

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Striverdi Respimat 2,5 microgramos, solución para inhalación.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La dosis liberada es de 2,5 microgramos de olodaterol (como hidrocloreto) por pulsación.

La dosis liberada es la dosis disponible para el paciente después de pasar por la boquilla.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,0011 mg de cloruro de benzalconio en cada pulsación.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación

Solución para inhalación transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Striverdi Respimat está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento es únicamente para uso por vía inhalatoria. El cartucho sólo puede introducirse y utilizarse con el inhalador Respimat.

Una dosis son dos pulsaciones del inhalador Respimat.

Adultos

La dosis recomendada es de 5 microgramos de olodaterol administrados en dos pulsaciones mediante el inhalador Respimat una vez al día y a la misma hora.

No debe superarse la dosis recomendada.

Población de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar Striverdi Respimat a la dosis recomendada.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada pueden utilizar Striverdi Respimat a la dosis recomendada.

No se dispone de datos sobre el uso de Striverdi Respimat en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar Striverdi Respimat a la dosis recomendada. La experiencia con Striverdi Respimat en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Striverdi Respimat en la población pediátrica (menores de 18 años).

Forma de administración

Para asegurar la correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios sobre cómo usar el inhalador.

STRIVERDI® RESPIMAT®

Instrucciones de Uso

Introducción

Leer estas Instrucciones de Uso antes de empezar a usar Striverdi Respimat recargable.

Respimat es un dispositivo inhalador que genera un spray para inhalación.

El paciente necesitará usar este inhalador UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que se use, realizar DOS PULSACIONES.



- Si no se ha utilizado durante más de 7 días realizar una pulsación hacia el suelo.
- Si no se ha utilizado durante más de 21 días, repetir los pasos del 4 al 6 descritos en “Preparación para el uso” hasta que se observe una nube. Entonces repetir los pasos del 4 al 6 tres veces más.

Cómo mantener Striverdi Respimat recargable

Limpiar la boquilla incluyendo la parte metálica que se encuentra dentro de la misma, solo con un trapo húmedo o un pañuelo, al menos una vez a la semana.

Cualquier pequeña decoloración de la boquilla no afecta el funcionamiento del inhalador Striverdi Respimat recargable.

Si es necesario, limpiar la parte exterior del inhalador Striverdi Respimat recargable con un trapo húmedo.




Cuándo cambiar el inhalador

Cuando el paciente haya usado 6 cartuchos con el mismo inhalador, conseguir un nuevo envase de Striverdi Respimat recargable conteniendo un inhalador.



Preparación para el uso

<p>1. Retirar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantener la tapa cerrada. • Presionar el cierre de seguridad mientras se retira la base transparente con la otra mano. 	
<p>2. Insertar el cartucho</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insertar el cartucho dentro del inhalador. • Colocar el inhalador sobre una superficie firmemente y empujar hacia abajo hasta que haga clic. 	
<p>3. Registro de cartuchos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marcar la casilla de la etiqueta del inhalador para hacer el seguimiento del número de cartuchos. • Volver a colocar la base transparente en su sitio hasta que haga clic. 	

<p>4. Girar</p> <ul style="list-style-type: none">• Mantener la tapa cerrada.• Girar la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).	
<p>5. Abrir</p> <ul style="list-style-type: none">• Abrir la tapa completamente.	
<p>6. Pulsar</p> <ul style="list-style-type: none">• Dirigir el inhalador hacia el suelo.• Pulsar el botón de liberación de dosis.• Cerrar la tapa.• Repetir los pasos 4 a 6 hasta observar una nube.• Después de observar una nube, repetir los pasos 4 a 6 tres veces más. <p>Ahora el inhalador está listo para ser utilizado y liberará 60 pulsaciones (30 dosis).</p>	

Uso diario

<p>GIRAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantener la tapa cerrada. • GIRAR la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). 	
<p>ABRIR</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABRIR la tapa completamente. 	
<p>PULSAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Espirar lenta y profundamente. • Cerrar los labios alrededor de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire. Apuntar con el inhalador hacia el fondo de la garganta. • Mientras se inspira lenta y profundamente a través de la boca, PULSAR el botón de liberación de dosis y continuar inspirando lentamente mientras resulte cómodo. • Mantener la respiración durante 10 segundos o hasta que sea posible. • Repetir los pasos GIRAR, ABRIR, PULSAR para completar el total de 2 pulsaciones. • Cerrar la tapa hasta que se vuelva a usar el inhalador. 	

Cuándo cambiar el cartucho de Striverdi Respimat

El indicador de dosis muestra cuantas pulsaciones quedan en el cartucho



Quedan 60 pulsaciones.



Quedan menos de 10 pulsaciones. Conseguir un nuevo cartucho.



El cartucho se ha agotado. Girar la base transparente para aflojarla. El inhalador está ahora bloqueado. Sacar el cartucho del inhalador. Insertar un nuevo cartucho (continuar con el paso 2).

4.3. Contraindicaciones

Striverdi Respimat está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al olodaterol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Asma

Striverdi Respimat no debe ser utilizado para el asma. La eficacia y seguridad a largo plazo del olodaterol en el tratamiento del asma no han sido estudiadas.

Broncoespasmo agudo

Striverdi Respimat, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debe ser utilizado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Hipersensibilidad

Como con cualquier medicación pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Striverdi Respimat.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros fármacos administrados por vía inhalatoria, Striverdi Respimat puede causar broncoespasmos paradójicos que pueden ser potencialmente mortales. En caso de producirse un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con Striverdi Respimat de inmediato y sustituir por un tratamiento alternativo.

Efectos sistémicos

Los agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada deben administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, particularmente aquéllos con enfermedad coronaria isquémica, descompensación cardíaca grave, arritmias cardíacas, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, hipertensión y aneurisma; en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis; en pacientes con prolongación del intervalo QT o sospecha de prolongación del intervalo QT (p.ej. QT > 0,44 s), y en pacientes especialmente sensibles a los efectos de las aminas simpaticomiméticas.

Se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes con historia de infarto de miocardio durante el año anterior, arritmia cardíaca inestable o potencialmente mortal, hospitalizados debido a insuficiencia cardíaca durante al año anterior o con diagnóstico de taquicardia paroxística (> 100 latidos por minuto). Por lo tanto, la experiencia en estos grupos de pacientes es limitada. Striverdi Respimat debe utilizarse con precaución en estos grupos de pacientes.

Efectos cardiovasculares

Como con otros agonistas beta₂-adrenérgicos, olodaterol puede producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes medidos por aumentos de la frecuencia del pulso, de la presión arterial y/u otros síntomas. En caso de producirse alguno de estos efectos puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Además, se ha notificado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el electrocardiograma (ECG), como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones.

Hipopotasemia

Los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden producir hipopotasemia significativa en algunos pacientes, lo cual puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos adversos cardiovasculares. El descenso de los niveles de potasio en sangre suele ser transitorio y no requiere suplementos. En pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia se puede ver potenciada por la hipoxia y por el tratamiento concomitante (ver sección 4.5), lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Hiper glucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta₂-adrenérgicos puede producir aumentos de la glucosa en sangre.

Anestesia

Se requiere precaución en el caso de intervención quirúrgica planificada con anestésicos de hidrocarburos halogenados debido al aumento de la susceptibilidad a los efectos cardíacos adversos de los agonistas beta broncodilatadores.

Excipientes

El cloruro de benzalconio puede provocar sibilancias y dificultades respiratorias. Pacientes con asma tienen un mayor riesgo de estos efectos adversos.

Striverdi Respimat no debe utilizarse en combinación con otras medicaciones que contengan agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada. A los pacientes que hayan estado tomando agonistas beta₂-adrenérgicos de acción corta por vía inhalatoria de forma regular (p.ej. cuatro veces al día) se les debe indicar que sólo deben usarlos para el alivio sintomático de síntomas respiratorios agudos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Agentes adrenérgicos

La administración simultánea de otros agentes adrenérgicos (administrados solos o como parte de una terapia combinada) puede incrementar las reacciones adversas de Striverdi Respimat.

Derivados de la xantina, esteroides o diuréticos

La administración simultánea de derivados de la xantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio pueden incrementar los efectos hipopotasémicos de los agonistas adrenérgicos (ver sección 4.4).

Betabloqueantes

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden atenuar o antagonizar el efecto de Striverdi Respimat. Por ello Striverdi Respimat sólo debe administrarse junto con bloqueantes beta adrenérgicos (incluidos colirios) si hay razones que obliguen a ello. En este contexto, se podría considerar la administración de betabloqueantes cardiosselectivos, aunque éstos deben ser administrados con precaución.

Inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos, fármacos prolongadores del intervalo QTc

Los inhibidores de la monoaminoxidasa o los antidepresivos tricíclicos u otros fármacos que causan una prolongación del intervalo QTc pueden potenciar el efecto de Striverdi Respimat en el sistema cardiovascular.

Interacciones farmacocinéticas entre fármacos

No se ha observado un efecto relevante en la exposición sistémica a olodaterol en los estudios de interacciones entre fármacos con administración simultánea de fluconazol, utilizado como modelo de inhibición del CYP2C9.

La administración simultánea de ketoconazol como inhibidor potente de la gp-P y del CYP aumentó la exposición sistémica a olodaterol un 70%, aproximadamente. No es necesario un ajuste de dosis.

La administración simultánea de olodaterol y tiotropio no tuvo efectos relevantes en la exposición sistémica a ninguno de los dos fármacos.

Las investigaciones *in vitro* han mostrado que olodaterol no inhibe las enzimas CYP o los transportadores de fármacos a las concentraciones plasmáticas alcanzadas en la práctica clínica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles relativos al uso de Striverdi Respimat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a niveles de exposición clínicamente relevante (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Striverdi Respimat durante el embarazo. Como otros agonistas beta₂-adrenérgicos, olodaterol puede inhibir el parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino.

Lactancia

No hay datos clínicos disponibles de mujeres lactantes expuestas a olodaterol.

Se desconoce si olodaterol / metabolitos se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos / toxicológicos disponibles en animales muestran que olodaterol y / o sus metabolitos se excretan en la leche.

Como la exposición sistémica de las madres a olodaterol/metabolitos es insignificante a la dosis humana de 5 microgramos al día, no se espera que haya efectos relevantes en los recién nacidos/niños lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Striverdi Respimat tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto de Striverdi Respimat en la fertilidad. Los estudios preclínicos realizados con olodaterol no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

De todos modos, se debe informar a los pacientes de que en los estudios clínicos se han notificado mareos. Por ello, se recomienda tener precaución al conducir un coche o utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan mareos, deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes a la dosis recomendada fueron nasofaringitis, mareo, hipertensión, erupciones y artralgia. La intensidad fue normalmente leve o moderada.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas listadas a continuación se basan en porcentajes de tasas de incidencia bruta de reacciones adversas al fármaco (es decir, acontecimientos atribuidos a olodaterol) observadas en el grupo de olodaterol 5 microgramos (1.035 pacientes), recopiladas de 6 ensayos clínicos controlados con placebo, con grupos paralelos, en pacientes con EPOC, con períodos de tratamiento en un rango de 4 a 48 semanas.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por órganos y sistemas/ Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Infecciones e infestaciones</u>	
Nasofaringitis	Poco frecuente
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Mareos	Poco frecuente
<u>Trastornos vasculares</u>	
Hipertensión	Rara
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
Erupción	Poco frecuente
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Artralgia	Rara

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La aparición de erupción puede considerarse una reacción de hipersensibilidad a Striverdi Respimat; como con toda medicación absorbida por vía tópica, pueden aparecer otras reacciones de hipersensibilidad.

d. Perfil de reacciones adversas de los agonistas beta₂

Striverdi Respimat forma parte del grupo farmacoterapéutico de los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada. Por ello, debe considerarse la aparición de efectos adversos relacionados con la familia de los agonistas beta-adrenérgicos tales como taquicardia, arritmia, palpitaciones, isquemia miocárdica, angina de pecho, hipertensión o hipotensión, temblores, cefaleas, nerviosismo, insomnio, mareos, boca seca, náuseas, espasmos musculares, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Una sobredosis de olodaterol probablemente provoque efectos exagerados típicos de los agonistas beta₂-adrenérgicos, p.ej. isquemia miocárdica, hipertensión o hipotensión, taquicardia, arritmias, palpitaciones, mareo, nerviosismo, insomnio, ansiedad, cefalea, temblor, boca seca, espasmos musculares, náuseas, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica.

Tratamiento en caso de sobredosis

El tratamiento con Striverdi Respimat debe ser interrumpido. Aplicar tratamiento de apoyo y sintomático. En casos graves se requiere hospitalización. Se puede considerar el uso de betabloqueantes cardioselectivos, pero sólo bajo vigilancia extrema ya que el uso de betabloqueantes adrenérgicos puede provocar broncoespasmo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias; Agonistas selectivos de receptores beta₂ adrenérgicos, código ATC: R03AC19.

Mecanismo de acción

Olodaterol tiene una gran afinidad y un alto grado de selectividad por el receptor adrenérgico beta₂ humano.

Estudios in vitro han mostrado que olodaterol tiene una actividad agonista 241 veces mayor sobre los receptores adrenérgicos beta₂ que sobre los receptores adrenérgicos beta₁, y una actividad agonista 2.299 veces mayor en comparación con los receptores adrenérgicos beta₃.

Tras la administración tópica por vía inhalatoria, el compuesto ejerce sus efectos farmacológicos por unión a los receptores adrenérgicos beta₂ y su activación.

La activación de estos receptores en las vías respiratorias provoca una estimulación de la adinil ciclasa intracelular, una enzima que actúa de intermediaria en la síntesis del adenosín monofosfato cíclico-3',5' (AMPC). Los niveles elevados de AMPC estimulan la broncodilatación por relajación de las células del músculo liso bronquial.

Olodaterol tiene el perfil preclínico de un agonista selectivo del receptor adrenérgico beta₂ de acción prolongada (LABA), con un inicio de efecto rápido y una duración del efecto de como mínimo 24 horas.

Los receptores beta-adrenérgicos están divididos en tres subtipos: los receptores adrenérgicos beta₁, que se expresan predominantemente en el músculo liso cardíaco, los receptores adrenérgicos beta₂ que se expresan predominantemente en el músculo liso respiratorio, y los receptores adrenérgicos beta₃, que se expresan predominantemente en el tejido adiposo. Los agonistas beta₂ causan broncodilatación. A pesar de que el receptor adrenérgico beta₂ es el adenorreceptor predominante en el músculo liso respiratorio, también está presente en la superficie de algunas otras células, entre ellas las células epiteliales y endoteliales del pulmón y en el corazón. No se conoce la función exacta de los receptores beta₂ en el corazón pero el hecho de que estén presentes aumenta la posibilidad de que incluso los agonistas beta₂-adrenérgicos más selectivos tengan efectos cardíacos.

Efectos sobre la electrofisiología cardíaca

El efecto de olodaterol sobre el intervalo QT/QTc del ECG fue investigado en 24 voluntarios sanos, hombres y mujeres, en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con tratamiento activo (moxifloxacino). Olodaterol administrado en dosis únicas de 10, 20, 30 y 50 microgramos, mostró

que, en comparación con placebo, la variación media del valor basal en el intervalo QT en un plazo de 20 minutos a 2 horas después de la administración, aumenta, dependiendo de la dosis, entre 1,6 ms (10 microgramos de olodaterol) y 6,5 ms (50 microgramos de olodaterol), con un límite máximo de los intervalos de confianza bilaterales (90%) de menos de 10 ms en todos los niveles de dosis para los QT corregidos individualmente (QTcI).

El efecto de 5 microgramos y 10 microgramos de Striverdi Respimat sobre la frecuencia cardíaca y el ritmo cardíaco se evaluó mediante monitorización continua del registro del ECG durante 24 horas (monitorización Holter) en un subgrupo de 772 pacientes incluidos en los estudios en fase III controlados con placebo de 48 semanas. No se observaron tendencias o patrones relacionados con la dosis o el tiempo para las magnitudes de variaciones medias en cuanto a la frecuencia cardíaca o latidos prematuros. Los cambios desde inicio hasta final del tratamiento en los latidos prematuros no mostraron diferencias significativas entre olodaterol 5 microgramos, 10 microgramos y placebo.

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico en fase III de Striverdi Respimat incluyó cuatro pares de estudios replicados, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 3.533 pacientes con EPOC (1.281 recibieron la dosis de 5 microgramos, 1.284 recibieron la dosis de 10 microgramos):

- (i) dos estudios replicados, controlados con placebo y con tratamiento activo, de grupos paralelos, de 48 semanas de duración, con 12 microgramos de formoterol dos veces al día como comparador activo [estudios 1 y 2].
- (ii) dos estudios replicados, controlados con placebo de grupos paralelos, de 48 semanas de duración [estudios 3 y 4].
- (iii) dos estudios replicados, controlados con placebo y con tratamiento activo, de grupos cruzados, de 6 semanas de duración, con 12 microgramos de formoterol dos veces al día como comparador activo [estudios 5 y 6].
- (iv) dos estudios replicados, controlados con placebo y con tratamiento activo, de grupos cruzados, de 6 semanas de duración, con 18 microgramos de tiotropio HandiHaler una vez al día como comparador activo [estudios 7 y 8].

En todos los estudios se midió la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo, VEF₁); los estudios de 48 semanas de duración evaluaron los niveles pico (AUC₀₋₃) y valle de las respuestas de la función pulmonar, mientras que los estudios de 6 semanas evaluaron el perfil de la función pulmonar durante un intervalo de administración continuo de 24 horas. Los dos estudios replicados, controlados con placebo y tratamiento activo, de 48 semanas de duración, también incluyeron el Índice de Transición de la Disnea (ITD) como medida de la disnea y el *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), como indicador de la calidad de vida relacionada con la salud.

Los pacientes incluidos en el programa de fase III tenían una edad mínima de 40 años y habían sido clínicamente diagnosticados con EPOC, con un historial de tabaquismo de mínimo 10 años/paquete y una insuficiencia pulmonar de moderada a muy grave (VEF₁ post-broncodilatador menor al 80 % del valor predicho (estadios según la guía GOLD II-IV); VEF₁ post-broncodilatador a porcentaje de CVF menor al 70 %).

Características de los pacientes

La mayoría de los 3.104 pacientes reclutados en los estudios globales de 48 semanas de duración [estudios 1 y 2, estudios 3 y 4] fueron hombres (77 %), de raza blanca (66 %) o de raza asiática (32 %), con una edad media de 64 años. El VEF₁ post-broncodilatador medio fue de 1,38 l (GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). La capacidad de respuesta media de los β_2 -agonistas fue del 15 % con respecto al valor basal (0,160 l). A excepción de otros β_2 -agonistas de acción prolongada, estaban permitidos todos los demás medicamentos pulmonares como tratamiento concomitante (p.ej. tiotropio [24 %], ipratropio [25 %],

esteroides inhalados [45 %], xantinas [16 %]); la inclusión de los pacientes fue estratificada por el uso de tiotropio. En los cuatro estudios, los criterios de valoración principales de eficacia de la función pulmonar fueron la variación sobre el valor basal pretratamiento del VEF₁ AUC₀₋₃ y la variación sobre el valor basal pretratamiento del VEF₁ valle (pre-dosis) (después de 24 semanas en los estudios 1 y 2, y después de 12 semanas en los estudios 3 y 4).

Los estudios de 6 semanas de duración [estudios 5 y 6, y estudios 7 y 8] fueron llevados a cabo en Europa y Norteamérica. En los estudios 5 y 6, la mayoría de los 199 pacientes reclutados fueron hombres (53 %) de raza blanca (93 %), con una edad media de 63 años. El VEF₁ post-broncodilatador medio fue de 1,43 l (GOLD II [54 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [7 %]). La capacidad de respuesta media de los β_2 -agonistas fue del 17 % con respecto al valor basal (0,187 l). A excepción de otros β_2 -agonistas de acción prolongada, estaban permitidos todos los demás medicamentos pulmonares como tratamiento concomitante (p.ej. tiotropio [24 %], ipratropio [16 %], esteroides inhalados [31 %], xantinas [0,5 %]). En los estudios 7 y 8, la mayoría de los 230 pacientes reclutados fueron hombres (69 %) de raza blanca (99,6 %), con una edad media de 62 años. El VEF₁ post-broncodilatador medio fue de 1,55 l (GOLD II [57 %], GOLD III [35 %], GOLD IV [7 %]). La capacidad de respuesta media de los β_2 -agonistas fue del 18 % con respecto al valor basal (0,203 l). A excepción de otros β_2 -agonistas y anticolinérgicos de acción prolongada, estaban permitidos todos los demás medicamentos pulmonares como tratamiento concomitante (p.ej. esteroides inhalados [49 %], xantinas [7 %]).

Función pulmonar

En los estudios de 48 semanas de duración, Striverdi Respimat, 5 microgramos, administrado una vez al día por la mañana, mejoró de forma significativa ($p < 0,0001$) la función pulmonar en los 5 minutos siguientes a la toma de la primera dosis (aumento medio 0,130 l en el VEF₁ en comparación con un valor basal pretratamiento de 1,18 l). La mejora significativa de la función pulmonar se mantuvo durante 24 horas (aumento medio 0,162 l en VEF₁ AUC₀₋₃ en comparación con placebo, $p < 0,0001$; aumento medio 0,071 l en el VEF₁ valle durante 24 horas en comparación con placebo, $p < 0,0001$); la mejora de la función pulmonar fue evidente, tanto en aquellos pacientes que utilizaban tiotropio como en los que no.

La magnitud del efecto broncodilatador de olodaterol (respuesta VEF₁ AUC₀₋₃) fue dependiente del grado de reversibilidad de la limitación al flujo de aire en el estado basal (medido mediante la administración de un broncodilatador beta-agonista de duración corta); los pacientes con un grado más alto de reversibilidad en el estado basal por lo general mostraron una respuesta broncodilatadora más alta con olodaterol que los pacientes con un grado más bajo de reversibilidad en el estado basal. Tanto para olodaterol como para el comparador activo, el efecto broncodilatador (medido en litros) fue más bajo en pacientes con EPOC más grave. Los efectos broncodilatadores de Striverdi Respimat se mantuvieron durante las 48 semanas de duración del tratamiento. Según el control diario del paciente, Striverdi Respimat también mejoró el PEF_R (tasa de flujo espiratorio pico), medido por la mañana y por la tarde, en comparación con placebo.

En los estudios de 6 semanas de duración, Striverdi Respimat mostró una capacidad de respuesta del VEF₁ significativamente mayor que placebo ($p < 0,0001$) durante el intervalo de administración de 24 horas (aumento medio de 0,175 l [estudios 5 y 6] y 0,211 l [estudios 7 y 8] del VEF₁ AUC₀₋₃ en comparación con placebo, $p < 0,0001$; aumento medio de 0,137 l [estudios 5 y 6] y 0,168 l [estudios 7 y 8] del VEF₁ AUC₀₋₂₄ en comparación con placebo, $p < 0,0001$; aumento medio de 0,102 l [estudios 5 y 6] y 0,134 l [estudios 7 y 8] del VEF₁ valle durante 24 horas en comparación con placebo, $p < 0,0001$). Las mejoras en la función pulmonar fueron comparables a las de formoterol dos veces al día [estudios 5 y 6; aumento medio de 0,205 l del VEF₁ AUC₀₋₃ en comparación con placebo; aumento medio de 0,108 l del VEF₁ valle durante 24 horas en comparación con placebo ($p < 0,0001$)] y tiotropio HandiHaler una vez al día [estudios 7 y 8; aumento medio de 0,211 l del VEF₁ AUC₀₋₃ en comparación con placebo; aumento medio de 0,129 l del VEF₁ valle durante 24 horas en comparación con placebo ($p < 0,0001$)].

Disnea, Calidad de vida relacionada con la salud, Uso de la medicación de rescate, Evaluación global del paciente

En los estudios replicados, controlados con placebo y con tratamiento activo, de 48 semanas de duración [estudios 1 y 2], también se incluyó el Índice de Transición de la Disnea (ITD) y el *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

Después de 24 semanas no hubo diferencias significativas entre Striverdi Respimat, formoterol y placebo en la puntuación focal del ITD debido a la mejoría inesperada del grupo placebo en un estudio (Tabla 1); en un análisis *post-hoc* que consideró las discontinuaciones de los pacientes, la diferencia entre Striverdi Respimat y placebo fue significativa.

Tabla 1 Puntuación focal del ITD tras 24 semanas de tratamiento

		Promedio del tratamiento	Diferencia con placebo Promedio (valor p)
Análisis primario	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 μ g una vez al día	1,9 (0,2)	0,3 (p=0,1704)
	Formoterol 12 μ g dos veces al día	1,8 (0,2)	0,2 (p=0,3718)
Análisis post-hoc	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 μ g una vez al día	2,0 (0,2)	0,5 (p=0,0270)
	Formoterol 12 μ g dos veces al día	1,8 (0,2)	0,4 (p=0,1166)

Después de 24 semanas, Striverdi Respimat mejoró de forma significativa la puntuación total promedia del SGRQ en comparación placebo (Tabla 2); se observaron mejoras en los tres campos del SGRQ (síntomas, actividades, impacto). Un mayor número de pacientes tratados con Striverdi Respimat mostraron una mejora en la puntuación total del SGRQ superior a la MCID (diferencia mínima clínicamente importante; 4 unidades) en comparación con placebo (50,2 % frente a 36,4 %, $p < 0,0001$).

Tabla 2 Puntuación total del SGRQ después de 24 semanas de tratamiento

		Promedio del tratamiento (diferencia con respecto al valor basal)	Diferencia con Placebo Promedio (valor p)
Puntuación total	Valor basal	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 μ g una vez al día	38,8 (-5,6)	-2,8 (p=0,0034)
	Formoterol 12 μ g dos veces al día	40,4 (-4,0)	-1,2 (p=0,2009)

Los pacientes tratados con Striverdi Respimat utilizaron menos salbutamol de rescate durante el día y la noche en comparación con los pacientes tratados con placebo.

En cada uno de los estudios de 48 semanas de duración, los pacientes tratados con Striverdi Respimat percibieron una mejoría importante de su afección respiratoria en comparación con placebo, tal y como se midió en la escala de Evaluación global del paciente (Patient's Global Rating (PGR) scale).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Striverdi Respimat en los diferentes grupos de la población pediátrica en la indicación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

5.2. Propiedades farmacocinéticas

a. Introducción general

La información sobre la farmacocinética de olodaterol se ha obtenido de sujetos sanos, pacientes con EPOC y pacientes con asma después de la inhalación oral de la dosis a dosis terapéutica y por encima de ésta.

Olodaterol mostró una farmacocinética lineal con un aumento de la exposición sistémica proporcional a la dosis después de inhalar dosis únicas de 5 a 70 microgramos y dosis múltiples una vez al día de 2 a 20 microgramos.

Después de inhalar una vez al día de forma repetida, se alcanzó el estado estacionario de las concentraciones plasmáticas de olodaterol tras 8 días, y la magnitud de la exposición se incrementó 1,8 veces en comparación con la dosis única.

b. Características generales del principio activo después de la administración del medicamento

Absorción

Olodaterol alcanza las concentraciones plasmáticas máximas generalmente después de entre 10 y 20 minutos tras la inhalación del fármaco. La biodisponibilidad absoluta de olodaterol en voluntarios sanos después de la inhalación se estimó aproximadamente en un 30 %, mientras que la biodisponibilidad absoluta como solución oral fue de menos del 1 %. Por lo tanto, la biodisponibilidad sistémica de olodaterol tras la inhalación está mayormente condicionada por la absorción pulmonar.

Distribución

La distribución de olodaterol sigue un modelo multicompartmental tanto después de la inhalación como después de la administración intravenosa. El volumen de distribución es alto (1.110 l) y sugiere una amplia distribución en los tejidos. Los estudios *in vitro* muestran que la unión de olodaterol marcado con Carbono ¹⁴ a las proteínas plasmáticas humanas no depende de la concentración y es de aproximadamente el 60 %.

Olodaterol es sustrato de los transportadores gp-P, OAT1, OAT3 y OCT1. Olodaterol no es sustrato de los siguientes transportadores: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 y OCT3.

Biotransformación

Olodaterol se metaboliza principalmente por glucuronidación directa y por O-desmetilación en el radical metoxilo con posterior conjugación. De los seis metabolitos identificados, solo el producto desmetilado no conjugado se une a los receptores beta₂. De todos modos, este metabolito no es detectable en el plasma después de la inhalación crónica de la dosis terapéutica recomendada o dosis hasta 4 veces mayores. Por lo tanto, se considera que olodaterol es el único compuesto relevante para la acción farmacológica.

Las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C8 del citocromo P450, con la contribución mínima de CYP3A4, participan en la O-desmetilación de olodaterol, mientras que las isoformas uridindifosfoglucuronato

glucuronosiltransferasa UGT2B7, UGT1A1, 1A7 y 1A9 están involucradas en la formación de glucurónidos de olodaterol.

Eliminación

El aclaramiento total de olodaterol en voluntarios sanos es de 872 ml/min y el aclaramiento renal de 173 ml/min.

Después de la administración intravenosa de olodaterol marcado con Carbono¹⁴, el 38 % de la dosis radioactiva fue recuperada en la orina y el 53 % en las heces. La cantidad de olodaterol inalterado excretado en la orina después de la administración intravenosa fue del 19 %. Después de la administración oral, únicamente se recuperó el 9 % de la radioactividad a través de la orina (0,7 % de olodaterol inalterado), mientras que la mayor parte fue recuperada en las heces (84 %). Más del 90 % de la dosis fue excretada entre 6 y 5 días después de la administración intravenosa y oral, respectivamente.

Después de la inhalación, la excreción de olodaterol inalterado en la orina durante el intervalo de administración en voluntarios sanos en estado estacionario fue del 5-7 % de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas de olodaterol después de la inhalación disminuyen de forma multifásica con una vida media terminal de aproximadamente 45 horas.

c. Características en pacientes

Se realizó un metaanálisis farmacocinético haciendo uso de los datos de 2 estudios clínicos controlados con 405 pacientes con EPOC y 296 pacientes con asma que recibieron tratamiento con Striverdi Respimat.

El análisis mostró que no es necesario un ajuste de dosis basándose en la influencia de la edad, del género o peso sobre la exposición sistémica en pacientes con EPOC después de la inhalación de Striverdi Respimat.

Insuficiencia renal

No hubo aumentos de la exposición sistémica clínicamente relevantes en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No hubo evidencia de diferencias en la eliminación de olodaterol ni hubo diferencias con respecto a la unión de proteínas entre sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos control.

No se llevó a cabo un estudio con sujetos con insuficiencia hepática grave.

Raza

La comparación de datos farmacocinéticos entre un mismo estudio o varios muestra una tendencia de mayor exposición sistémica en japoneses y otros sujetos de raza asiática que en sujetos caucásicos. No se identificaron problemas de seguridad en los estudios clínicos con sujetos caucásicos y asiáticos, tomando Striverdi Respimat hasta durante un año a dosis hasta dos veces la dosis terapéutica recomendada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron efectos en los estudios preclínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Los estudios sobre genotoxicidad y potencial carcinogénico no revelaron ningún peligro en particular para el ser humano.

Se observó una mayor incidencia de leiomioma mesovariano en ratas y leiomioma de útero y de leiomiosarcoma en ratones. Esto se considera un efecto de clase que se ha observado en roedores tras la exposición prolongada a dosis altas de agonistas- β 2. Hasta ahora, los agonistas- β 2 no se han asociado con cáncer en humanos.

No ocurrieron efectos teratogénicos en rata después de la inhalación de dosis de hasta 1.054 microgramos / kg/ día (aproximadamente 1.600 veces la dosis máxima inhalada recomendada para humanos (MRHDID) en adultos (5 microgramos) en base mg/m^2). En conejos gestantes NZW la administración de dosis inhaladas de 2.489 microgramos/kg/día (exposición múltiple frente la MRHDID de > 3.500 en AUC_{0-24}) de olodaterol mostró toxicidad fetal que característicamente resultó de la estimulación del receptor beta-adrenérgico; que incluyó osificaciones parcheadas, huesos cortos/doblados, ojos parcialmente abiertos, paladar hendido, anomalías cardiovasculares. No ocurrieron efectos significativos a la dosis inhalada de 974 microgramos/kg/día (aproximadamente 1.580 veces la MRHDID en adultos en base mg/m^2).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio
Edetato disódico
Agua purificada
Ácido cítrico (anhidro).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez en uso del cartucho: 3 meses.

Periodo de validez en uso del inhalador: 1 año

Uso recomendado: 6 cartuchos por inhalador

Nota: el funcionamiento del inhalador RESPIMAT recargable se ha demostrado en pruebas para 540 pulsaciones (correspondiente a 9 cartuchos).

6.4. Precauciones especiales de conservación

No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tipo de envase y material en contacto con el medicamento:

Solución contenida en un cartucho de polietileno/polipropileno con un tapón de polipropileno con un anillo de sellado de silicona integrado. El cartucho está incluido en un cilindro de aluminio. Cada cartucho contiene 4 ml de solución para inhalación.

Tamaños de los envases y dispositivos disponibles:

Envase individual: 1 inhalador Respimat recargable y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis).

Envase triple: 1 inhalador Respimat recargable y 3 cartuchos que proporcionan 60 pulsaciones (30 dosis) cada uno.

Envase individual de recambio: 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis)

Envase triple de recambio: 3 cartuchos que proporcionan 60 pulsaciones (30 dosis) cada uno

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.253.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre de 2013 / Junio de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020