

Striverdi Respimat

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Striverdi® Respimat 2,5 microgrammes, solution à inhaler

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La dose délivrée est de 2,5 microgrammes d'olodaterol (sous forme de chlorhydrate) par bouffée.
La dose délivrée est la quantité d'olodaterol disponible pour le patient après le passage à travers l'embout buccal.

Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 0,0011 mg de chlorure de benzalkonium par bouffée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à inhaler.
Solution à inhaler limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Striverdi Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur continu des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec l'inhalateur Respi-mat.
Une dose médicamenteuse correspond à deux pressions (bouffées) consécutives administrées à l'aide de l'inhalateur Respi-mat.

Adultes

La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes d'olodatérol administrée à l'aide de l'inhalateur Respi-mat, soit deux pressions (bouffées) consécutives une fois par jour, à heure fixe.

Ne pas dépasser la posologie recommandée.

Sujets âgés :

Striverdi Respi-mat peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie.

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, Striverdi Respi-mat peut être utilisé sans adaptation de la posologie.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Striverdi Respi-mat chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, Striverdi Respi-mat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'utilisation de Striverdi Respi-mat chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas de justification à l'utilisation de Striverdi Respi-mat dans la population pédiatrique (moins de 18 ans).

Mode d'administration

Ce médicament est destiné à être utilisé par inhalation uniquement. La cartouche ne peut être insérée et utilisée que dans l'inhalateur Respi-mat réutilisable. Respi-mat est un dispositif d'inhalation qui génère une pulvérisation pour inhalation. Il est destiné à être utilisé par un seul patient et à délivrer plusieurs doses à l'aide d'une seule cartouche.

L'inhalateur Respi-mat réutilisable permet de remplacer la cartouche et peut être utilisé avec un maximum de 6 cartouches.

Les patients doivent lire le mode d'emploi de l'inhalateur Respi-mat réutilisable avant de commencer à utiliser Striverdi Respi-mat. Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra montrer au patient comment utiliser l'inhalateur.

Mode d'emploi pour la manipulation et l'utilisation de l'inhalateur Respi-mat réutilisable

Le patient aura à utiliser cet inhalateur UNE SEULE FOIS PAR JOUR. À chaque utilisation, il prendra DEUX BOUFFEES.



- Si vous n'avez pas utilisé le Striverdi Respi-mat depuis plus de 7 jours, libérez une bouffée vers le sol.
- Si vous n'avez pas utilisé le Striverdi Respi-mat depuis plus de 21 jours, répétez les étapes 4 à 6 «Préparation pour l'utilisation» jusqu'à ce qu'un nuage soit visible. Ensuite, répétez les étapes 4 à 6 trois autres fois.

Comment entretenir votre Respi-mat réutilisable

Nettoyer l'embout buccal au moins une fois par semaine, y compris la partie métallique à l'intérieur de l'embout buccal, avec un linge ou un tissu humide uniquement.

Une décoloration mineure de l'embout buccal n'affecte pas les performances de l'inhalateur Respi-mat réutilisable.

Si nécessaire, essuyer l'extérieur de l'inhalateur Respi-mat réutilisable avec un chiffon humide.



Quand se procurer un nouvel inhalateur

Lorsque le patient a utilisé l'inhalateur avec 6 cartouches, il doit se procurer une nouvelle boîte de Striverdi Respi-mat contenant un inhalateur.





Préparation pour l'utilisation

<p>Retirer la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maintenir le capuchon fermé. • Appuyer sur le cliquet de sécurité tout en retirant la base transparente avec l'autre main. 	
<p>Insérer la cartouche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insérer la cartouche dans l'inhalateur. • Placer l'inhalateur sur une surface solide et pousser fermement jusqu'à ce qu'il se mette en place. 	
<p>Comptabiliser le nombre de cartouches et remettre la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cocher la case sur l'étiquette de l'inhalateur pour compter le nombre de cartouches. • Remettre en place la base transparente jusqu'à entendre un déclic. 	
<p>Tourner</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maintenir le capuchon fermé. • Tourner la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour). 	

<p>Ouvrir</p> <ul style="list-style-type: none"> Ouvrir le capuchon jusqu'à son ouverture complète. 	
<p>Presser</p> <ul style="list-style-type: none"> Diriger l'inhalateur vers le sol. Presser le bouton de libération de la dose. Fermer le capuchon. Répéter les étapes 4 à 6 jusqu'à ce qu'un nuage soit visible. A l'apparition du nuage, répéter les étapes 4 à 6 trois autres fois. <p>L'inhalateur est maintenant prêt à l'emploi et délivrera 60 bouffées (30 doses).</p>	

Utilisation quotidienne

<p>TOURNER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maintenir le capuchon fermé. • TOURNER la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour). 	
<p>OUVRIR</p> <ul style="list-style-type: none"> • OUVRIR le capuchon jusqu'à son ouverture complète. 	
<p>PRESSER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expirer lentement et complètement. • Fermer les lèvres autour de l'embout buccal sans recouvrir les prises d'air. Diriger l'inhalateur vers l'arrière de la gorge. • Tout en inspirant lentement et profondément par la bouche, PRESSER sur le bouton de libération de la dose et continuer d'inspirer lentement aussi longtemps que cela reste confortable. • Maintenir votre respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que cela reste confortable • Répéter les opérations «Tourner, Ouvrir, Presser» pour un total de 2 bouffées. • Fermer le capuchon jusqu'à la prochaine utilisations de l'inhalateur. 	

Quand remplacer la cartouche de Striverdi Respimat

L'indicateur de dose montre le nombre de bouffées restantes dans la cartouche.



60 bouffées restantes



Moins de 10 bouffées restantes. Se procurer une nouvelle cartouche.



La cartouche est vide. Tourner la base transparente afin de la retirer. L'inhalateur est maintenant en position verrouillée. Retirer la cartouche de l'inhalateur. Insérer une nouvelle cartouche jusqu'à entendre un déclic (se référer à l'étape 2). La nouvelle cartouche dépassera davantage que la toute première cartouche (continuer avec l'étape 3). Ne pas oublier de remettre la base transparente pour déverrouiller l'inhalateur.

4.3 Contre-indications

Striverdi Respimat est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'olodatérol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Asthme

Striverdi Respimat ne doit pas être utilisé chez les patients asthmatiques. L'efficacité et la sécurité à long terme de l'olodatérol n'ont pas été étudiées chez les patients asthmatiques.

Bronchospasme aigu

Striverdi Respimat en tant que traitement bronchodilatateur continu à administration quotidienne unique ne doit pas être utilisé pour traiter des épisodes aigus de bronchospasme, c'est-à-dire en traitement de secours.

Hypersensibilité

Comme avec tout médicament, des réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent survenir après l'administration de Striverdi Respimat.

Bronchospasme paradoxal

Comme avec tout médicament administré par voie inhalée, l'inhalation de Striverdi Respimat peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Striverdi Respimat doit être arrêté immédiatement et remplacé par un autre traitement.

Effets systémiques

Les agonistes β 2-adrénergiques de longue durée d'action doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant des affections cardiovasculaires, en particulier une cardiopathie ischémique, une décompensation cardiaque sévère, des arythmies cardiaques, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique, une hypertension et un anévrisme, chez les patients présentant des épisodes convulsifs ou une thyrotoxicose, chez les patients présentant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT (par exemple QT > 0,44 s) ainsi que chez les patients qui répondent de manière inhabituelle aux amines sympathomimétiques.

Les patients présentant un antécédent d'infarctus du myocarde dans l'année précédente, une arythmie cardiaque instable ou engageant le pronostic vital, hospitalisés pour insuffisance cardiaque au cours de l'année précédente ou présentant un diagnostic de tachycardie paroxysmique (> 100 battements par minute) ont été exclus des essais cliniques. Le recul est donc limité pour ces groupes de patients. Striverdi Respimat doit être utilisé avec prudence dans ces groupes de patients.

Effets cardiovasculaires

Comme les autres agonistes β 2-adrénergiques, l'olodatérol peut provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, se manifestant par des augmentations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et/ou des symptômes. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement. De plus, des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) telles qu'un aplatissement de l'onde T et un sous-décalage du segment ST ont été rapportées avec les agonistes β -adrénergiques, mais la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Hypokaliémie

Les agonistes β 2-adrénergiques peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, qui peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, l'hypokaliémie peut être potentialisée par l'hypoxie et par des traitements concomitants (voir rubrique 4.5), ce qui peut accroître la prédisposition aux arythmies cardiaques.

Hyperglycémie

L'inhalation de doses élevées d'agonistes β 2-adrénergiques peut entraîner des élévations de la glycémie.

Anesthésie

Il convient d'être prudent si une opération nécessitant l'utilisation d'anesthésiques à base d'hydrocarbure halogéné est prévue, en raison de l'augmentation de la susceptibilité aux effets indésirables cardiaques des bronchodilatateurs agonistes bêta.

Excipients

Le chlorure de benzalkonium peut entraîner une respiration sifflante et des difficultés respiratoires. Les patients asthmatiques ont un risque élevé de présenter ces événements indésirables.

Striverdi Respimat ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments contenant des agonistes β 2-adrénergiques d'action longue. Il conviendra d'informer les patients qui prenaient des agonistes β 2-adrénergiques de courte durée d'action en inhalation de manière régulière (par exemple quatre fois par jour) de ne plus les utiliser que pour le soulagement symptomatique des symptômes respiratoires aigus.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Agents adrénérgiques

L'administration concomitante d'autres agents adrénérgiques (seuls ou dans le cadre d'un traitement en association) peut potentialiser les effets indésirables de Striverdi Respimat.

Dérivés xanthiques, stéroïdes ou diurétiques

Un traitement concomitant par des dérivés xanthiques, des stéroïdes ou des diurétiques non épargneurs de potassium est susceptible de potentialiser tout effet hypokaliémique des agonistes adrénérgiques (voir rubrique 4.4).

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet de Striverdi Respimat. Striverdi Respimat ne doit donc pas être administré avec des bêta-bloquants (y compris des collyres) à moins d'une nécessité absolue. Dans ce contexte, l'utilisation des bêta-bloquants cardiosélectifs pourra être envisagée mais ils devront être administrés avec prudence.

Inhibiteurs de la MAO et antidépresseurs tricycliques, médicaments qui prolongent l'intervalle QTc

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les antidépresseurs tricycliques, ou d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc, peuvent potentialiser l'action de Striverdi Respimat sur le système cardio-vasculaire.

Interactions pharmacocinétiques

Aucun effet pertinent sur l'exposition systémique à l'olodatérol n'a été observé dans les études d'interaction pharmacocinétique avec administration conjointe de fluconazole, utilisé comme modèle d'inhibiteur du CYP 2C9.

L'administration conjointe du kétoconazole comme inhibiteur puissant de la P-gp et du CYP a augmenté l'exposition systémique à l'olodatérol d'environ 70%. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

L'administration conjointe de l'olodaterol avec le tiotropium n'a eu aucun effet significatif sur l'exposition systémique des deux médicaments.

Des études *in vitro* ont montré que l'olodatérol n'inhibe pas les enzymes du CYP ni les transporteurs des médicaments aux concentrations plasmatiques atteintes en pratique clinique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Striverdi Respimat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3).

À titre de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Striverdi Respimat pendant la grossesse.

Comme les autres agonistes β 2-adrénérgiques, l'olodatérol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin.

Allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant des femmes exposées à l'olodatérol pendant l'allaitement.

Le passage de l'olodatérol et de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connu. Les données de pharmacocinétique/toxicologie disponibles chez les animaux ont mis en évidence l'excrétion de l'olodatérol et/ou de ses métabolites dans le lait.

Puisque l'exposition systémique à l'olodatérol et à ses métabolites chez la femme qui allaite est négligeable à la dose de 5 microgrammes par jour, aucun effet pertinent n'est à prévoir chez le nouveau-né/nourrisson allaité.

La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Striverdi Respimat doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur la fertilité n'est disponible pour Striverdi Respimat. Les études précliniques réalisées avec l'olodatérol n'ont pas montré d'effet indésirable sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Cependant, il convient d'avertir les patients que des sensations de vertige ont été rapportées au cours d'essais cliniques et qu'ils doivent donc être prudents s'ils conduisent ou utilisent des machines. Si un patient présente des sensations de vertige, il doit éviter de réaliser des tâches potentiellement dangereuses, comme conduire ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquentes à la dose recommandée ont été : rhinopharyngite, sensations vertigineuses, hypertension, éruption cutanée et arthralgie. Ces réactions ont été habituellement d'intensité légère ou modérée.

b. Tableau résumé des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence bruts des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à l'olodatérol) observées dans le groupe olodatérol 5 microgrammes (1 035 patients), regroupés à partir de 6 études cliniques contrôlées contre placebo, à groupes parallèles, incluant des patients avec BPCO, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 et 48 semaines.

La fréquence est définie selon la classification conventionnelle :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes / Terme MedDRA recommandé	Fréquence
Infections et infestations	
Rhinopharyngite	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Sensations de vertige	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Hypertension	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Arthralgie	Rare

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

La survenue d'une éruption cutanée peut être considérée comme une réaction d'hypersensibilité à Striverdi Respimat. Comme avec tout médicament topique, d'autres réactions d'hypersensibilité peuvent survenir.

d. Profil d'effets indésirables des agonistes bêta₂-adrénergiques

Striverdi Respimat appartient à la classe thérapeutique des agonistes β₂-adrénergiques de longue durée d'action. De ce fait, l'apparition d'effets indésirables liés à la classe des agonistes β-adrénergiques doit être prise en compte, par exemple tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension ou hypotension, tremblement, céphalées, nervosité, insomnie, sensations vertigineuses, sécheresse buccale, nausées, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 - 1210 Bruxelles

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage d'olodatérol peut entraîner une exacerbation des effets spécifiques des agonistes β₂ adrénergiques, par exemple ischémie myocardique, hypertension ou hypotension, tachycardie, arythmies, palpitations, sensations vertigineuses, nervosité, insomnies, anxiété, céphalées, tremblements, sécheresse buccale, spasmes musculaires, nausées, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

Traitement d'un surdosage

Le traitement par Striverdi Respimat doit être arrêté. Un traitement symptomatique et une surveillance sont indiqués. Dans les cas graves, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêta-bloquants cardio-sélectifs peut être envisagée, mais avec une extrême prudence car l'administration d'un bêta-bloquant peut induire un bronchospasme.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes respiratoires ; agonistes bêta₂-adrénergiques sélectifs.

Code ATC : R03AC19

Mécanisme d'action

L'olodatérol présente une affinité et une sélectivité élevées pour le récepteur β₂-adrénergique humain.

Des études *in vitro* ont montré que l'olodatérol présente une activité agoniste 241-fois supérieure sur les récepteurs β₂-adrénergiques que sur les récepteurs β₁-adrénergiques et 2 299-fois plus élevée que sur les récepteurs β₃-adrénergiques.

Le composé exerce ses effets pharmacologiques par liaison et activation des récepteurs β₂-adrénergiques après administration topique par inhalation.

L'activation de ces récepteurs dans les voies aériennes entraîne une stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, une enzyme médiatrice de la synthèse du 3',5' adénosine monophosphate cyclique (cAMP). Des taux élevés de cAMP entraînent une bronchodilatation par relaxation des cellules du muscle lisse des voies respiratoires.

Le profil pré-clinique de l'olodatérol est celui d'un agoniste des récepteurs β₂-adrénergiques sélectif de longue durée d'action (LABA) avec un début d'action rapide et une durée d'action d'au moins 24 heures.

Les récepteurs β-adrénergiques sont divisés en trois sous-ensembles, les récepteurs β₁-adrénergiques, exprimés principalement au niveau du muscle cardiaque lisse, les récepteurs β₂-adrénergiques exprimés principalement au niveau des muscles lisses des voies respiratoires et les récepteurs β₃-adrénergiques exprimés principalement au niveau du tissu adipeux. Les agonistes β₂ provoquent une bronchodilatation. Bien que le

récepteur β_2 soit le principal récepteur β -adrénergique présent dans les muscles lisses des voies respiratoires, il est aussi présent sur la surface de diverses autres cellules, y compris les cellules épithéliales et endothéliales pulmonaires, et dans le cœur. La fonction précise des récepteurs β_2 dans le cœur n'est pas connue mais du fait de leur présence, il existe une possibilité que même des agonistes β_2 -adrénergiques hautement sélectifs puissent avoir des effets cardiaques.

Effets sur l'électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'olodatérol sur l'intervalle QT/QTc de l'ECG a été étudié chez 24 hommes et femmes volontaires sains dans une étude en double aveugle randomisée, contrôlée contre placebo et comparateur actif (moxifloxacine). L'olodatérol, à des doses uniques de 10, 20, 30 et 50 microgrammes, a démontré, comparativement au placebo, que les modifications moyennes de l'intervalle QT, par rapport à l'état initial, de 20 minutes à 2 heures après l'administration, augmentaient de manière dose-dépendante de 1,6 (10 microgrammes d'olodatérol) à 6,5 ms (50 microgrammes d'olodatérol), la limite supérieure des intervalles de confiance à 90 % bilatéraux étant inférieure à 10 ms à tous les niveaux de dose pour l'intervalle QT corrigé individuellement (QTc).

L'effet de 5 microgrammes et de 10 microgrammes de Striverdi Respimat sur la fréquence et le rythme cardiaques a été évalué par ECG continu sur 24 heures (monitoring Holter) dans un sous-groupe de 772 patients dans les essais de phase III de 48 semaines contrôlés contre placebo. Aucune tendance liée à la dose ou au temps n'a été observée ni pour les modifications moyennes de la fréquence cardiaque ni pour les extrasystoles. Les modifications des extrasystoles entre l'état initial et la fin du traitement n'ont pas montré de différences significatives entre l'olodatérol 5 microgrammes, l'olodatérol 10 microgrammes et le placebo.

Efficacité et sécurité cliniques

Le programme de développement clinique de phase III pour Striverdi Respimat incluait quatre paires d'études jumelles, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, incluant 3.533 patients atteints de BPCO (1.281 ayant reçu la dose de 5 microgrammes et 1.284 la dose de 10 microgrammes):

- (i) deux études jumelles, contrôlées contre placebo et comparateur actif, en groupes parallèles, de 48 semaines, avec le formotérol à 12 microgrammes deux fois par jour comme comparateur actif [études 1 et 2].
- (ii) deux études jumelles, contrôlées contre placebo en groupes parallèles, de 48 semaines [études 3 et 4].
- (iii) deux études jumelles, croisées, contrôlées contre placebo et comparateur actif, de 6 semaines, avec le formotérol à 12 microgrammes deux fois par jour comme comparateur actif [études 5 et 6].
- (iv) deux études jumelles, croisées, contrôlées contre placebo et comparateur actif, de 6 semaines, avec le tiotropium HandiHaler 18 microgrammes poudre pour inhalation, une fois par jour comme comparateur actif [études 7 et 8].

Toutes les études incluait des mesures de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximum par seconde, VEMS) ; les études de 48 semaines évaluaient les réponses de la fonction pulmonaire au pic (ASC0-3) et en résiduel, tandis que les études de 6 semaines évaluaient le profil de fonction pulmonaire sur un intervalle continu de 24 heures. Les deux études jumelles, contrôlées contre placebo et comparateur actif, de 48 semaines, incluait aussi les questionnaires Transition Dyspnea Index (TDI) et St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), comme mesure de la qualité de vie liée à la santé.

Les patients inclus au programme de phase III étaient âgés de 40 ans ou plus, présentaient un diagnostic clinique de BPCO, un antécédent de tabagisme d'au moins 10 paquets-année et une atteinte pulmonaire modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur inférieur à 80 % de la normale prédite (stade GOLD II-IV) et ratio VEMS/CVF post-bronchodilatateur inférieur à 70 %).

Caractéristiques des patients

La majorité des 3 104 patients recrutés dans les études mondiales de 48 semaines [études 1 et 2, études 3 et 4] étaient des hommes (77 %), blancs (66 %) ou asiatiques (32 %), et l'âge moyen était de 64 ans. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,38 L (GOLD II [50 %], GOLD III [40 %], GOLD IV [10 %]). La capacité de réponse moyenne à l'agoniste β_2 était de 15 % de la valeur initiale (0,160 L). Tous les autres médicaments pulmonaires, hormis les autres agonistes β_2 de longue durée d'action, étaient autorisés comme traitement concomitant (par exemple le tiotropium [24 %], l'ipratropium [25 %], les stéroïdes inhalés [45 %], les xanthines [16 %]). L'inclusion des patients a été stratifiée selon l'utilisation du tiotropium. Dans les quatre études, les critères d'évaluation principaux de l'efficacité sur la fonction pulmonaire étaient la modification de l'ASC0-3 du VEMS depuis l'état initial (avant traitement) et la modification du VEMS résiduel (avant administration) depuis l'état initial (avant traitement) (après 24 semaines dans les études 1 et 2, après 12 semaines dans les études 3 et 4).

Les études de 6 semaines [études 5 et 6, études 7 et 8] ont été menées en Europe et en Amérique du Nord. Dans les études 5 et 6, la majorité des 199 patients recrutés étaient des hommes (53 %) blancs (93 %) et l'âge moyen était de 63 ans. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,43 L (GOLD II [54 %], GOLD III [39 %], GOLD IV [7 %]). La capacité de réponse moyenne à l'agoniste β_2 était de 17 % de la valeur initiale (0,187 L). Tous les médicaments pulmonaires, hormis les autres agonistes β_2 de longue durée d'action, étaient autorisés comme traitement concomitant (par exemple le tiotropium [24 %], l'ipratropium [16 %], les stéroïdes inhalés [31 %], les xanthines [0,5 %]). Dans les études 7 et 8, la majorité des 230 patients recrutés étaient des hommes (69 %) blancs (99,6 %) et l'âge moyen était de 62 ans. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,55 L (GOLD II [57 %], GOLD III [35 %], GOLD IV [7 %]). La capacité de réponse moyenne à l'agoniste β_2 était de 18 % de la valeur initiale (0,203 L). Tous les médicaments pulmonaires, hormis les autres agonistes β_2 de longue durée d'action et les anti-cholinergiques, étaient autorisés comme traitement concomitant (par exemple les stéroïdes inhalés [49 %], les xanthines [7 %]).

Fonction pulmonaire

Dans les études de 48 semaines, Striverdi Respimat 5 microgrammes, administré une fois par jour, le matin, a entraîné une amélioration significative ($p < 0,0001$) de la fonction pulmonaire dans les 5 minutes suivant la première dose (augmentation moyenne de 0,130 L du VEMS par rapport à une valeur initiale avant traitement de 1,18 L). L'amélioration significative de la fonction pulmonaire a été maintenue pendant 24 heures (augmentation moyenne de 0,162 L de l'ASC0-3 du VEMS par rapport au placebo, $p < 0,0001$, augmentation moyenne de 0,071 L du VEMS résiduel sur 24 heures par rapport au placebo, $p < 0,0001$) ; les améliorations de la fonction pulmonaire ont été visibles chez les utilisateurs de tiotropium comme chez les sujets n'utilisant pas de tiotropium. L'amplitude de l'effet bronchodilatateur de l'olodatérol (réponse de l'ASC0-3 du VEMS) dépendait du degré de réversibilité de l'obstruction bronchique initiale (testé par l'administration d'un bronchodilatateur agoniste β de courte durée d'action) ; les patients avec un plus haut degré de réversibilité initial ont généralement présenté une réponse aux bronchodilatateurs supérieure avec l'olodatérol que les patients avec un faible degré de réversibilité initial. Pour l'olodatérol et le comparateur actif, l'effet bronchodilatateur (lorsqu'il est mesuré en L) était plus faible chez les patients atteints de BPCO plus sévère. Les effets bronchodilatateurs de Striverdi Respimat ont été maintenus pendant les 48 semaines de traitement. Striverdi Respimat a aussi amélioré le débit expiratoire de pointe (DEP) du matin et du soir mesuré quotidiennement par le patient par rapport au placebo.

Dans les études de 6 semaines, Striverdi Respimat a entraîné une réponse significativement supérieure du VEMS par rapport au placebo ($p < 0,0001$) sur l'intervalle d'administration complet de 24 heures (augmentation moyenne de 0,175 L [études 5 et 6] et 0,211 L [études 7 et 8] de l'ASC0-3 du VEMS par rapport au placebo, $p < 0,0001$; augmentation moyenne de 0,137 L [études 5 et 6] et de 0,168 L [études 7 et 8] de l'ASC0-24 du VEMS par rapport au placebo, $p < 0,0001$; augmentation moyenne de 0,102 L [études 5 et 6] et de 0,134 L [études 7 et 8] du VEMS résiduel sur 24 heures par rapport au placebo, $p < 0,0001$).

Les améliorations de la fonction pulmonaire ont été comparables à celles obtenues avec le formotérol administré deux fois par jour [études 5 et 6 ;

augmentation moyenne de l'ASC0-3 du VEMS et 0,205 L par rapport au placebo ; augmentation moyenne du VEMS résiduel sur 24 heures de 0,108 L par rapport au placebo ($p < 0,0001$) et avec le tiotropium administré une fois par jour avec le dispositif HandiHaler [études 7 et 8 ; augmentation moyenne de l'ASC0-3 du VEMS de 0,211 L par rapport au placebo ; augmentation moyenne du VEMS résiduel sur 24 heures de 0,129 L par rapport au placebo ($p < 0,0001$)].

Dyspnée, qualité de vie liée à la santé, utilisation de médicaments de secours, évaluation globale par le patient

Le Transition Dyspnea Index (TDI) et le St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) étaient aussi inclus dans les études jumelles de 48 semaines contrôlées contre placebo et comparateur actif [études 1 et 2].

Après 24 semaines, il n'y avait pas de différence significative entre Striverdi Respimat, le formotérol et le placebo pour le score focal TDI, du fait d'une amélioration inattendue observée dans le groupe placebo d'une des études (tableau 1) ; dans une analyse post-hoc prenant en compte les arrêts des patients, la différence entre Striverdi Respimat et le placebo s'est avérée significative.

Tableau 1 Score focal TDI après 24 semaines de traitement

		Moyenne du traitement	Différence versus placebo
			Moyenne (valeur de p)
Analyse principale	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodatérol 5 µg une fois par jour	1,9 (0,2)	0,3 (p=0,1704)
	Formotérol 12 µg deux fois par jour	1,8 (0,2)	0,2 (p=0,3718)
Analyse post hoc	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodatérol 5 µg une fois par jour	2,0 (0,2)	0,5 (p=0,0270)
	Formotérol 12 µg deux fois par jour	1,8 (0,2)	0,4 (p=0,1166)

Après 24 semaines, Striverdi Respimat a significativement amélioré le score total au questionnaire SGRQ comparativement au placebo (tableau 2) ; des améliorations ont été visibles pour les 3 domaines du SGRQ (symptômes, activités, impact). Un plus grand nombre de patients traités par Striverdi Respimat avait une amélioration du score total au questionnaire SGRQ supérieure à la DMCS (différence minimale cliniquement significative (4 unités) par rapport aux patients traités par placebo (50,2 % vs. 36,4 %, $p < 0,0001$).

Tableau 2 Score total au questionnaire SGRQ après 24 semaines de traitement

		Moyenne du traitement (évolution par rapport à la valeur initiale)	Différence versus placebo
			Moyenne (valeur de p)
Score total	Valeur initiale	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodatérol 5 µg une fois par jour	38,8 (-5,6)	-2,8 (p=0,0034)
	Formotérol 12 µg deux fois par jour	40,4 (-4,0)	-1,2 (p=0,2009)

Les patients traités par Striverdi Respimat ont moins utilisé le traitement de secours par le salbutamol (jour et nuit) que les patients traités par le placebo.

Dans chacune des études de 48 semaines, les patients traités par Striverdi Respimat ont, d'après l'échelle de notation globale par les patients (PGR), perçu une amélioration plus importante de leur fonction respiratoire que les patients sous placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Striverdi Respimat dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (voir rubrique 4.2

pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

a. Introduction générale

Les informations sur la pharmacocinétique de l'olodatérol ont été obtenues sur des sujets sains, des patients souffrant de BPCO et des patients souffrant d'asthme, après inhalation orale de doses égales et supérieures à la dose thérapeutique.

L'olodatérol a présenté une pharmacocinétique linéaire, avec une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique après des doses uniques en inhalation de 5 à 70 microgrammes et après plusieurs doses quotidiennes uniques en inhalation de 2 à 20 microgrammes.

Après l'inhalation quotidienne unique répétée, les concentrations plasmatiques d'olodatérol à l'état d'équilibre ont été atteintes en 8 jours et l'exposition a augmenté d'un facteur de 1,8 par rapport à l'administration d'une dose unique.

b. Caractéristiques générales de la substance active après administration du médicament.

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales d'olodatérol sont généralement atteintes en 10 à 20 minutes après inhalation du médicament. Chez les volontaires sains, la biodisponibilité absolue de l'olodatérol après inhalation est, d'après les estimations, d'environ 30 %, contre moins de 1 % après administration en solution orale. Ainsi, la disponibilité systémique de l'olodatérol après inhalation est principalement déterminée par l'absorption pulmonaire.

Distribution

La cinétique d'élimination de l'olodatérol après inhalation et après administration intraveineuse est multi-compartimentale. Le volume de distribution tissulaire est élevé (1 110 L), ce qui indique une distribution tissulaire importante. La liaison in vitro du [14C] olodatérol aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration et s'élève à environ 60 %.

L'olodatérol est un substrat des transporteurs P-gp, OAT1, OAT3 et OCT1. L'olodatérol n'est pas un substrat des transporteurs suivants : BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 et OCT3.

Biotransformation

L'olodatérol est substantiellement métabolisé par glucuronidation directe et par O-déméthylation au niveau du groupement méthoxy puis par conjugaison. Sur les six métabolites identifiés, seul le produit de déméthylation non conjugué se lie aux récepteurs β_2 . Toutefois, ce métabolite n'est pas détectable dans le plasma après inhalation chronique de la dose thérapeutique recommandée ou de doses jusqu'à 4-fois supérieures. L'olodatérol est donc considéré comme étant le seul composé pertinent pour ce qui est de l'action pharmacologique.

Les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C8 du cytochrome P450 et, dans une moindre mesure, l'isoenzyme CYP3A4, sont impliquées dans la O-déméthylation de l'olodatérol, tandis qu'il a été montré que les isoformes UGT2B7, UGT1A1, 1A7 et 1A9 de l'uridine diphosphate glycosyl transférase sont impliquées dans la formation de glucuronides de l'olodatérol.

Élimination

Chez les sujets sains, la clairance totale de l'olodatérol est de 872 mL/min et sa clairance rénale est de 173 mL/min.

Après administration intraveineuse de l'olodatérol marqué au [C14], 38 % de la dose radioactive a été retrouvée dans l'urine et 53 % dans les selles. La quantité d'olodatérol intact retrouvée dans l'urine après administration intraveineuse était de 19 %. Après administration orale, seulement 9 % de la radioactivité (0,7 % d'olodatérol intact) a été retrouvée dans l'urine, la plus grande partie ayant été retrouvée dans les selles (84 %). Plus de 90 % de la dose a été excrétée en 6 et 5 jours après administration intraveineuse et orale, respectivement. Après inhalation, l'excrétion de l'olodatérol sous forme intacte dans l'urine dans l'intervalle d'administration chez les volontaires sains à l'état d'équilibre représentait 5 à 7 % de la dose.

Les concentrations plasmatiques d'olodatérol après inhalation déclinent de manière multiphasique, avec une demi-vie terminale d'environ 45 heures.

c. Caractéristiques des patients

Une méta-analyse de pharmacocinétique a été réalisée avec les données de 2 études cliniques contrôlées incluant 405 patients souffrant de BPCO et 296 patients asthmatiques traités avec Striverdi Respimat.

Cette analyse a montré qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en fonction de l'effet de l'âge, du sexe ou du poids sur l'exposition systémique chez les patients souffrant de BPCO après inhalation de Striverdi Respimat.

Insuffisance rénale

Il n'y a pas eu d'augmentation cliniquement pertinente de l'exposition systémique chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas eu de signe de différence d'élimination ni de liaison aux protéines de l'olodatérol entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les témoins sans insuffisance hépatique. Il n'y a pas eu d'études chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Origine ethnique

Une comparaison des données pharmacocinétiques dans les études et entre les études a révélé une tendance à une exposition systémique plus élevée chez les sujets japonais et originaires d'autres pays asiatiques que chez les sujets caucasiens.

Aucun problème de sécurité d'emploi n'a été identifié dans les études cliniques incluant des sujets caucasiens et asiatiques jusqu'à un an de traitement avec Striverdi Respimat à des doses allant jusqu'à deux fois la dose thérapeutique recommandée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours des études non cliniques, des effets n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale pour l'homme, indiquant une faible pertinence pour l'utilisation clinique.

Les études de génotoxicité et de carcinogenèse n'ont révélé aucun risque particulier chez l'homme.

On a observé chez le rat une augmentation de l'incidence de léiomyome mésovarien et chez la souris une augmentation de l'incidence de léiomyome et de léiomyosarcome utérin. On considère qu'il s'agit d'un effet de classe observé chez les rongeurs après une exposition à long terme à des doses élevées d'agonistes β_2 . A ce jour, les agonistes β_2 n'ont pas été associés au cancer chez l'homme.

Chez le rat, aucun effet tératogène n'est survenu après inhalation de doses atteignant 1.054 microgrammes/kg/jour (environ 1 600-fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme adulte [MRHDID, maximum recommended human daily inhalation dose] en inhalation (5 microgrammes) sur une base en mg/m^3). Chez des lapines NZW gravides, la dose de 2.489 microgrammes/kg/jour administrée en inhalation (exposition multiple versus la MRHDID de > 3.500 sur l'ASC0-24) de l'olodatérol a entraîné une toxicité fœtale caractéristique de la stimulation du récepteur β -adrénergique : ossification incomplète, os courts/courbés, œil partiellement ouvert, fente palatine, anomalies cardio-vasculaires. Aucun effet significatif n'est survenu à une dose de 974 microgrammes/kg/jour en inhalation (environ 1.580 fois la MRHDID chez l'adulte sur une base mg/m^3).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Édétate disodique
Eau purifiée
Acide citrique (anhydre)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Durée de conservation de la cartouche en cours d'utilisation: 3 mois.

Durée de conservation de l'inhalateur après insertion de la cartouche: 1 an.

Utilisation recommandée: 6 cartouches par inhalateur.

Note : le fonctionnement de l'inhalateur Respiamat réutilisable a été démontré au cours de 540 pressions test (correspondant à 9 cartouches).

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Type et matériel de conditionnement directement en contact avec le médicament:

Solution en cartouche de polyéthylène/polypropylène comprenant un bouchon de polypropylène muni d'un joint d'étanchéité intégré en silicone. La cartouche est incluse dans un cylindre d'aluminium.

Chaque cartouche contient 4 ml de solution à inhaler.

Présentations et dispositifs fournis:

Boîte unique: 1 inhalateur Respimat réutilisable et une cartouche de 60 bouffées (30 doses médicamenteuses).

Boîte triple: 1 inhalateur Respimat et 3 cartouches de 60 bouffées (30 doses médicamenteuses) chacune.

Boîte de recharge unique: 1 cartouche de 60 bouffées (30 doses médicamenteuses).

Boîte de recharge triple: 3 cartouches de 60 bouffées (30 doses médicamenteuses) chacune.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE443791

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23/10/2013

Date de dernier renouvellement : 12/07/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

13/04/2023