

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Striverdi Respimat 2,5 microgram, inhalatieoplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De afgegeven dosis is 2,5 microgram olodaterol (als hydrochloride) per inhalatie.
De afgegeven dosis is de dosis die het mondstuk verlaat en dus de dosis die de patiënt inhaleert.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatieoplossing
Heldere, kleurloze inhalatieoplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Striverdi Respimat is geïndiceerd als bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling voor patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het geneesmiddel is alleen bedoeld voor inhalatie. De patroon kan alleen gebruikt worden in de Respimat inhalator.

Twee inhalaties uit de Respimat inhalator vormen één therapeutische dosis.

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 5 microgram olodaterol, bestaande uit twee inhalaties uit de Respimat inhalator, eenmaal per dag, elke dag op hetzelfde tijdstip.

De aanbevolen dosis mag niet overschreden worden.

Ouderen

Oudere patiënten kunnen Striverdi Respimat in de aanbevolen dosering gebruiken.

Verminderde leverfunctie

Patiënten met een lichte en matige verminderde leverfunctie kunnen Striverdi Respimat in de aanbevolen dosering gebruiken.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Striverdi Respimat bij patiënten met een ernstige verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

Patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen Striverdi Respimat in de aanbevolen dosering gebruiken. Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van Striverdi Respimat bij patiënten met een ernstige verminderde nierfunctie.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Striverdi Respimat bij pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar).

Wijze van toediening

Om het juiste gebruik van het geneesmiddel te garanderen dient de patiënt een demonstratie over het gebruik van de inhalator te krijgen van een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Gebruiksaanwijzing voor patiënten

Introductie

Striverdi Respimat (olodaterol). Lees deze aanwijzingen voordat u Striverdi Respimat gaat gebruiken.

U hoeft deze inhalator slechts EENMAAL PER DAG te gebruiken. Neem bij ieder gebruik TWEE INHALATIES.



- Als de Striverdi Respimat langer dan 7 dagen niet is gebruikt, richt dan één inhalatie naar de grond.
- Als de Striverdi Respimat langer dan 21 dagen niet is gebruikt, herhaal dan de stappen 4 tot en met 6 onder “Gereedmaken voor het eerste gebruik” tot een wolk te zien is. Herhaal dan stap 4 tot en met 6 nog drie keer.
- Raak de prikker in de doorzichtige houder niet aan.

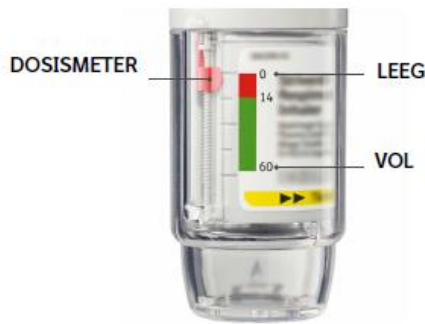
Hoe onderhoudt u de Striverdi Respimat

Maak het mondstuk, inclusief het metalen deel in het mondstuk, minstens een keer in de week schoon met een vochtige doek of tissue.

Een lichte verkleuring van het mondstuk beïnvloedt de werking van de Striverdi Respimat inhalator niet.

Maak, indien nodig, de buitenkant van uw Striverdi Respimat inhalator schoon met een vochtige doek.




Wanneer moet u een nieuwe Striverdi Respimat gaan gebruiken



- Uw Striverdi Respimat inhalator bevat 60 inhalaties (30 doses) indien gebruikt zoals aangegeven (twee inhalaties eenmaal per dag).
- De dosimeter geeft ongeveer aan hoeveel doses er nog over zijn.
- Als de dosimeter in het rode gebied van de schaalverdeling terecht komt, moet u een nieuw recept gaan halen; er is nog voor ongeveer 7 dagen (14 inhalaties) over.
- Als de dosimeter het einde van de schaalverdeling bereikt, blokkeert uw Striverdi Respimat automatisch – er kunnen dan geen doses meer vrijkomen. De doorzichtige houder kan dan niet meer gedraaid worden.
- Striverdi Respimat moet drie maanden na het eerste gebruik worden weggegooid ook al is het niet, of niet volledig, gebruikt.

Gereedmaken voor het eerste gebruik

<p>1. Verwijder de doorzichtige houder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houd de kap gesloten. • Druk op de veiligheidsknop en trek met uw andere hand tegelijkertijd stevig de doorzichtige houder los. 	
<p>2. Plaats de patroon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaats het smalle uiteinde van de patroon in de inhalator. • Plaats de inhalator op een hard oppervlak en duw deze stevig naar beneden tot deze op zijn plaats klikt. • Verwijder de patroon niet meer als deze eenmaal in de inhalator is geplaatst. 	
<p>3. Plaats de doorzichtige houder terug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schuif de doorzichtige houder terug totdat deze klikt. • Verwijder deze doorzichtige houder niet meer. 	

<p>4. Draai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houd de kap gesloten. • Draai de doorzichtige houder in de richting van de pijlen op het etiket totdat deze klikt (een halve draai). 	
<p>5. Open</p> <ul style="list-style-type: none"> • Open de kap totdat deze helemaal openklapt. 	
<p>6. Druk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Richt de inhalator naar de grond. • Druk op de ontspanner. • Sluit de kap. • Herhaal de stappen 4-6 totdat er een wolk te zien is. • Herhaal de stappen 4-6 nog driemaal, nadat de wolk te zien is. <p>Uw inhalator is nu klaar voor gebruik. Deze stappen hebben geen invloed op het aantal beschikbare doses. Na het gereedmaken zal uw inhalator 60 inhalaties (komt overeen met 30 therapeutische doses) kunnen afgeven.</p>	

Dagelijks gebruik

<p>DRAAI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houd de kap gesloten. • DRAAI de doorzichtige houder in de richting van de pijlen op het etiket totdat deze klikt (een halve draai). 	
--	--

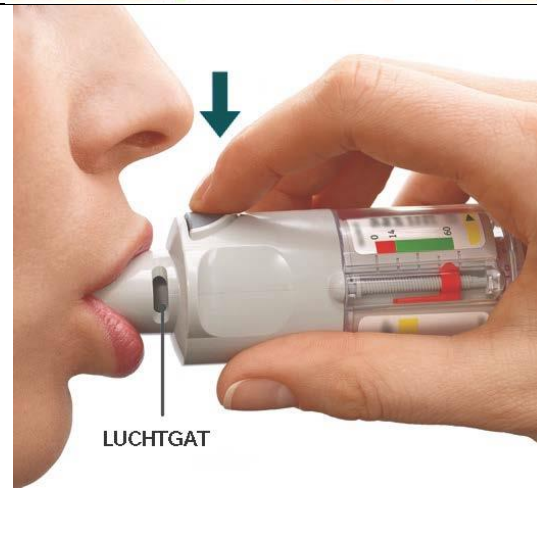
OPEN

- **OPEN** de kap totdat deze helemaal openklapt.



DRUK

- Adem langzaam en volledig uit.
- Sluit uw lippen om het uiteinde van het mondstuk zonder de luchtgaten af te dekken. Richt de inhalator naar uw keelholte.
- Terwijl u langzaam en diep inademt door uw mond, **DRUKT** u op de ontspanner en blijft u langzaam zo lang als voor u comfortabel is inademen.
- Houd uw adem 10 seconden in of zo lang als voor u comfortabel is.
- Herhaal Draai, Open, Druk, zodat u in totaal 2 inhalaties binnenkrijgt.
- Sluit de kap tot het volgende gebruik van de inhalator.



4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma

Striverdi Respimat mag niet worden gebruikt bij astma. De werkzaamheid en veiligheid van olodaterol op lange termijn zijn niet onderzocht bij astma.

Acute bronchospasmen

Striverdi Respimat, een bronchusverwijder voor eenmaal daagse onderhoudsbehandeling, dient niet te worden gebruikt als behandeling van acute episoden van bronchospasmen, zoals “rescue therapie”.

Overgevoeligheid

Net als bij alle geneesmiddelen kunnen acute overgevoeligheidsreacties optreden na toediening van Striverdi Respimat.

Paradoxaal bronchospasme

Net als bij andere geneesmiddelen voor inhalatie kan Striverdi Respimat paradoxale bronchospasmen veroorzaken, die levensbedreigend kunnen zijn. Als er paradoxale bronchospasmen optreden, moet het gebruik van Striverdi Respimat direct worden gestopt en vervangen worden door een alternatieve behandeling.

Systemische effecten

Langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, in het bijzonder ischemische hartziekten, ernstige decompensatio cordis, hartritmestoornissen, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, hypertensie en aneurysma, bij patiënten met epileptische aandoeningen of thyreotoxicose, bij patiënten met bekende of vermoede verlenging van het QT-interval (bijv. QT > 0,44 sec) en bij patiënten die buitengewoon reageren op sympathicomimetische aminen.

Patiënten met een anamnese van myocardinfarct in het afgelopen jaar, instabiele of levensbedreigende hartritmestoornissen, patiënten die in het afgelopen jaar in het ziekenhuis zijn opgenomen met hartfalen en patiënten met vastgestelde paroxysmale tachycardie (>100 hartslagen per minuut) waren uitgesloten van deelname aan klinisch onderzoek. Daarom is de ervaring bij deze patiëntengroepen beperkt. Striverdi Respimat moet in deze patiëntengroepen met voorzichtigheid worden gebruikt.

Cardiovasculaire effecten

Net als andere bèta₂-adrenerge agonisten, kan olodaterol bij sommige patiënten een klinisch significant cardiovasculair effect veroorzaken, wat tot uiting komt in toename van de hartslag, bloeddruk en/of symptomen. Als dergelijke effecten optreden, dient de behandeling mogelijk te worden gestaakt. Bovendien werd gerapporteerd dat bèta-adrenerge agonisten veranderingen in het electrocardiogram (ECG) kunnen veroorzaken, zoals afvlakking van de T-golf en ST-segment depressie, hoewel de klinische relevantie van deze waarnemingen niet bekend is.

Hypokaliëmie:

Bèta₂-adrenerge agonisten kunnen bij sommige patiënten significante hypokaliëmie veroorzaken die kan leiden tot cardiovasculaire bijwerkingen. De daling van het serumkaliumgehalte is gewoonlijk van voorbijgaande aard en behoeft geen suppletie. Bij patiënten met ernstige COPD kan de hypokaliëmie versterkt worden door hypoxie en comedatie (zie rubriek 4.5), die de gevoeligheid voor hartritmestoornissen kunnen verhogen.

Hyperglykemie

Inhalatie van hoge doses bèta₂-adrenerge agonisten kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels van glucose.

Anesthesie

Voorzichtigheid is geboden in geval van een geplande operatie met gehalogeneerde koolwaterstoffen als anestheticum, vanwege een toename van de gevoeligheid voor de cardiale bijwerkingen van bronchusverwijdende bèta-agonisten.

Striverdi Respimat mag niet worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten bevatten.

Patiënten die regelmatig kortwerkende bèta₂-adrenerge agonisten inhaleren (bijvoorbeeld viermaal per dag), moet worden uitgelegd deze middelen alleen voor tijdelijke verlichting van acute ademhalingsklachten te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Adrenerge stoffen

Gelijktijdige toediening van andere adrenerge stoffen (alleen of als onderdeel van een gecombineerde behandeling) kan de bijwerkingen van Striverdi Respimat versterken.

Xanthinederivaten, steroïden of diuretica

Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of niet-kaliumsparende diuretica kan het hypokaliëmisches effect van adrenerge stoffen versterken (zie rubriek 4.4).

Bètablokkers

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van Striverdi Respimat verzwakken of tegenwerken. Daarom mag Striverdi Respimat alleen samen met bèta-adrenerge blokkers gegeven worden (met

inbegrip van oogdruppels) als daar dwingende redenen voor zijn. In die gevallen kan gekozen worden voor cardioselectieve bètablokkers, hoewel die met voorzichtigheid toegediend moeten worden.

MAO-remmers en tricyclische antidepressiva, QTc-verlengende geneesmiddelen

Monoamine-oxidaseremmers, tricyclische antidepressiva of andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, kunnen de werking van Striverdi Respimat op het cardiovasculaire systeem versterken.

Farmacokinetische geneesmiddelinteracties

Er is geen relevant effect op de systemische blootstelling van olodaterol waargenomen in onderzoek naar geneesmiddelinteractie met gelijktijdige toediening van fluconazol als modelremmer van CYP 2C9.

Gelijktijdige toediening van ketoconazol als sterke P-gp en CYP-remmer gaf een toename van 70% in systemische blootstelling van olodaterol. Aanpassing van de dosis is niet nodig.

Gelijktijdige toediening van olodaterol en tiotropium had geen relevant effect op de systemische blootstelling van beide geneesmiddelen.

In vitro onderzoek heeft aangetoond dat olodaterol, in de plasmaconcentraties die bereikt worden in de klinische praktijk, geen remmende werking heeft op CYP-isoenzymen of geneesmiddeltransporters.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Striverdi Respimat bij zwangere vrouwen. Bij dierstudies zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de voortplantingstoxiciteit bij klinisch relevante blootstellingen (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur om Striverdi Respimat niet tijdens de zwangerschap te gebruiken.

Net als andere bèta₂-adrenerge agonisten kan olodaterol de weeën remmen door een ontspannend effect op de gladde spieren van de baarmoeder.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over olodaterol bij vrouwen die borstvoeding geven.

Het is niet bekend of olodaterol en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Uit beschikbare farmacokinetische en toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat olodaterol en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in de melk.

Omdat de systemische blootstelling van vrouwen die borstvoeding geven aan olodaterol en de metabolieten ervan bij een dosering van 5 microgram per dag verwaarloosbaar is, worden er geen relevante effecten op de zuigeling verwacht.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Striverdi Respimat moet worden onderbroken of gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw tegen elkaar afgewogen moeten worden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid beschikbaar voor Striverdi Respimat. In preklinisch onderzoek met olodaterol werden geen bijwerkingen op het gebied van vruchtbaarheid gevonden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

De patiënten moeten worden geïnformeerd dat in klinische onderzoeken duizeligheid is gemeld. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deelname aan het verkeer of het bedienen van machines. Patiënten die duizeligheid ervaren moeten potentieel gevaarlijke taken zoals autorijden of het bedienen van machines vermijden.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen na toediening van de aanbevolen dosis waren nasofaryngitis, duizeligheid, hypertensie, huiduitslag en artralgie. Deze waren meestal licht of matig van intensiteit.

b. Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van de onderstaande bijwerkingen zijn gebaseerd op de ruwe incidentie van bijwerkingen (dat wil zeggen bijwerkingen die toegeschreven zijn aan olodaterol). Deze bijwerkingen zijn waargenomen in de behandelgroep met 5 microgram olodaterol (1035 patiënten) en gecombineerd uit 6 placebogecontroleerde, parallelle klinische groepsonderzoeken bij COPD-patiënten met behandelperiodes van 4 tot 48 weken.

De frequentie wordt op de volgende manier weergegeven:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systemorgaanklasse / MedDRA-voorkeursterm	Frequentie
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	
Nasofaryngitis	Soms
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Duizeligheid	Soms
<u>Bloedvataandoeningen</u>	
Hypertensie	Zelden
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	
Huiduitslag	Soms
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	
Artralgie	Zelden

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Het optreden van huiduitslag kan worden gezien als overgevoeligheidsreactie op Striverdi Respimat; net als bij alle plaatselijk geabsorbeerde geneesmiddelen kunnen ook andere overgevoeligheidsreacties optreden.

d. Bijwerkingenprofiel van bèta₂-adrenerge agonisten

Striverdi Respimat behoort tot de therapeutische klasse van langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten. Daarom moet rekening gehouden worden met het optreden van bijwerkingen die gerelateerd zijn aan deze beta-adrenerge agonisten, zoals tachycardie, aritmie, palpitations, myocardische angina pectoris, hypertensie of hypotensie, tremor, hoofdpijn, zenuwachtigheid, slapeloosheid, duizeligheid, droge mond, misselijkheid, spierkrampen, vermoeidheid, malaise, hypokaliëmie, hyperglykemie en metabole acidose.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering van olodaterol leidt waarschijnlijk tot versterking van de typische effecten van bèta₂-adrenerge agonisten, bv. myocardische, hypertensie of hypotensie, tachycardie, aritmie, palpitaties, duizeligheid, zenuwachtigheid, slapeloosheid, angst, hoofdpijn, tremor, droge mond, spierkrampen, misselijkheid, vermoeidheid, malaise, hypokaliëmie, hyperglykemie en metabole acidose.

Behandeling van overdosering

De behandeling met Striverdi Respimat moet worden onderbroken. Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen. Ernstige gevallen moeten in het ziekenhuis worden opgenomen. Het gebruik van cardioselectieve bètablokkers kan overwogen worden, maar alleen met grote voorzichtigheid omdat bèta-adrenerge blokkerende medicatie bronchospasmen kunnen veroorzaken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddelen voor obstructieve longziekten; Selectieve bèta₂-adrenerge receptoragonisten, ATC-code: R03AC19

Werkingsmechanisme

Olodaterol heeft een hoge affiniteit en een hoge selectiviteit voor de menselijke bèta₂-adrenerge receptor.

Uit *in vitro* onderzoek blijkt dat olodaterol op bèta₂-adrenerge receptoren een 241-maal sterkere agonistische werking heeft dan op bèta₁-adrenerge receptoren en een 2299-maal sterkere agonistische werking dan op bèta₃-adrenerge receptoren.

Het farmacologisch effect van de verbinding ontstaat door binding en activering van bèta₂-adrenerge receptoren na plaatselijke toediening middels inhalatie.

Activering van deze receptoren in de luchtwegen leidt tot stimulatie van intracellulair adenylylcyclase, een enzym dat betrokken is bij de synthese van cyclisch-3',5' adenosinemonofosfaat (cAMP).

Verhoogde concentraties van cAMP veroorzaken bronchusverwijding door ontspanning van het gladde spierweefsel in de luchtwegen.

Olodaterol heeft het preklinische profiel van een langwerkende, selectieve bèta₂-adrenerge receptoragonist (LABA) met snel intredende werking en een werkingsduur van ten minste 24 uur.

Bèta-adrenerge receptoren worden verdeeld in drie subtypen: de bèta₁-adrenerge receptoren komen vooral tot uitwerking op het gladde hartspierweefsel, bèta₂-adrenerge receptoren voornamelijk op de gladde spiercellen van de luchtwegen en bèta₃-adrenerge receptoren vooral op vetweefsel. Bèta₂-agonisten veroorzaken bronchusverwijding. Hoewel de bèta₂-adrenerge receptor de belangrijkste adrenerge receptor is in het gladde spierweefsel van de luchtwegen, komt deze ook voor op het oppervlak van andere cellen, met inbegrip van epiteelcellen in de long en endotheelcellen in het hart. De precieze functie van bèta₂-receptoren in het hart is niet bekend, maar door hun aanwezigheid zouden zelfs sterk selectieve bèta₂-adrenerge agonisten uitwerkingen op het hart kunnen hebben.

Effecten op de cardiale elektrofysiologie

Het effect van olodaterol op het QT/QTc-interval van het ECG werd onderzocht bij 24 gezonde, mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- en actief (monofloxacin) gecontroleerd onderzoek. In vergelijking met placebo liet toediening van olodaterol in

enkelvoudige doses van 10, 20, 30 en 50 microgram een gemiddelde dosisafhankelijke verandering zien in het QT-interval van 1,6 ms (10 microgram olodaterol) tot 6,5 ms (50 microgram olodaterol) ten opzichte van baseline gemeten over 20 minuten tot 2 uur na toediening. Hierbij was de bovengrens van het tweezijdige 90% betrouwbaarheidsinterval bij alle dosisniveaus minder dan 10 ms voor de individueel gecorrigeerde QT (QTcI).

In de 48 weken durende, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken werden in een deelgroep van 722 patiënten de effecten van 5 microgram en 10 microgram Striverdi Respimat op de hartslag en het hartritme beoordeeld met behulp van een doorlopende 24-uurs ECG-registratie (holter-ECG). Er werden geen dosis- of tijdgerelateerde trends of patronen waargenomen voor de omvang van de gemiddelde veranderingen in hartslag of premature hartslagen. Veranderingen in premature hartslagen tussen baseline en einde van behandeling wezen niet op relevante verschillen tussen olodaterol 5 microgram, 10 microgram en placebo.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het fase III-ontwikkelingsprogramma voor Striverdi Respimat omvatte vier paar identieke gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij 3533 COPD-patiënten (1281 kregen 5 microgram olodaterol en 1284 kregen 10 microgram):

- (i) twee identieke placebo- en actief-gecontroleerde studies van 48 weken in parallele groepen, met formoterol 12 microgram tweemaal per dag als actieve vergelijkende behandeling [onderzoeken 1 en 2]
- (ii) twee identieke placebogecontroleerde studies van 48 weken in parallele groepen [onderzoeken 3 en 4]
- (iii) twee identieke placebo- en actief-gecontroleerde cross-over studies van 6 weken, met formoterol 12 microgram tweemaal per dag als actieve vergelijkende behandeling [onderzoeken 5 en 6]
- (iv) twee identieke placebo- en actief-gecontroleerde cross-over studies van 6 weken, met tiotropium HandiHaler 18 microgram eenmaal per dag als actieve vergelijkende behandeling [onderzoeken 7 en 8]

In alle onderzoeken werden longfunctiemetingen (geforceerd expiratoir volume in 1 seconde, FEV₁) uitgevoerd; in de 48 weken durende onderzoeken werden piek- (AUC₀₋₃) en dallongfunctieresponsen bepaald en in de 6 weken durende onderzoeken werd het longfunctieprofiel bepaald over een continu 24 uren dosis interval. In de twee identieke placebo- en actief-gecontroleerde 48 weken durende studies werden ook de Transition Dyspnea Index (TDI) als maat voor dyspneu en de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) als maat voor gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bepaald.

De patiënten die deelnamen aan het fase III-programma, waren 40 jaar of ouder met een klinische diagnose van COPD, hadden een rookverleden van ten minste 10 jaar en hadden een matig tot zeer ernstig verminderde longfunctie (post-bronchodilatoire FEV₁ minder dan 80% van de voorspelde normaalwaarde (GOLD Stadium II-IV); post-bronchodilatoire FEV₁ tot FVC ratio van minder dan 70%).

Patiëntkenmerken

De meeste van de 3104 patiënten die deelnamen aan de wereldwijde, 48 weken durende onderzoeken (onderzoeken 1 en 2, onderzoeken 3 en 4) waren man (77%), blank (66%) of van Aziatische komaf (32%) met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar. De gemiddelde post-bronchodilatoire FEV₁ was 1,38 l (GOLD II [50%], GOLD III [40%], GOLD IV [10%]). De gemiddelde responsiviteit voor β_2 -agonisten was 15% ten opzichte van baseline (0,160 l). Met uitzondering van andere langwerkende β_2 -agonisten waren alle pulmonale geneesmiddelen toegestaan als gelijktijdige medicatie (bijvoorbeeld tiotropium [24%], ipratropium [25%], inhalatiesteroïden [45%], xanthines [16%]); de patiëntengroepen waren gestratificeerd voor tiotropium gebruik. Alle vier de onderzoeken hadden als primaire eindpunten voor de longfunctie: de verandering van FEV₁ AUC₀₋₃ ten opzichte van baseline en de verandering van dal FEV₁ (voorafgaand aan toediening) ten opzichte van baseline (na 24 weken in de onderzoeken 1 en 2, na 12 weken in de onderzoeken 3 en 4).

De studies van 6 weken [onderzoeken 5 en 6, onderzoeken 7 en 8] werden verricht in Europa en Noord-Amerika. In de onderzoeken 5 en 6 waren de meeste van de 199 deelnemende patiënten man (53%) en blank (93%) met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar. De gemiddelde post-bronchodilatoire FEV₁ was 1,43 l (GOLD II [54%], GOLD III [39%], GOLD IV [7%]). De gemiddelde responsiviteit voor β_2 -agonisten was 17% ten opzichte van baseline (0,187 l). Met uitzondering van andere langwerkende β_2 -agonisten waren alle pulmonale geneesmiddelen toegestaan als gelijktijdige medicatie (bijvoorbeeld tiotropium [24%], ipratropium [16%], inhalatiesteroïden [31%], xanthines [0.5%]). In de onderzoeken 7 en 8 waren de meeste van de 230 deelnemende patiënten man (69%) en blank (99,6%), met een gemiddelde leeftijd van 62 jaar. De gemiddelde post-bronchodilatoire FEV₁ was 1,55 l (GOLD II [57%], GOLD III [35%], GOLD IV [7%]). De gemiddelde responsiviteit voor β_2 -agonisten was 18% ten opzichte van baseline (0,203 l). Met uitzondering van andere langwerkende β_2 -agonisten en anticholinergica waren alle pulmonale geneesmiddelen toegestaan als gelijktijdige medicatie (bijvoorbeeld inhalatiesteroïden [49%], xanthines [7%]).

Longfunctie

In de studies van 48 weken leverde Striverdi Respimat, 5 microgram eenmaal per dag toegediend in de ochtend, een significante verbetering ($p < 0,0001$) op van de longfunctie binnen 5 minuten na de eerste dosis (gemiddeld 0,130 l toename van FEV₁ ten opzichte van baseline [1,18 l]). De significante verbetering van de longfunctie hield 24 uur lang aan (gemiddeld 0,162 l toename van FEV₁ AUC₀₋₃ ten opzichte van placebo, $p < 0,0001$; gemiddelde toename van 0,071 l van de dal-FEV₁ ten opzichte van placebo, $p < 0,0001$); de verbetering van de longfunctie was duidelijk, zowel bij tiotropiumgebruikers als niet-tiotropiumgebruikers. De grootte van het bronchusverwijdend effect van olodaterol (FEV₁ AUC₀₋₃ respons) was afhankelijk van de mate van reversibiliteit van de luchtwegobstructie bij baseline (onderzocht bij toediening van een kortwerkende beta-adrenerge bronchusverwijder); patiënten met een hogere mate van reversibiliteit bij baseline toonden over het algemeen een grotere bronchodilatoire respons met olodaterol in vergelijking met patiënten met een lagere mate van reversibiliteit bij baseline. Voor zowel olodaterol als een actieve vergelijkende behandeling was het bronchodilatoire effect (gemeten in l) lager bij patiënten met meer ernstige COPD. De bronchusverwijdende effecten van Striverdi Respimat hielden aan tijdens de gehele behandelduur van 48 weken. Striverdi Respimat gaf ook een verbetering ten opzichte van placebo van de PEFr (peak expiratory flow rate) in de ochtend en avond, zoals bleek uit de dagelijkse registratie door de patiënten.

In de studies van 6 weken leverde Striverdi Respimat een significant grotere FEV₁-respons op dan placebo ($p < 0,0001$) over het gehele dosisinterval van 24 uur (gemiddelde toename van FEV₁ AUC₀₋₃ van 0,175 l [onderzoeken 5 en 6] en 0,211 l [onderzoeken 7 en 8] ten opzichte van placebo, $p < 0,0001$; gemiddelde toename van FEV₁ AUC₀₋₂₄ van 0,137 l [onderzoeken 5 en 6] en 0,168 l [onderzoeken 7 en 8] ten opzichte van placebo, $p < 0,0001$; gemiddelde toename van 24 uur dal-FEV₁ van 0,102 l [onderzoeken 5 en 6] en 0,134 l [onderzoeken 7 en 8] ten opzichte van placebo, $p < 0,0001$). De verbeteringen in longfunctie waren vergelijkbaar met tweemaal per dag formoterol [onderzoeken 5 en 6; gemiddelde toename van FEV₁ AUC₀₋₃ van 0,205 l ten opzichte van placebo; gemiddelde toename van 24-uurs dal-FEV₁ van 0,108 l ten opzichte van placebo ($p < 0,0001$)] en vergelijkbaar met eenmaal per dag tiotropium HandiHaler [onderzoeken 7 en 8; gemiddelde toename van FEV₁ AUC₀₋₃ van 0,211 l ten opzichte van placebo; gemiddelde toename van 24-uurs dal-FEV₁ van 0,129 l ten opzichte van placebo ($p < 0,0001$)].

Dyspneu, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, gebruik van noodmedicatie, globale score van de patiënt

De Transition Dyspnea Index (TDI) en de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) waren ook meegenomen in de identieke placebo- en actief-gecontroleerde studies van 48 weken [onderzoeken 1 en 2].

Na 24 weken was er geen significant verschil tussen Striverdi Respimat, formoterol en placebo in de TDI focal score, vanwege een onverwachte verbetering in de placebogroep van een van de

onderzoeken (tabel 1); in een post-hoc analyse, waar rekening werd gehouden met uitval van patiënten uit het onderzoek, was het verschil tussen Striverdi Respimat en placebo significant.

Tabel 1 Transition Dyspnea Index (TDI) focal score na 24 weken behandeling

		Behandeling gemiddeld	Verskil t.o.v. placebo Gemiddelde (p-waarde)
Primaire analyse	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg eenmaal per dag	1,9 (0,2)	0,3 (p=0,1704)
	Formoterol 12 µg tweemaal per dag	1,8 (0,2)	0,2 (p=0,3718)
Post-hoc analyse	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg eenmaal per dag	2,0 (0,2)	0,5 (p=0,0270)
	Formoterol 12 µg tweemaal per dag	1,8 (0,2)	0,4 (p=0,1166)

Na 24 weken werd bij Striverdi Respimat een significante verbetering geconstateerd van de totale SGRQ-score ten opzichte van placebo (tabel 2); verbeteringen werden gezien in alle drie SGRQ-domeinen (symptomen, activiteiten, impact). Met Striverdi Respimat hadden meer patiënten een verbetering in de totale SGRQ-score die groter was dan de MCID (Minimal clinically important differences) (4 eenheden) dan met placebo (50,2% vs. 36,4% (p<0,0001)).

Tabel 2 Totale SGRQ-scores na 24 weken behandeling

		Behandeling gemiddeld (verandering t.o.v. baseline)	Verskil t.o.v. placebo Gemiddelde (p-waarde)
Totale score	Baseline	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 µg eenmaal per dag	38,8 (-5,6)	-2,8 (p=0,0034)
	Formoterol 12 µg tweemaal per dag	40,4 (-4,0)	-1,2 (p=0,2009)

Patiënten die behandeld werden met Striverdi Respimat gebruikten overdag en 's nachts minder noodmedicatie (salbutamol) dan patiënten die placebo kregen.

In elk van de studies van 48 weken ondervonden patiënten die behandeld werden met Striverdi Respimat een grotere verbetering van hun respiratoire toestand ten opzichte van placebo, gemeten via een Patient's Global Rating (PGR)-schaal.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Striverdi Respimat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a. Algemene inleiding

Informatie over de farmacokinetiek van olodaterol werd verkregen bij gezonde proefpersonen, COPD- en astmapatiënten na orale inhalatie van doses op en boven de therapeutische dosering.

Olodaterol liet lineaire farmacokinetiek zien met een dosisafhankelijke toename van systemische blootstelling na enkelvoudige geïnhaleerde doses van 5 tot 70 microgram eenmaal per dag en meervoudige doses eenmaal per dag van 2 tot 20 microgram.

Bij herhaalde inhalatie eenmaal per dag werd de *steady-state* concentratie van olodaterol bereikt na 8 dagen en de blootstelling was 1,8 maal hoger dan bij een enkelvoudige dosis.

b. Algemene kenmerken van de werkzame stof na toediening van het geneesmiddel

Absorptie

De maximale plasmaconcentraties van olodaterol worden in het algemeen bereikt binnen 10 tot 20 minuten na inhalatie. Bij gezonde vrijwilligers werd de absolute biologische beschikbaarheid van olodaterol geschat op ongeveer 30%, terwijl de absolute biologische beschikbaarheid minder dan 1% was na toediening als oplossing voor oraal gebruik. De systemische beschikbaarheid van olodaterol na inhalatie wordt dus hoofdzakelijk bepaald door absorptie in de longen.

Distributie

Olodaterol vertoont zowel na inhalatie als na intraveneuze toediening een multicompartementale dispositiekinetiek. Het distributievolume is hoog (1110 l), wat wijst op uitgebreide opname in weefsels. De *in vitro* binding van [¹⁴C] olodaterol aan menselijke plasma-eiwitten is onafhankelijk van de concentratie en bedraagt ongeveer 60%.

Olodaterol is een substraat voor de P-gp, OAT1, OAT3 en OCT1 transporters. Olodaterol is geen substraat voor de volgende transporters: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 en OCT3.

Biotransformatie

Olodaterol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door directe glucuronidering en door O-demethylering op het methoxy gedeelte, gevolgd door conjugatie. Van de zes geïdentificeerde metabolieten bindt alleen de ongeconjugeerde metaboliet verkregen na demethylering zich aan bèta₂-receptoren. Deze metaboliet is echter niet detecteerbaar in plasma na chronische inhalatie van de aanbevolen therapeutische dosis of van tot viermaal hogere doses. Olodaterol wordt daarom beschouwd als de enige stof die relevant is voor de farmacologische werking.

De cytochroom P450-isozyemen CYP2C9 en CYP2C8 spelen, met een verwaarloosbare bijdrage van CYP3A4, een rol bij de O-demethylering van olodaterol, terwijl de uridinedifosfaat glycosyltransferase-isovormen UGT2B7, UGT1A1, 1A7 en 1A9 betrokken bleken te zijn bij de vorming van olodaterolglucuroniden.

Eliminatie

Bij gezonde vrijwilligers is de totale klaring van olodaterol 872 ml/min en de renale klaring 173 ml/min.

Na intraveneuze toediening van [¹⁴C]-gelabelde olodaterol werd 38% van de radioactieve dosis teruggevonden in de urine en 53% in de ontlasting. De hoeveelheid onveranderde olodaterol die na intraveneuze toediening in de urine werd teruggevonden was 19%. Na orale toediening werd slechts 9% van de radioactiviteit (0,7% onveranderd olodaterol) teruggevonden in de urine, terwijl het grootste gedeelte in de ontlasting werd teruggevonden (84%). Meer dan 90% van de dosis werd uitgescheiden binnen 6 en 5 dagen na respectievelijk intraveneuze en orale toediening. Na inhalatie bedroeg de uitscheiding van onveranderd olodaterol in de urine binnen het dosisinterval bij gezonde vrijwilligers bij *steady-state* 5-7% van de dosis.

De plasmaconcentraties van olodaterol na inhalatie dalen op multifasische wijze met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 45 uur.

c. Patiëntkenmerken

Er werd een farmacokinetische meta-analyse uitgevoerd met gegevens uit 2 gecontroleerde klinische onderzoeken bij 405 COPD-patiënten en 296 astmapatiënten die behandeld werden met Striverdi Respimat.

Uit de analyse bleek dat een aanpassing van de dosis niet nodig is op basis van het effect van leeftijd, geslacht en gewicht op de systemische blootstelling bij COPD-patiënten na inhalatie van Striverdi Respimat.

Nierinsufficiëntie

Er werd geen klinisch relevante toename van de systemische blootstelling waargenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Er waren geen aanwijzingen voor verschillen in eliminatie van olodaterol of in eiwitbinding tussen proefpersonen met lichte of matige leverinsufficiëntie en gezonde controle proefpersonen. Er is geen onderzoek verricht bij proefpersonen met een ernstig verminderde leverfunctie.

Etniciteit

Bij vergelijking van farmacokinetische gegevens binnen en tussen de verschillende onderzoeken werd een trend waargenomen van een hogere systemische blootstelling bij personen van Japanse en andere Aziatische komaf dan bij personen van Kaukasische komaf.

In klinisch onderzoek van maximaal 1 jaar bij personen van Kaukasische en Aziatische komaf werden geen veiligheidsproblemen waargenomen met Striverdi Respimat in doses tot tweemaal de aanbevolen therapeutische dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

In onderzoek naar genotoxiciteit en carcinogeniteit werden geen bedreigingen voor de mens gevonden. Bij ratten werden verhoogde incidenties waargenomen van leiomyoom van het mesovarium en bij muizen van leiomyoom en leiomyosarcoom van de uterus. Dit wordt beschouwd als een klasse-effect, waargenomen bij knaagdieren na langdurige blootstelling aan hoge doses β_2 -agonisten. Tot op heden is geen verband gelegd tussen β_2 -agonisten en kanker bij de mens.

Bij ratten deden zich geen teratogene effecten voor na inhalatie van doses tot 1054 microgram/kg/dag (ongeveer 1600 maal de maximale aanbevolen inhalatiedosis (MRHDID) bij volwassen mensen (5 microgram) op basis van mg/m^2). Bij drachtige NZW-konijnen leidde de toegediende inhalatiedosis van 2489 microgram/kg/dag olodaterol (een blootstelling van >3500-maal de MRHDID op de AUC_{0-24}) tot foetale toxiciteit die kenmerkend is voor stimulatie van de bèta-adrenerge receptor, waaronder onregelmatige verbening, korte/kromme botten, gedeeltelijk open oog, gehemeltespleet, cardiovasculaire afwijkingen.

Na inhalatie van 974 microgram/kg/dag (ongeveer 1580 maal de MRHDID bij volwassenen op basis van mg/m^2) traden geen significante effecten op.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Dinatriumedetaat
Gezuiverd water
Citraenzuur (watervrij)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid geopende verpakking: 3 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking (soort en materiaal), die in contact komt met het geneesmiddel:

Oplossing in een polyethyleen/polypropyleen patroon met een polypropyleen dop met een geïntegreerde siliconen afsluitring. De patroon is omhuld met een aluminium cilinder.

Elke patroon bevat 4 ml inhalatieoplossing

Verpakkingsgroottes en meegeleverde hulpmiddelen:

Enkele verpakking: 1 Respimat inhalator en 1 patroon, die 60 inhalaties levert (30 therapeutische doses)

Dubbele verpakking: 2 enkele verpakkingen met ieder 1 Respimat inhalator en 1 patroon, die 60 inhalaties levert (30 therapeutische doses)

Drievoudige verpakking: 3 enkele verpakkingen met ieder 1 Respimat inhalator en 1 patroon, die 60 inhalaties levert (30 therapeutische doses)

Achtvoudige verpakking: 8 enkele verpakkingen met ieder 1 Respimat inhalator en 1 patroon, die 60 inhalaties levert (30 therapeutische doses)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 112058

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1 en 4.2: 11 maart 2016