Niewydolność nerek*

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji układowej u pacjentów z niewydolnością nerek.

##### *Niewydolność wątroby*

Nie wykazano różnic w wydalaniu olodaterolu ani wiązaniu białka między pacjentami z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby a grupą kontrolną obejmującą osoby zdrowe. Nie wykonano badań z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

##### *Rasa*

Porównanie danych kariokinetycznych w obrębie i między badaniami wykazało tendencję do większej ekspozycji układowej u Japończyków i innych mieszkańców Azji niż u przedstawicieli rasy kaukaskiej.

Nie zidentyfikowano zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa w trwających do roku badaniach klinicznych z udziałem osób rasy kaukaskiej i Azjatów, którzy przyjmowali maksymalnie podwojoną zalecaną dawkę terapeutyczną produktu leczniczego Striverdi Respimat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Badania genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Zwiększoną zapadalność na mięśniaka gładkiego krezki jajnika zaobserwowano u szczurów, a na mięśniaka macicy i mięsaka gładkokomórkowego u myszy. Jest to uważane za działanie niepożądane występujące u gryzoni po długotrwałej ekspozycji na wysokie dawki  $\beta_2$ -mimetyków. Do dnia dzisiejszego nie powiązano  $\beta_2$ -mimetyków z występowaniem nowotworów u ludzi.

Nie zaobserwowano działania teratogennego u szczurów po wziewnym podaniu dawki wynoszącej do 1054 mikrogramów/kg/dobę (około 1600-krotność maksymalnej wziewnej dobowej dawki zalecanej dla osób dorosłych [maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID)] (5 mikrogramów) w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>). U ciężarnych białych królików nowozelandzkich podana wziewna dawka olodaterolu wynosząca 2489 mikrogramów/kg/dobę (wielokrotna ekspozycja w porównaniu z MRHDID wynosząca >3500 w AUC<sub>0–24</sub>) powodowała toksyczny wpływ na płód

wynikający ze stymulacji beta-adrenergicznej; obejmowało to nierówne skostnienie, krótkie i (lub) wygięte kości, częściowo otwarte oczy, rozszczep podniebienia, zaburzenia sercowo-naczyniowe. Nie wystąpiły istotne działania przy dawce wziewnej wynoszącej 974 mikrogramów/kg/dobę (około 1580-krotność MRHDID u osób dorosłych w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Benzalkoniowy chlorek  
Disodu edetynian  
Woda oczyszczona  
Kwas cytrynowy bezwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Okres ważności po pierwszym użyciu dla wkładu z lekiem Striverdi Respimat: 3 miesiące.

Okres ważności po pierwszym użyciu dla inhalatora wielokrotnego użytku (re-usable): 1 rok

Zalecane stosowanie: 6 wkładów z lekiem na inhalator wielokrotnego użytku.

Uwaga: Działanie inhalatora wielokrotnego użytku (re-usable) RESPIMAT wykazano w badaniach dla 540 rozpyleń (odpowiada 9 wkładom z lekiem).

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Typ i rodzaj materiału opakowania będącego w kontakcie z produktem leczniczym:  
Roztwór znajduje się we wkładzie wykonanym z polietylenu i polipropylenu z zamknięciem z PP, z uszczelniającym pierścieniem silikonowym. Wkład umieszczony jest w aluminiowym pojemniku. Każdy wkład zawiera 4 ml roztworu do inhalacji.

Wielkości opakowań i dodatkowe wyposażenie:

Pojedyncze opakowanie: 1 inhalator wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Opakowanie potrójne: 1 inhalator wielokrotnego użytku Respimat (re-usable) i 3 wkłady z produktem leczniczym, każdy dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Pojedyncze opakowanie uzupełniające: 1 wkład z produktem leczniczym dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Potrójne opakowanie uzupełniające: 3 wkłady z produktem leczniczym, każdy dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 21718

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.02.2014  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.08.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

3 grudnia 2024 r.