

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**STRIVERDI[®] RESPIMAT[®]**

Solution de chlorhydrate d'olodatérol pour inhalation

2,5 µg d'olodatérol/actionnement (sous forme de chlorhydrate d'olodatérol)
Cartouche STRIVERDI[®] RESPIMAT[®] à utiliser seulement avec l'inhalateur STRIVERDI[®]
RESPIMAT[®]

Bêta₂-agoniste à longue durée d'action

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
5180 South Service Road
Burlington (Ontario)
L7L 5H4
www.boehringer-ingelheim.ca

Date de préparation :
13 mai 2019

Numéro de contrôle de la soumission : 224290

Striverdi[®] et Respimat[®] sont des marques déposées utilisées sous licence de Boehringer Ingelheim International GmbH

BICL #: 0270-04

Table des matières

PART I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	20
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS	38

PrSTRIVERDI® RESPIMAT®
Solution de chlorhydrate d'olodatérol pour inhalation

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Inhalation par voie orale	Solution pour inhalation / 2,5 µg/actionnement	<i>Chlorure de benzalkonium, acide citrique, édétate disodique et eau purifiée</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

STRIVERDI RESPIMAT (solution de chlorhydrate d'olodatérol pour inhalation) est un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) indiqué, à raison d'une prise par jour, pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies aériennes chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique, ou MPOC (y compris la bronchite chronique et l'emphysème).

STRIVERDI RESPIMAT n'est pas indiqué pour le soulagement d'une intensification aiguë de la MPOC.

STRIVERDI RESPIMAT n'est pas indiqué dans l'asthme. L'innocuité et l'efficacité de STRIVERDI RESPIMAT dans l'asthme n'ont pas été établies.

Personnes âgées (>65 ans) :

Les patients âgés peuvent utiliser STRIVERDI RESPIMAT à la dose recommandée.

Enfants (<18 ans) :

STRIVERDI RESPIMAT ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

STRIVERDI RESPIMAT (chlorhydrate d'olodatérol) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'olodatérol ou à l'un des excipients du produit. Voir [PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

Tous les BALA sont contre-indiqués dans l'asthme en l'absence d'un traitement d'entretien à long terme antiasthmatique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). STRIVERDI

RESPIMAT n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISE EN GARDE : MORTALITÉ LIÉE À L'ASTHME

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) augmentent le risque de mortalité liée à l'asthme. Lors d'une vaste étude avec placebo menée aux États-Unis et qui visait à comparer l'innocuité d'un autre BALA (salmétérol) à celle d'un placebo en appoint au traitement antiasthmatique habituel, les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui prenaient du salmétérol. On estime qu'il s'agit là d'un effet de classe des BALA, dont fait partie l'olodatérol, l'ingrédient actif de STRIVERDI RESPIMAT.

STRIVERDI RESPIMAT n'est indiqué que dans la MPOC. L'innocuité et l'efficacité de STRIVERDI RESPIMAT n'ont pas été établies chez les patients asthmatiques. STRIVERDI RESPIMAT n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme.

Généralités

STRIVERDI RESPIMAT n'est indiqué que dans la MPOC. Comme on ne dispose pas de données à long terme sur son innocuité et son efficacité dans l'asthme, STRIVERDI RESPIMAT ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'asthme.

Il est établi que les bêta₂-agonistes à longue durée d'action peuvent accroître le risque de mortalité liée à l'asthme. Lors d'une vaste étude avec placebo de 28 semaines menée aux États-Unis et qui visait à comparer l'innocuité d'un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (salmétérol) pris 2 fois/jour à celle d'un placebo, en appoint au traitement antiasthmatique habituel, les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les patients qui recevaient du salmétérol (13 des 13 176 patients sous salmétérol par rapport à 3 des 13 179 témoins sous placebo; RR : 4,37; IC à 95 % : 1,25 à 15,34). Le risque accru de mortalité liée à l'asthme pourrait constituer un effet de classe des bêta₂-agonistes à longue durée d'action, dont fait partie STRIVERDI RESPIMAT. On n'a pas mené d'étude en bonne et due forme pour déterminer s'il y a hausse de la mortalité liée à l'asthme chez les patients traités par STRIVERDI RESPIMAT.

Bronchospasme aigu

STRIVERDI RESPIMAT n'est pas indiqué pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme (c'est-à-dire en traitement de secours). STRIVERDI RESPIMAT n'a pas été étudié dans le soulagement des symptômes aigus, et le patient ne doit pas prendre de doses supplémentaires à cette fin. Pour traiter les symptômes aigus, on doit recourir à un bêta₂-agoniste pour inhalation à courte durée d'action. Par ailleurs, on ne doit pas amorcer un traitement par STRIVERDI RESPIMAT en présence d'une MPOC qui se détériore de façon marquée et rapide,

situation pouvant mettre en jeu le pronostic vital. STRIVERDI RESPIMAT est un traitement qui ne convient pas en pareille situation.

Le médecin qui prescrit STRIVERDI RESPIMAT devrait veiller à ce que son patient ait également à sa disposition un bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action pour le traitement des symptômes soudains de MPOC qui pourraient se manifester malgré l'utilisation quotidienne de STRIVERDI RESPIMAT.

Lorsqu'il entreprend un traitement par STRIVERDI RESPIMAT, le patient qui prenait régulièrement (p. ex. 4 fois par jour) un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action devrait mettre fin à cette utilisation régulière et réserver ce médicament au soulagement de symptômes respiratoires aigus.

La MPOC peut se détériorer rapidement, en quelques heures, ou sur une plus longue période, soit plusieurs jours voire plus. Si STRIVERDI RESPIMAT ne maîtrise plus les symptômes de bronchoconstriction, si le bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action perd de son efficacité ou si le patient doit inhaler son bêta₂-agoniste à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, c'est peut-être parce que sa maladie s'aggrave. Le cas échéant, on doit immédiatement réévaluer le patient et son traitement contre la MPOC. Une augmentation de la dose quotidienne de STRIVERDI RESPIMAT au-delà de la posologie recommandée ne convient pas dans cette situation.

Chlorure de benzalkonium

Ce médicament contient 0,0011 mg de chlorure de benzalkonium dans chaque bouffée. Le chlorure de benzalkonium peut causer une respiration sifflante et une difficulté à respirer. Le risque de ces effets indésirables est plus élevé chez les patients atteints d'asthme.

Utilisation excessive de Striverdi Respimat et utilisation avec des bêta₂-agonistes à longue durée d'action

À l'instar d'autres bêta₂-agonistes en inhalation, STRIVERDI RESPIMAT doit être utilisé conformément aux recommandations posologiques, pas plus souvent ni à plus forte dose. On ne doit pas utiliser STRIVERDI RESPIMAT avec d'autres bêta₂-agonistes à longue durée d'action ou médicaments contenant un bêta₂-agoniste à longue durée d'action, car cette association pourrait exposer le patient à un risque accru de stimulation adrénergique (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Effets généraux

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action doivent être administrés avec prudence aux patients atteints de troubles cardiovasculaires, en particulier d'insuffisance coronarienne, d'arythmie cardiaque, de myocardiopathie obstructive hypertrophique et d'hypertension, aux patients atteints de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose, aux patients chez qui un allongement de l'intervalle QT est connu ou soupçonné ou qui reçoivent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) et aux patients qui répondent de manière particulièrement marquée aux amines sympathomimétiques.

Les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde au cours de la dernière année, souffrant d'arythmie cardiaque instable ou menaçant la vie, ayant été hospitalisés pour une insuffisance cardiaque au cours de la dernière année ou ayant reçu un diagnostic de tachycardie paroxystique (>100 battements par minute) étaient exclus des essais cliniques. Par conséquent, l'expérience chez ces groupes de patients est limitée. STRIVERDI® RESPIMAT® doit être utilisé avec prudence chez ces groupes de patients.

Effets cardiovasculaires

STRIVERDI RESPIMAT peut, comme d'autres bêta₂-agonistes, provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires ayant une portée clinique, à savoir une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation de la tension artérielle systolique et/ou diastolique ou une intensification des symptômes. Ces manifestations peuvent imposer l'arrêt du traitement. En outre, on sait que les bêta₂-agonistes peuvent altérer le tracé de l'électrocardiogramme (ECG), par exemple, aplatissement de l'onde T, allongement de l'intervalle QTc ou sous-décalage du segment ST, mais on ignore la portée clinique de ces altérations.

Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit STRIVERDI RESPIMAT, ou tout autre bêta₂-agoniste, à des patients atteints de troubles cardiovasculaires (maladie coronarienne, infarctus du myocarde aigu, arythmie et hypertension), de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose, de même qu'à des patients qui répondent de manière particulièrement marquée aux bêta₂-agonistes.

Hypokaliémie

Les bêta₂-agonistes peuvent entraîner une hypokaliémie marquée chez certains patients, laquelle peut provoquer des effets cardiovasculaires indésirables (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Pharmacodynamique). La diminution du taux de potassium sérique est généralement temporaire et ne nécessite pas l'administration de suppléments. En cas de MPOC grave, l'hypoxie et les traitements concomitants peuvent accentuer l'hypokaliémie (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) et, de ce fait, rendre le patient plus à risque d'arythmie cardiaque.

Les diminutions cliniquement significatives du taux de potassium sérique ont été peu fréquentes au cours des études cliniques comportant l'administration prolongée de STRIVERDI RESPIMAT, les taux étant semblables à ceux sous placebo.

Système endocrinien et métabolisme

Troubles coexistants

On doit se montrer prudent lorsqu'on prescrit STRIVERDI RESPIMAT, tout comme d'autres amines sympathomimétiques, à des patients atteints de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose, de même qu'à des patients qui répondent de manière particulièrement marquée aux amines sympathomimétiques. On a, en effet, signalé l'aggravation d'un diabète sucré et d'une acidocétose préexistants après l'administration de salbutamol, bêta₂-agoniste apparenté, par voie intraveineuse.

Hyperglycémie

L'inhalation de fortes doses d'un bêta₂-agoniste peut provoquer une hausse de la glycémie. STRIVERDI RESPIMAT n'a pas fait l'objet d'études chez des patients dont le diabète sucré n'était pas maîtrisé.

Troubles respiratoires

Bronchospasme paradoxal

À l'instar d'autres traitements en inhalation, STRIVERDI RESPIMAT peut déclencher un bronchospasme paradoxal susceptible de mettre en danger la vie du patient. Si un tel bronchospasme se produit, on doit mettre fin immédiatement au traitement par STRIVERDI RESPIMAT et le remplacer par un autre traitement.

Sensibilité et résistance

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, une réaction d'hypersensibilité peut survenir immédiatement après l'administration de STRIVERDI RESPIMAT.

S'il survient des signes de réaction allergique (en particulier de la difficulté à respirer ou à avaler et une enflure de la langue, des lèvres ou du visage, de l'urticaire ou une éruption cutanée), on doit mettre fin immédiatement au traitement par STRIVERDI RESPIMAT et le remplacer par un autre traitement. STRIVERDI RESPIMAT NE doit PAS être administré de nouveau au patient qui a eu une réaction d'hypersensibilité (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Nous n'avons aucune donnée clinique sur l'exposition au médicament pendant la grossesse. Les données précliniques ont révélé des effets typiques des bêta₂-agonistes à des multiples élevés des doses thérapeutiques (voir [TOXICOLOGIE](#)).

Le risque chez les humains est inconnu. Étant donné l'absence d'études adéquates et bien contrôlées sur l'utilisation chez les femmes enceintes, STRIVERDI RESPIMAT ne doit être

envisagé au cours de la grossesse que si les bienfaits escomptés chez la mère justifient le risque pour le fœtus.

Travail et accouchement :

À l'instar d'autres bêta₂-agonistes, STRIVERDI RESPIMAT peut inhiber le travail en raison de son effet utérorelaxant.

Allaitement :

Il n'y a pas de données cliniques sur l'effet de l'olodatérol chez les femmes qui allaitent.

L'olodatérol et/ou ses métabolites ont été détectés dans le lait de rates en lactation, mais on ignore si l'olodatérol passe dans le lait maternel chez l'humain. Par conséquent, l'utilisation de STRIVERDI RESPIMAT par des femmes qui allaitent ne doit être envisagée que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les éventuels risques pour le nourrisson.

Fertilité :

Il n'y a pas de données cliniques relatives à la fertilité sur STRIVERDI RESPIMAT. Les études menées chez des animaux recevant de l'olodatérol n'ont révélé aucune manifestation indésirable sur la fertilité (voir [TOXICOLOGIE](#))

Enfants (<18 ans) :

STRIVERDI RESPIMAT ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de STRIVERDI RESPIMAT n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées (>65 ans) :

Selon les données disponibles, aucun ajustement de la dose de STRIVERDI RESPIMAT n'est nécessaire chez les patients âgés. Parmi les 876 patients qui ont reçu STRIVERDI RESPIMAT à la dose recommandée de 5 µg une fois par jour dans les essais cliniques et répertoriés dans les données groupées portant sur une période de 1 an, 485 patients avaient 65 ans ou moins et 391 (44,6 %) avaient plus de 65 ans. Globalement, on n'a pas observé de différences au chapitre de l'efficacité, et selon les données groupées portant sur une période de 1 an, le profil de manifestations indésirables dans la population âgée était semblable au profil de l'ensemble de la population.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée, l'exposition générale à l'olodatérol n'a pas été altérée. Les effets de l'atteinte hépatique grave sur l'exposition générale à l'olodatérol n'ont pas été étudiés.

Insuffisance rénale :

Chez les sujets présentant une atteinte rénale grave ($CL_{CR} < 30$ mL/min), l'exposition générale à l'olodatérol a augmenté en moyenne de 1,4 fois et jusqu'à un maximum de 2 fois par rapport aux volontaires sains. De même, la clairance rénale et l'excrétion urinaire étaient moins élevées chez les patients présentant une atteinte rénale que chez les volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des manifestations indésirables du médicament

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action tels que STRIVERDI RESPIMAT augmentent le risque de mortalité liée à l'asthme. STRIVERDI RESPIMAT n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme (voir [MISE EN GARDE IMPORTANTE](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

On s'attend à ce que les manifestations indésirables de STRIVERDI RESPIMAT soient semblables à celles des autres bêta₂-agonistes; elles comprennent entre autres la tachycardie, l'arythmie, les palpitations, l'ischémie myocardique, l'angine de poitrine, l'hypertension ou l'hypotension, les tremblements, la céphalée, la nervosité, l'insomnie, les étourdissements, la sécheresse buccale, la nausée, les spasmes musculaires, la fatigue, les malaises, l'hypokaliémie, l'hyperglycémie et l'acidose métabolique.

Manifestations indésirables du médicament signalées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des manifestations indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les manifestations indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les données sur l'innocuité décrites ci-dessous proviennent de 4 essais cliniques de longue durée (48 semaines), contrôlés par agent actif et par placebo, et menés auprès de 3 104 adultes de 40 ans et plus atteints de MPOC (77 % d'hommes et 23 % de femmes). Parmi ces patients, 876 et 883 sujets ont été traités par STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg et à 10 µg, respectivement, administré par deux actionnements une fois par jour. Les groupes sous STRIVERDI RESPIMAT étaient composés en majeure partie de sujets de race blanche (66,4 %) dont l'âge moyen était de 64,3 ans, et dont le VEMS moyen au départ en pourcentage de la valeur prédite était de 44 % dans les deux groupes (5 µg et 10 µg).

Le tableau 1 montre toutes les manifestations indésirables dont la fréquence est supérieure ou égale à 2 % et plus élevée dans le groupe sous STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg que sous placebo.

Tableau 1 : Manifestations indésirables observées chez au moins 2 % des patients traités par STRIVERDI RESPIMAT et à une fréquence plus élevée que sous placebo chez les patients atteints de MPOC : données groupées de 4 essais cliniques de longue durée (48 semaines)

Traitement	Olodatérol à 5 µg une fois par jour	Placebo
Systèmes et appareils de l'organisme (réactions médicamenteuses indésirables)	N=876	N=885
	N (%)	N (%)
<u>Infections et infestations</u>		
Rhinopharyngite	99 (11,3)	68 (7,7)
Infection des voies respiratoires supérieures	72 (8,2)	66 (7,5)
Bronchite	41 (4,7)	32 (3,6)
Infection des voies urinaires	22 (2,5)	9 (1,0)
<u>Troubles du système nerveux</u>		
Étourdissements	20 (2,3)	19 (2,1)
<u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u>		
Toux	37 (4,2)	35 (4,0)
<u>Troubles gastro-intestinaux</u>		
Diarrhée	25 (2,9)	22 (2,5)
<u>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</u>		
Éruption cutanée*	19 (2,2)	10 (1,1)
<u>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</u>		
Dorsalgie	31 (3,5)	24 (2,7)
Arthralgie	18 (2,1)	7 (0,8)

* Le terme éruption cutanée comprend un groupe de termes semblables.

Une autre manifestation indésirable est un effet de classe reconnu qui a été signalée chez plus de 2 % des patients (mais pas plus que sous placebo) exposés à STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg : troubles vasculaires : hypertension (3,1 %).

La survenue d'éruptions cutanées peut être considérée comme une réaction d'hypersensibilité à STRIVERDI RESPIMAT; comme c'est le cas pour tous les médicaments topiques qui sont absorbés, d'autres réactions d'hypersensibilité pourraient apparaître.

Manifestations indésirables moins fréquentes (<2 %) signalées au cours des essais cliniques

Troubles cardiaques

Extrasystoles ventriculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Douleur oropharyngée, infection des voies respiratoires inférieures

Troubles gastro-intestinaux

Sécheresse buccale

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif

Myalgie, spasmes musculaires

Troubles généraux et troubles associés au point d'administration

Asthénie, fatigue, œdème périphérique

Manifestations indésirables signalées après la commercialisation du produit

Outre les manifestations indésirables observées durant les essais cliniques sur STRIVERDI RESPIMAT, les manifestations indésirables suivantes ont été signalées par des patients traités par STRIVERDI RESPIMAT.

Troubles respiratoires : bronchospasme

Étant donné que ces manifestations ont été signalées de manière volontaire par une population de patients de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Tout comme les autres bêta₂-agonistes, STRIVERDI RESPIMAT devrait être utilisé avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, des antidépresseurs tricycliques ou des médicaments qui allongent l'intervalle QT, car il risque de potentialiser l'éventuel effet de ces agents sur l'intervalle QT. Les médicaments qui allongent l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Agents sympathomimétiques

La prise concomitante d'autres sympathomimétiques (seuls ou en traitement d'association) peut potentialiser les manifestations indésirables de STRIVERDI RESPIMAT (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Traitements entraînant une hypokaliémie

Les agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques ont été associés à des réductions des taux de potassium sériques. La prise concomitante de dérivés de la xanthine, de corticostéroïdes ou de diurétiques non hyperkaliémiant peut potentialiser les éventuels effets hypokaliémiant des agonistes des récepteurs adrénergiques (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypokaliémie](#)).

Bêtabloquants

Les bêtabloquants peuvent affaiblir ou entraver l'effet de STRIVERDI RESPIMAT. Par conséquent, STRIVERDI RESPIMAT ne doit pas être administré en concomitance avec des bêtabloquants (y compris des gouttes ophtalmiques) à moins que leur utilisation soit absolument nécessaire. Dans ce contexte, les bêtabloquants cardiosélectifs pourraient être envisagés, bien qu'ils doivent être administrés avec prudence.

Interactions pharmacocinétiques

Dans une étude sur les interactions médicamenteuses utilisant le kétoconazole, un puissant inhibiteur à la fois du CYP et de la glycoprotéine P (Pgp), une augmentation de l'exposition générale à l'olodatérol de 1,7 fois a été observée. Aucun problème relatif à l'innocuité n'a été mis en évidence dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an sur STRIVERDI RESPIMAT à des doses pouvant atteindre le double de la dose thérapeutique recommandée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Interactions médicament-médicament

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées à l'aide du fluconazole comme modèle d'inhibiteur du CYP 2C9 et du kétoconazole comme puissant inhibiteur de la P-gp et du CYP 3A.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Fluconazole (inhibiteur du CYP 2C9)	EC	L'administration concomitante de 400 mg de fluconazole une fois par jour pendant 14 jours n'a eu aucun effet pertinent sur l'exposition générale à l'olodatérol.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Kétoconazole (inhibiteur de la Pgp et du CYP)	EC	L'administration concomitante de 400 mg de kétoconazole une fois par jour pendant 14 jours a augmenté la C_{max} de l'olodatérol de 66 % et son ASC_{0-1} de 68 %.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il convient de faire preuve de prudence en présence d'un traitement concomitant.
Inhibiteurs de la Pgp	T	L'administration concomitante peut entraîner une augmentation de la C_{max} et de l' ASC_{0-1} .	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il convient de faire preuve de prudence en présence d'un traitement concomitant.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Aucune étude sur les interactions alimentaires n'a été menée car tout effet alimentaire possible sur l'exposition générale à l'olodatérol est considéré comme dénué de pertinence sur le plan de l'efficacité, de la tolérabilité et de l'innocuité.

Interactions médicament-mode de vie

Les effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, les patients doivent être avisés que des étourdissements ont été signalés au cours des essais cliniques. Par conséquent, la prudence est recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines. Si les patients ressentent des étourdissements, ils devraient éviter les tâches potentiellement dangereuses, telles que conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés présentant une atteinte hépatique légère ou modérée ou une atteinte rénale. Il n'existe aucune donnée sur les sujets présentant une atteinte hépatique grave (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

STRIVERDI RESPIMAT ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée pour l'adulte est de 5 microgrammes d'olodatérol administrés en deux bouffées au moyen de l'inhalateur RESPIMAT une fois par jour, au même moment de la journée.

La dose administrée est de 2,5 microgrammes d'olodatérol par bouffée (2 bouffées constituent une dose médicinale).

Dose oubliée

Les patients doivent être avisés que s'ils oublient de prendre une dose, ils doivent la prendre aussitôt qu'ils s'en aperçoivent. Il ne faut pas prendre plus d'une dose (deux inhalations/dose) de STRIVERDI RESPIMAT par jour.

SURDOSAGE

Symptômes

Une surdose d'olodatérol risque d'amplifier les effets typiques des bêta₂-agonistes, c.-à-d., ischémie myocardique, hypertension ou hypotension, tachycardie, allongement de l'intervalle QT, arythmie, palpitations, étourdissements, nervosité, insomnie, anxiété, céphalée, tremblements, sécheresse buccale, spasmes musculaires, nausée, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique.

Traitement du surdosage

Le traitement par STRIVERDI RESPIMAT doit être arrêté. Un traitement de soutien et symptomatique est indiqué. Les cas graves nécessitent une hospitalisation. La surveillance électrocardiographique est recommandée en cas de surdosage. Le recours à un bêtabloquant cardioselectif peut être envisagé, mais seulement avec une extrême prudence, étant donné que ces agents peuvent provoquer un bronchospasme.

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, consulter le centre antipoison de la région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'olodatérol est doté d'une affinité et d'une sélectivité élevées pour les récepteurs bêta₂-adrénergiques humains.

Des études *in vitro* ont montré que l'activité agoniste de l'olodatérol aux récepteurs bêta₂-adrénergiques est plus de 241 fois plus élevée qu'aux récepteurs bêta₁-adrénergiques et 2 299 fois plus élevée qu'aux récepteurs bêta₃-adrénergiques.

Le composé exerce ses effets pharmacologiques par fixation et activation des récepteurs bêta₂-adrénergiques après l'administration topique par inhalation.

L'activation de ces récepteurs dans les voies respiratoires se traduit par une stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, une enzyme qui intervient dans la synthèse de l'AMP cyclique (adénosine monophosphate 3',5' cyclique; AMPc). Des taux élevés d'AMPc provoquent une bronchodilatation par relaxation des cellules musculaires lisses des voies respiratoires.

L'olodatérol a le profil préclinique d'un bêta₂-agoniste sélectif à longue durée d'action (BALA) doté d'un début d'action rapide et d'une durée d'action d'au moins 24 heures.

Les récepteurs bêta-adrénergiques se divisent en trois sous-types, les récepteurs bêta₁-adrénergiques principalement exprimés dans le muscle lisse cardiaque, les récepteurs bêta₂-adrénergiques principalement exprimés dans le muscle lisse respiratoire et les récepteurs bêta₃-adrénergiques principalement exprimés dans le tissu adipeux. Les bêta₂-agonistes provoquent une bronchodilatation. Bien que le récepteur bêta₂-adrénergique soit le principal récepteur adrénergique dans le muscle lisse des voies respiratoires, il est également présent à la surface de divers autres types de cellules, dont les cellules épithéliales et endothéliales pulmonaires et les cellules du cœur. La fonction précise des récepteurs bêta₂-adrénergiques dans le cœur est inconnue, mais leur présence soulève la possibilité que même les bêta₂-agonistes hautement sélectifs pourraient avoir des effets cardiaques.

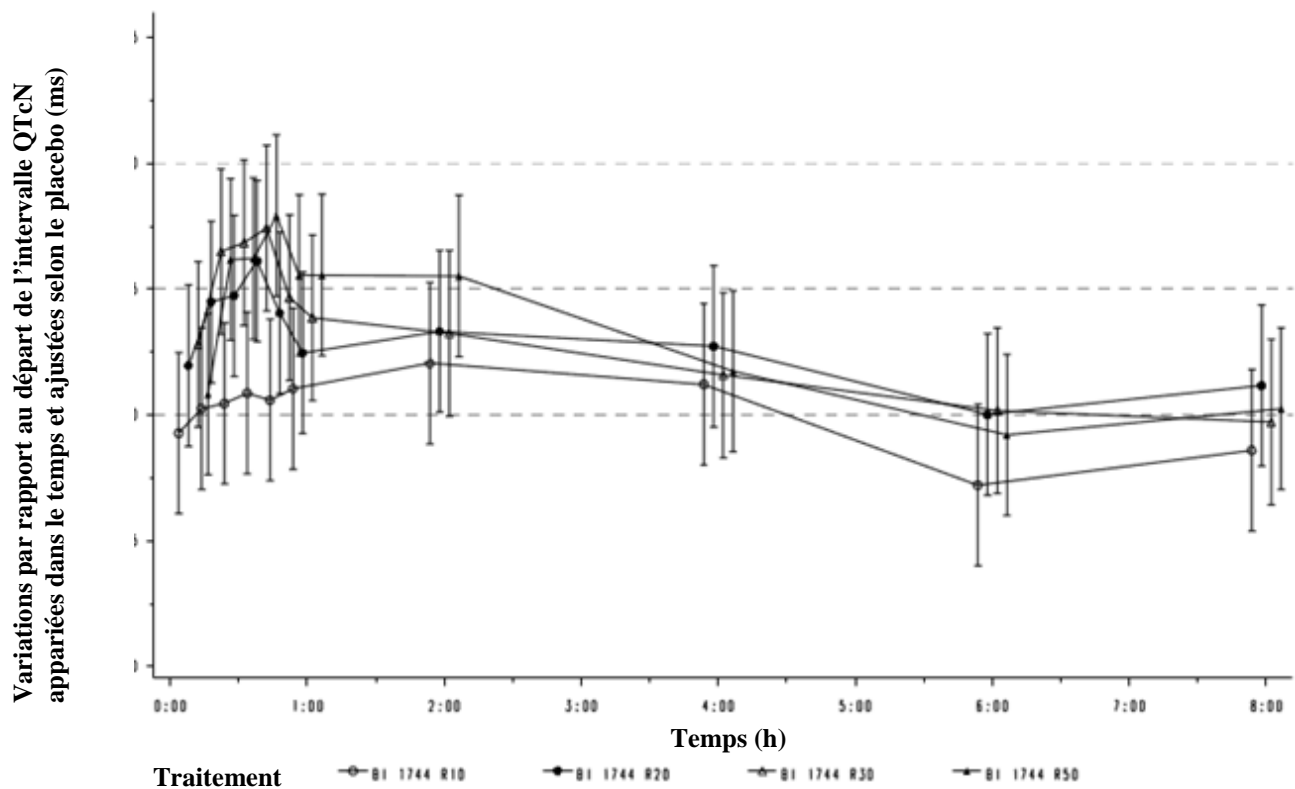
Pharmacodynamique

Effets sur l'électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'olodatérol sur les paramètres de l'ECG a été évalué chez 24 volontaires sains dans une étude croisée à 6 permutations, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et par agent actif (moxifloxacine). L'olodatérol a été étudié à des doses suprathérapeutiques uniques de 10, 20, 30 et 50 microgrammes.

À la dose de 10 microgrammes, aucun effet statistiquement significatif sur l'intervalle QTc, la durée de l'onde QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque n'a été observé.

Aux doses de 20 à 50 microgrammes, des allongements de l'intervalle *QTcN ont été observés, atteignant un maximum 40 minutes après l'administration. Après ces 40 minutes, les variations moyennes par rapport au départ de l'intervalle QTcN (ms) appariées dans le temps et ajustées selon le placebo étaient de 0,9 (IC à 90 % : -2,3 à 4,1) à la dose de 10 microgrammes, de 6,1 (IC à 90 % : 2,9 à 9,3) à la dose de 20 microgrammes, de 7,4 (IC à 90 % : 4,1 à 10,7) à la dose de 30 microgrammes et de 7,9 (IC à 90 % : 4,7 à 11,1) à la dose de 50 microgrammes.

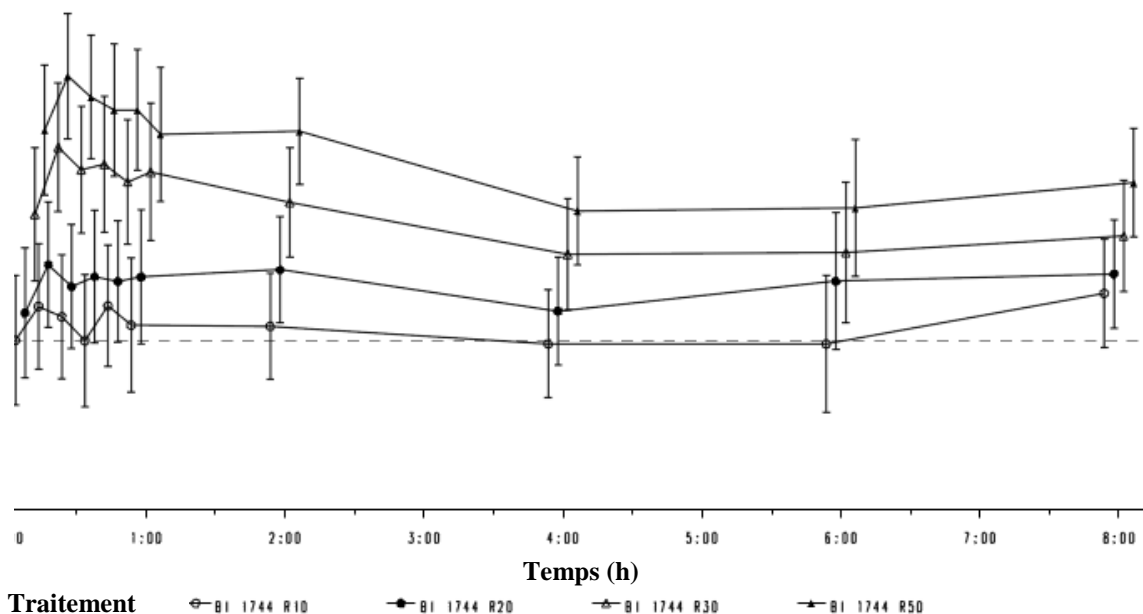


*QTcN = $QT/RR^{0.21}$ (intervalle QT corrigé selon la fréquence cardiaque de la population)

Aux doses de 20 à 50 microgrammes, des augmentations de la fréquence cardiaque reliées à la dose ont été observées, atteignant un maximum 20 minutes après l'administration. Après ces 20 minutes, les variations moyennes par rapport au départ de la fréquence cardiaque (bpm) appariées dans le temps et ajustées selon le placebo étaient de 1,1 (IC à 90 % : -0,9 à 3,1) à la dose de 10 microgrammes, de 2,4 (IC à 90 % : 0,4 à 4,4) à la dose de 20 microgrammes, de 6,1 (IC à 90 % : 4,1 à 8,2) à la dose de 30 microgrammes et de 8,4 (IC à 90 % : 6,4 à 10,4) à la dose de 50 microgrammes.

Variations par rapport au départ de la fréquence cardiaque
appariées dans le temps et ajustées selon le placebo (bpm)

13



Dans cette étude, les valeurs de C_{max} pour les doses uniques de 10 μg , 20 μg , 30 μg et 50 μg étaient de 3,3 pg/mL, 5,3 pg/mL, 9,6 pg/mL et 16,2 pg/mL, respectivement. À la dose thérapeutique de 5 μg à l'état d'équilibre chez des patients atteints de MPOC, on s'attend à ce que la C_{max} soit de 4 pg/mL en moyenne.

L'effet de STRIVERDI RESPIMAT à 5 et à 10 microgrammes sur la fréquence et le rythme cardiaques a été évalué par ECG en continu de 24 heures (surveillance Holter) dans un sous-groupe de 772 patients dans le cadre des essais de phase III contrôlés par placebo de 48 semaines. Aucune tendance dans l'ampleur des variations moyennes de la fréquence cardiaque ou des extrasystoles en fonction de la dose ou du temps n'a été observée. Les variations des extrasystoles entre le début et la fin du traitement n'ont révélé aucune différence significative entre l'olodatérol à 5 microgrammes, l'olodatérol à 10 microgrammes et le placebo.

Tachyphylaxie

Dans les essais de 48 semaines, les effets bronchodilatateurs de STRIVERDI RESPIMAT se sont maintenus pendant toute la période de traitement.

Pharmacocinétique

Tableau 3. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'olodatérol

C_{\max}^1 (pg/mL)	$t_{1/2}^2$ (h)	ASC_{0-1}^1 (pg·h/mL)	Clairance ³ (mL/min)	Volume de distribution ³ (L)
4,02 (46,7)	45,1 (36,0)	3,38 (39,2)	872 (33,5)	1110 (29,5)

¹ Moyennes géométriques (gCV %) obtenues chez des patients atteints de MPOC traités une fois par jour pendant 4 semaines par 5 µg d'olodatérol

² Moyenne géométrique de la demi-vie terminale (gCV %) déterminée chez des volontaires sains après deux semaines d'inhalation de 30 µg d'olodatérol

³ Moyennes géométriques (gCV %) déterminées après l'administration d'olodatérol par voie intraveineuse à des volontaires sains

L'information sur les paramètres pharmacocinétiques de l'olodatérol a été obtenue auprès de sujets sains et de patients atteints de MPOC après l'inhalation orale de doses égales ou supérieures à la dose thérapeutique.

L'olodatérol a affiché une pharmacocinétique linéaire et une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition générale après des doses inhalées uniques de 5 à 70 µg et de multiples doses de 5 à 20 µg inhalées une fois par jour.

Avec l'inhalation répétée du médicament une fois par jour, les concentrations plasmatiques d'olodatérol avaient atteint l'état d'équilibre après 8 jours, et le degré d'exposition avait augmenté de 1,8 fois par rapport à une dose unique.

Absorption : L'olodatérol est rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant généralement atteinte de 10 à 20 minutes après l'inhalation du médicament. Chez des volontaires sains, la biodisponibilité absolue de l'olodatérol après l'inhalation a été estimée à environ 30 %, tandis que la biodisponibilité absolue était inférieure à 1 % lorsque le médicament était administré sous forme de solution orale. Des comparaisons entre les études ont toutefois suggéré que l'exposition générale était un peu plus élevée chez les patients atteints de MPOC que chez les sujets sains (C_{\max} à l'état d'équilibre supérieure de ~34 %, ASC_{0-1} à l'état d'équilibre supérieure de ~23 %).

Distribution : L'olodatérol affiche une cinétique d'élimination à multiples compartiments après l'inhalation ainsi qu'après l'administration par voie intraveineuse. Son volume de distribution est élevé (1110 L), ce qui semble indiquer une distribution importante dans les tissus. La liaison *in vitro* de l'olodatérol marqué au ¹⁴C avec les protéines plasmatiques humaines est indépendante de la concentration et est d'environ 60 %.

Métabolisme : L'olodatérol est substantiellement métabolisé par glucoconjugaison et par O-déméthylation du groupe méthoxy suivie de conjugaison. Des six métabolites identifiés, seul le produit de déméthylation non conjugué (SOM 1522) se lie aux récepteurs bêta₂; toutefois, ce métabolite n'est pas détectable dans le plasma après l'inhalation chronique de la dose

thérapeutique recommandée ou de doses jusqu'à 4 fois supérieures.

Les isoenzymes du cytochrome P450 CYP2C9 et CYP2C8, et dans une très faible mesure le CYP3A4, interviennent dans l'O-déméthylation de l'olodatérol, tandis que des isoformes de l'uridine diphosphate glycosyl transférase, UGT2B7, UGT1A1, 1A1 et 1A9, interviendraient dans la formation des glucoconjugués d'olodatérol.

Excrétion : La clairance totale de l'olodatérol est de 872 mL/min chez des volontaires sains, et la clairance rénale est de 173 mL/min.

La demi-vie terminale est de 22 heures suivant l'administration par voie intraveineuse. Par contraste, la demi-vie terminale suivant l'inhalation est d'environ 45 heures, ce qui indique que cette dernière est déterminée par l'absorption plutôt que par l'élimination.

Après l'administration par voie intraveineuse d'olodatérol marqué au ^{14}C , 42,5 % de la dose radioactive a été récupérée dans l'urine et 53 %, dans les fèces. La quantité d'olodatérol inchangé récupérée dans l'urine après l'administration par voie intraveineuse était de 19 %. Après l'administration par voie orale, seulement 9 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine, tandis que la majeure partie a été récupérée dans les fèces (84 %). Plus de 90 % de la dose a été excrétée dans les 6 jours suivant l'administration par voie intraveineuse et dans les 5 jours suivant l'administration par voie orale. Après l'inhalation, l'olodatérol inchangé excrété dans l'urine à l'intérieur de l'intervalle posologique chez des volontaires sains à l'état d'équilibre représentait 5 à 7 % de la dose.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de STRIVERDI RESPIMAT n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées : Les patients âgés peuvent utiliser STRIVERDI RESPIMAT à la dose recommandée.

Sexe : Les analyses de sous-groupes basées sur le sexe n'ont révélé aucune interaction nécessitant une attention spéciale.

Race : La comparaison des données pharmacocinétiques tant d'une même étude que d'une étude à l'autre a révélé une tendance à une exposition générale plus élevée chez les Japonais (environ 1,7 fois) et les autres Asiatiques (1,2 fois) que chez les sujets de race blanche.

Insuffisance hépatique : Chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée, l'exposition générale à l'olodatérol n'a pas été altérée. Les effets d'une atteinte hépatique grave sur l'exposition générale à l'olodatérol n'ont pas été étudiés.

Insuffisance rénale : Chez les sujets présentant une atteinte rénale grave ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ mL/min}$), l'exposition générale à l'olodatérol a augmenté en moyenne de 1,4 fois et jusqu'à un maximum de

2 fois par rapport aux volontaires sains. De même, la clairance rénale et l'excrétion urinaire étaient moins élevées chez les patients présentant une atteinte rénale que chez les volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

Polymorphisme génétique : Bien que la glucuronidation de l'olodatérol soit une voie métabolique majeure, plusieurs polymorphismes génétiques que l'on sait associés à une altération de l'activité des isoenzymes de l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT 1A1, 1A7, 1A9 et 2B7) n'ont pas d'impact évident sur l'exposition générale à l'olodatérol et au glucuronide d'olodatérol.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Avant la première utilisation, la cartouche STRIVERDI RESPIMAT est insérée dans l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT et l'unité est amorcée.

Lors de la première utilisation, le patient doit actionner l'inhalateur vers le sol jusqu'à ce qu'un nuage d'aérosol soit visible et répéter le processus trois autres fois. L'unité est alors considérée comme amorcée et prête à utiliser. Si elle est utilisée chaque jour, aucun autre amorçage n'est nécessaire. Si l'inhalateur n'est pas utilisé pendant plus de 7 jours, il faut l'actionner une fois pour le préparer avant de l'utiliser. Si l'inhalateur n'est pas utilisé pendant plus de 21 jours, il faut l'actionner jusqu'à ce qu'un nuage d'aérosol soit visible et répéter le processus trois autres fois pour le préparer en vue de l'utilisation (voir [PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS – UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT](#)).

Lorsque le nombre d'actionnements indiqué (60) aura été effectué avec l'inhalateur, le mécanisme de verrouillage sera enclenché et aucun autre actionnement ne sera possible.

Une fois la cartouche insérée dans l'inhalateur, l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT doit être jeté au plus tard 3 mois après la première utilisation ou lorsque le mécanisme de verrouillage a été enclenché (60 actionnements), le premier des deux prévalant.

Garder hors de la portée des enfants. Ne pas vaporiser dans les yeux.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

STRIVERDI RESPIMAT est présenté dans une boîte contenant une cartouche STRIVERDI RESPIMAT et un inhalateur STRIVERDI RESPIMAT.

La cartouche STRIVERDI RESPIMAT est un cylindre d'aluminium muni d'un capuchon inviolable. Le produit médicamenteux, STRIVERDI RESPIMAT, est composé d'une solution aqueuse d'olodatérol dans un contenant de plastique serti dans un cylindre d'aluminium (cartouche STRIVERDI RESPIMAT) à utiliser avec l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT.

L'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT est un dispositif d'inhalation orale multidose portatif de poche sans propulseur. L'inhalateur est un dispositif de plastique de forme cylindrique dont le corps est gris et la base, transparente. Cette dernière s'enlève pour insérer la cartouche. L'inhalateur contient un indicateur de dose et un mécanisme de verrouillage qui s'enclenche après que le nombre déclaré de doses administrées a été atteint. Le couvercle jaune et les renseignements qui figurent sur l'étiquette du corps du cylindre gris indiquent qu'il doit être utilisé avec la cartouche STRIVERDI RESPIMAT.

Utilisée avec l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT, la cartouche STRIVERDI RESPIMAT est conçue pour 60 actionnements une fois qu'elle est prête à utiliser, soit l'équivalent d'un traitement de 30 jours lorsqu'elle est utilisée selon les directives (une dose correspond à deux actionnements).

Chaque dose (1 dose correspond à 2 actionnements) de l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT libère 5 µg d'olodatérol par l'embout buccal. Comme c'est le cas pour tous les médicaments en inhalation, la quantité réelle de médicament acheminée dans les poumons peut dépendre de facteurs propres au patient, tels que la coordination entre l'actionnement de l'inhalateur et l'inspiration dans le système d'administration. La durée de l'inspiration devrait être au moins aussi longue que la durée de la vaporisation (1,5 seconde).

Les excipients comprennent de l'eau purifiée, du chlorure de benzalkonium, de l'édétate disodique et de l'acide citrique. La cartouche STRIVERDI RESPIMAT ne doit être utilisée qu'avec l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate d'olodatérol

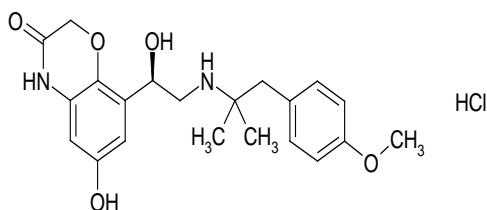
Nom chimique :

Monochlorhydrate de 6-hydroxy-8-[(1R)-1-hydroxy-2-[[2-(4-méthoxyphényl)-1,1-diméthyléthyl]amino]éthyl]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Le poids moléculaire est de 422,9 g/mole (sel), de 386,5 g/mole (base), et la formule moléculaire est $C_{21}H_{26}N_2O_5 \times HCl$ en tant que chlorhydrate. Le facteur de conversion du sel à la base libre est de 1,094.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

- Aspect physique : poudre de couleur blanc à blanc cassé
- Température de fusion : 210 – 220 °C (ACD)
- Solubilité dépendante du pH : modérément à légèrement soluble (>20 - 1,1 mg/mL) à toutes les valeurs de pH. La solubilité dans l'eau est supérieure à 20 mg/mL à un pH intrinsèque de 6,2.
- Solubilité dans les solvants organiques :
 - méthanol librement soluble (250 mg/mL)
 - éthanol soluble (40 mg/mL)
 - isopropanol légèrement soluble (2 mg/mL)
 - acétone modérément soluble (20 mg/mL)
- Polymorphisme : On n'a pas observé de polymorphes.

ESSAIS CLINIQUES

Caractéristiques démographiques et plan de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de STRIVERDI RESPIMAT ont été évaluées dans deux paires d'essais de confirmation en parallèle de 48 semaines (c.-à-d. les essais 1222.11 et 1222.12, et les essais 1222.13 et 1222.14). Tous les essais étaient à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, et comportaient des critères d'admission et d'exclusion ainsi que des médicaments concomitants semblables.

Dans les essais 1222.11 et 1222.12, les paramètres d'efficacité principaux étaient les variations après 12 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales préthérapeutiques de l'ASC₀₋₃ du VEMS et du VEMS minimum (avant la dose). Dans les essais 1222.13 et 1222.14, les paramètres d'efficacité principaux étaient les variations après 24 semaines de traitement par rapport aux valeurs initiales préthérapeutiques de l'ASC₀₋₃ du VEMS, du VEMS minimum (avant la dose) et de la cote focale à l'IDT (indice de dyspnée de transition de Mahler); le score total au QRSg (Questionnaire respiratoire St-George) après 24 semaines a également été inclus à titre de paramètre d'évaluation secondaire clé.

Les patients recrutés dans ces essais pivots avaient 40 ans ou plus, avaient reçu un diagnostic clinique de MPOC, avaient des antécédents tabagiques d'au moins 10 paquets-années et souffraient d'une insuffisance pulmonaire modérée à très grave (VEMS post-bronchodilatateur inférieur à 80 % de la valeur normale prévue [stade II-IV de GOLD]; ratio VEMS/CVF post-bronchodilatateur inférieur à 70 %).

Au total, 3104 patients atteints de MPOC ont été inclus dans ces essais (876 ont reçu la dose de 5 µg dose, 883 ont reçu la dose de 10 µg dose) (voir le Tableau 4).

Tableau 4 : Résumé du plan de l'essai et des caractéristiques démographiques des sujets des essais cliniques pivots

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie (inhalation par voie orale)	Sujets de l'étude (N) Âge moyen (intervalle) Sexe (%)	Paramètres d'efficacité principaux
1222.11	Étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles, avec traitement de 48 semaines	Olodatérol à 5 µg 1 f.p.j. Olodatérol à 10 µg 1 f.p.j. Placebo	N=624 64,9 (40 - 87) ans M : 73,2 % F : 26,8 %	ASC ₀₋₃ du VEMS et VEMS minimum après 12 semaines
1222.12	Étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles, avec traitement de 48 semaines	Olodatérol à 5 µg 1 f.p.j. Olodatérol à 10 µg 1 f.p.j. Placebo	N=642 64,6 (40 - 84) ans M : 71,0 % F : 29,0 %	ASC ₀₋₃ du VEMS et VEMS minimum après 12 semaines
1222.13	Étude contrôlée par placebo et par agent actif, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et à groupes parallèles, avec traitement de 48 semaines	Olodatérol à 5 µg 1 f.p.j. Olodatérol à 10 µg 1 f.p.j. Formotérol à 12 µg 2 f.p.j. Placebo	N=904 63,8 (40 - 89) ans M : 78,1 % F : 21,9 %	ASC ₀₋₃ du VEMS, VEMS minimum et cote focale à l'IDT de Mahler après 24 semaines

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie (inhalation par voie orale)	Sujets de l'étude (N) Âge moyen (intervalle) Sexe (%)	Paramètres d'efficacité principaux
1222.14	Étude contrôlée par placebo et par agent actif, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et à groupes parallèles, avec traitement de 48 semaines	Olodatérol à 5 µg 1 f.p.j. Olodatérol à 10 µg 1 f.p.j. Formotérol à 12 µg 2 f.p.j. Placebo	N = 934 64,1 (40 - 88) ans M : 81,2 % F : 18,8 %	ASC ₀₋₃ du VEMS, VEMS minimum et cote focale à l'IDT de Mahler après 24 semaines

La majorité des 3104 patients recrutés dans les essais de 48 semaines étaient des sujets de sexe masculin (77 %), de race blanche (66 %) ou asiatique (32 %), dont l'âge moyen était de 64 ans. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 1,38 L (stade II de GOLD [50 %], stade III de GOLD [40 %], stade IV de GOLD [10 %]). La réponse moyenne aux β_2 -agonistes a été de 15 % de la valeur initiale (0,160 L). À l'exception d'autres β_2 -agonistes à longue durée d'action, tous les médicaments pulmonaires étaient permis en traitement concomitant (p. ex., le tiotropium [24 %], l'ipratropium [25 %], les stéroïdes en inhalation [45 %], les xanthines [16 %]); les patients recrutés ont été stratifiés selon l'utilisation de tiotropium.

Résultats des études

Fonction pulmonaire

Dans chacun des quatre essais pivots, STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg, administré une fois par jour le matin, a procuré une amélioration significative de la fonction pulmonaire évaluée par l'ASC₀₋₃ du VEMS et le VEMS minimum la semaine 12 (essais 1222.11 et 1222.12) et la semaine 24 (essais 1222.13 et 1222.14) (Tableau 5). Aucun bienfait additionnel n'a été constaté avec l'olodatérol à 10 µg une fois par jour comparativement à l'olodatérol à 5 µg une fois par jour. Les améliorations de la fonction pulmonaire étaient évidentes tant chez les patients qui prenaient du tiotropium que chez ceux qui n'en recevaient pas. Les effets bronchodilatateurs de STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg se sont maintenus tout au long de la période de 48 semaines. Des améliorations de la fonction pulmonaire ont été observées 5 minutes après la première dose.

Tableau 5 : Efficacité de STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg 1 f.p.j. dans quatre essais pivots selon les paramètres d'efficacité principaux relatifs à la fonction pulmonaire

	Réponse de l'ASC ₀₋₃ du VEMS (L)	Valeur de <i>p</i>	Réponse du VEMS minimum (L)	Valeur de <i>p</i>
	Différences entre les traitements par rapport au placebo (moyenne, IC à 95 %) après 12 semaines de traitement			
1222.11	0,172 (0,135 à 0,209)	<0,0001	0,091 (0,054 à 0,128)	<0,0001
1222.12	0,151 (0,116 à 0,185)	<0,0001	0,047 (0,011 à 0,084)	<0,0116
1222.11/12	0,161 (0,136 à 0,187)	<0,0001	0,069 (0,043 à 0,095)	<0,0001
	Différences entre les traitements par rapport au placebo (moyenne, IC à 95 %) après 24 semaines de traitement			
1222.13	0,151 (0,110 à 0,193)	<0,0001	0,078 (0,037 à 0,118)	0,0002
1222.14	0,129 (0,091 à 0,167)	<0,0001	0,053 (0,015 à 0,090)	0,0055
1222.13/14	0,140 (0,112 à 0,168)	<0,0001	0,065 (0,037 à 0,092)	<0,0001

Résultats relatifs aux symptômes

Après 24 semaines de traitement (essais 1222.13 et 1222.14; données groupées), il n'y avait pas de différence significative entre STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg 1 f.p.j., le formotérol à 12 µg 2 f.p.j. et le placebo quant à la cote focale à l'IDT de Mahler (la différence moyenne par rapport au placebo était de 0,318 unité, $p=0,1704$).

Après 24 semaines de traitement (essais 1222.13 et 1222.14; données groupées), la différence moyenne entre STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg et le placebo quant au score total au QRSg était de -2,85 unités (IC à 95 % : -0,94 à -4,75). Des améliorations ont été observées dans les trois catégories du QRSg (symptômes, activités, impact). Plus de patients traités par STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg que de patients sous placebo ont présenté une amélioration du score total au QRSg supérieure à la différence d'importance clinique minimale (4 unités) (50,2 % vs 36,4 %).

Les patients traités par STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg ont utilisé moins de salbutamol en traitement de secours le jour et la nuit que les patients ayant reçu le placebo.

Tolérance à l'effort et distension dynamique

L'effet de STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg sur la tolérance à l'effort limitée par les symptômes chez les patients atteints de MPOC a été évalué dans deux essais croisés à répartition aléatoire, à double insu, contrôlés par placebo, menés en parallèle et d'une durée de 6 semaines (essais 1222.37 et 1222.38). Dans ces essais, STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg a amélioré la durée de l'endurance à l'effort de 14,0 % ($p=0,0002$) et de 11,8 % ($p=0,0018$) respectivement, comparativement au placebo. STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg a également réduit la distension pulmonaire (réduction de la capacité fonctionnelle résiduelle, CRF), entraînant une augmentation de la capacité d'inspiration au repos et à l'effort comparativement au placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Profil de la fonction pulmonaire sur 24 heures

Les caractéristiques bronchodilatatrices de STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg sur un intervalle posologique de 24 heures ont été évaluées dans deux paires d'essais croisés de 6 semaines contrôlés par placebo et par agent actif, menés auprès de 199 patients (essais 1222.24 et 1222.25) et de 230 patients (essais 1222.39 et 1222.40) atteints de MPOC modérée à très grave. La réponse moyenne aux bêta₂-agonistes variait entre 14 % et 21 % de la valeur initiale (0,18 à 0,22 L). Tous les médicaments pulmonaires étaient permis à titre de traitement concomitant, à l'exception des autres bêta₂-agonistes à longue durée d'action (tous les essais) et des anticholinergiques (essais 1222.39 et 1222.40). Dans les 4 essais, les paramètres d'évaluation principaux étaient la variation de l'ASC_{0-12 h} du VEMS et de l'ASC_{12-24 h} du VEMS par rapport aux valeurs initiales préthérapeutiques après 6 semaines; même si ce n'était pas un paramètre d'évaluation principal, le VEMS minimum a également été mesuré après 6 semaines. STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg a produit une réponse du VEMS significativement plus importante que le placebo ($p<0,0001$) dans l'intervalle posologique complet de 24 heures (Figures 1 et 2).

Figure 1 Évolution du VEMS sous STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg et sous placebo pendant un intervalle posologique continu de 24 heures (essais 1222.24 et 1222.25; données groupées; anticholinergiques autorisés en traitement concomitant)

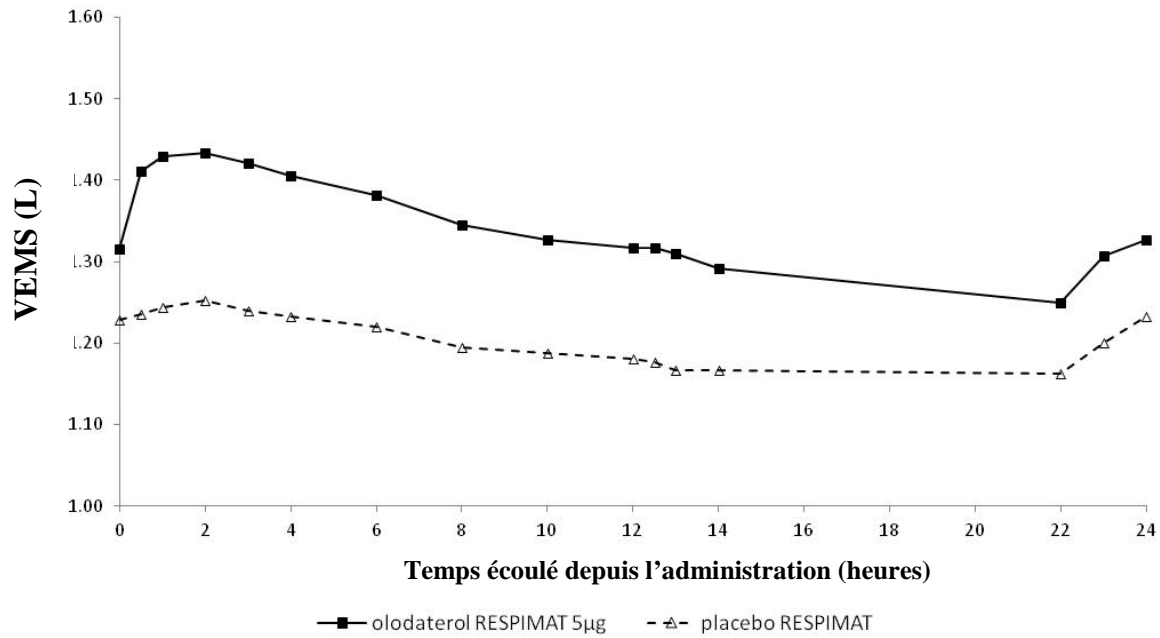
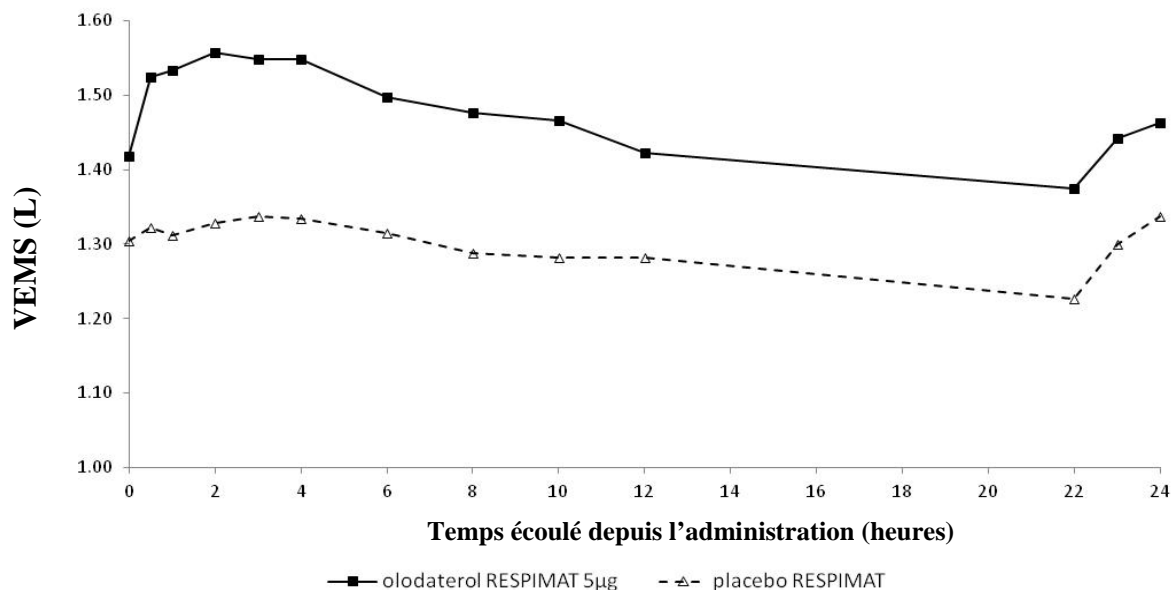


Figure 2 Évolution du VEMS sous STRIVERDI RESPIMAT à 5 µg et sous placebo pendant un intervalle posologique continu de 24 heures (essais 1222.39 et 1222.40; données groupées; anticholinergiques non autorisés en traitement concomitant)



Métabolisme

Une étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion de l'olodatérol administré par voie intraveineuse et par inhalation a été effectuée chez l'humain, étant donné qu'il n'est pas approprié d'administrer par inhalation un médicament marqué au ^{14}C à des sujets humains. L'administration par voie intraveineuse a reproduit le devenir de l'olodatérol inhalé après son absorption par les poumons, tandis que l'administration par voie orale reflétait le devenir de la portion avalée.

L'olodatérol est fortement métabolisé, environ la moitié des produits médicamenteux excrétés après l'administration par voie intraveineuse étant constituée de métabolites. Les voies métaboliques comprennent la glucuronidation directe de l'olodatérol et l'O-déméthylation du groupe méthoxy suivie d'une glucuronidation ou d'une sulfatation. Parmi les six métabolites identifiés, seul le SOM 1522, un produit non conjugué de la déméthylation, affiche une activité pharmacologique aux récepteurs bêta₂-adrénergiques, avec une affinité de liaison et une puissance agonistique semblables à celles de l'olodatérol. Toutefois, le SOM 1522 est un métabolite mineur, qui n'était pas détectable dans le plasma après l'inhalation chronique de la dose thérapeutique prévue ou de doses jusqu'à 4 fois supérieures. Tous les autres métabolites, c.-à-d. des conjugués de l'olodatérol ou du SOM 1522, possèdent une activité pharmacologique négligeable.

Après l'administration par voie intraveineuse, l'olodatérol inchangé était le composé dominant dans le plasma humain, suivi du glucuronide CD 992 de l'olodatérol et du glucuronide CD 10915 du SOM 1522 (rapport métabolite/composé d'origine : 0,5 pour les deux métabolites). Après l'administration par voie orale, c'est le CD 992 qui a été principalement trouvé dans le plasma (rapport métabolite/composé d'origine : 5,0), suivi du CD 10915 (rapport métabolite/composé d'origine : 1,5) et de l'olodatérol inchangé. Les autres métabolites (SOM 1522, glucuronide CD 11249 du SOM 1522, sulfate CD 12656 du SOM 1522 et – seulement après administration par voie orale – glucuronide M565(2) de l'olodatérol) étaient présents en faibles quantités.

Proportionnalité de la dose, accumulation et variabilité

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'olodatérol ont été atteintes après 8 jours d'inhalation une fois par jour. Les ratios d'accumulation étaient de l'ordre de 1,1 à 1,6 pour la C_{max} et de 1,3 à 1,8 pour les valeurs d'ASC (ASC_{0-1} ou ASC_{0-3}).

La variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques d'olodatérol après l'inhalation était modérée. Après l'inhalation de la dose thérapeutique prévue de 5 µg par les patients atteints de MPOC, les coefficients de variation géométriques de la C_{max} et des valeurs d' ASC_{0-1} après une dose unique et à l'état d'équilibre se situaient entre 26 % et 57 %.

Pharmacocinétique chez les patients atteints de MPOC

Effets de l'olodatérol sur d'autres médicaments

Les études *in vitro* ont indiqué que l'olodatérol et son métabolite principal, CD 992, sont peu susceptibles d'inhiber ou d'induire des enzymes du CYP au degré d'exposition prévu dans la pratique clinique. De même, l'inhibition de la Pgp et d'autres transporteurs (isoformes OATP, OAT et OCT, BCRP) est peu probable selon les résultats des études *in vitro*. Ainsi, l'olodatérol est peu susceptible d'exercer des effets sur les taux d'exposition générale à d'autres médicaments; par conséquent, ces effets n'ont pas été étudiés dans les essais cliniques.

Pharmacodynamique systémique

Un certain nombre de paramètres pharmacodynamiques systémiques connus pour être influencés par les β_2 -agonistes ont été examinés dans le premier essai clinique comportant des doses d'olodatérol en inhalation pouvant atteindre 70 µg.

Ceux-ci comprenaient des paramètres cardiovasculaires tels que la tension artérielle, la fréquence cardiaque et les intervalles QT/QTc ainsi que des constantes biologiques telles que l'AMPc, le potassium, le glucose, l'insuline, le peptide C, les acides gras libres et le lactate. Parmi ces derniers paramètres, les taux d'AMPc et de potassium se sont révélés être les marqueurs les plus sensibles de l'activité pharmacodynamique systémique; par conséquent, leur relation dose-réponse a été évaluée de manière plus approfondie dans des études subséquentes en plus des paramètres cardiovasculaires.

Effets sur l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC)

Dans des études menées auprès de volontaires sains, des augmentations des concentrations d'AMPC reliées à la dose et de l'exposition ont été observées après l'inhalation à partir de la dose de 10 µg d'olodatérol. Étant donné qu'il n'y a pas de conséquences cliniques connues de l'augmentation des concentrations plasmatiques d'AMPC, la mesure de l'AMPC n'a pas été poursuivie dans les essais de phase II et de phase III.

Effets sur le potassium

Dans les études menées auprès de volontaires sains, on a observé des diminutions temporaires des concentrations sanguines de potassium liées au traitement à partir de doses d'olodatérol de 10 à 20 µg en inhalation. Les effets sont devenus plus prononcés avec l'augmentation des doses d'olodatérol et de l'exposition générale. À la dose inhalée maximale évaluée de 70 µg, la diminution maximale des concentrations de potassium par rapport au départ était de -0,63 mmol/L. Dans les études de phase II et de phase III menées auprès de patients atteints de MPOC, des diminutions du taux de potassium liées au traitement ont été notées seulement à des doses de 20 µg et plus, alors qu'aucun effet de l'olodatérol sur les taux de potassium n'a été observé à la dose thérapeutique prévue (5 µg) ou au double de cette dose (10 µg).

Des baisses de tension artérielle diastolique et/ou des hausses de tension artérielle systolique liées au traitement ont été observées à des doses inhalées de 20 µg et plus dans une étude sur l'intervalle QT. Dans une étude à dose croissante unique chez des volontaires sains, les effets sont devenus apparents à partir de la dose de 15 µg; toutefois, même à la dose maximale évaluée de 70 µg, les variations moyennes par rapport au départ n'ont pas dépassé -13,7 mmHg pour la tension artérielle diastolique et 7,3 mmHg pour la tension artérielle systolique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë après l'administration d'une dose unique par inhalation, par voie orale et par voie intraveineuse à des souris et des rats était faible. L'administration d'une seule dose d'olodatérol par voie orale a été bien tolérée chez les souris et les rats jusqu'à 1000 mg/kg et 316 mg/kg, respectivement. Les études à dose unique sur l'innocuité pharmacologique ont montré les effets attendus des bêta₂-agonistes, notamment la diminution de la tension artérielle et l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction.

Toxicité de doses répétées

Dans les études sur l'inhalation de doses répétées chez la souris, le rat et le chien, les effets étaient principalement liés aux propriétés bêta₂-adrénergiques de l'olodatérol, y compris l'augmentation du poids corporel, de la masse musculaire et de l'ingestion de nourriture (rongeurs). La réduction du poids des épидидymes et des testicules et l'augmentation du poids des ovaires et de l'utérus ainsi que l'augmentation du poids du cœur ont été souvent observées chez les rongeurs. Dans les études sur la toxicité effectuées chez le chien, les effets de l'olodatérol

étaient principalement une augmentation de la fréquence cardiaque, des variations de la distribution du glycogène dans le foie et la nécrose des muscles papillaires, ainsi qu'une augmentation du poids corporel et une hausse des concentrations plasmatiques de créatine kinase et de créatinine liée aux propriétés bêta₂-adrénergiques de l'olodatérol. Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez le chien seulement après l'administration de l'olodatérol par voie orale. Une irritation des voies aériennes supérieures se manifestant par des changements de l'épithélium des fosses nasales et du larynx, et par une nécrose du cartilage aryénoïde du larynx a été observée chez la souris et le rat à toutes les doses, y compris avec l'excipient; par conséquent, cet effet pourrait être attribué à la préparation elle-même. Tous ces résultats ont été observés seulement à des expositions supérieures à l'exposition de 5 µg d'olodatérol chez l'humain. Bien qu'incertaine, la pertinence clinique de ces résultats est probablement faible.

Tableau 6 : Toxicologie subchronique et chronique (études pivots, durée maximale de traitement seulement)

Type d'étude	Espèces	Voie d'administration	Doses (µg/kg/jour)	Observations
13 sem.	Souris CD1	Inhalation	63, 211, 900, 3 258	Les observations à toutes les doses <u>comprenaient</u> la salivation excessive, une augmentation du poids corporel, de l'ingestion de nourriture et des taux de K ⁺ , une diminution des taux de triglycérides, une augmentation du poids des poumons, de la rate et du cœur. À <u>>211 µg/kg</u> , augmentation du poids des ovaires et de l'utérus, et métaplasie pavimenteuse du larynx. À <u>≥900 µg/kg</u> , légère augmentation de la masse musculaire. À <u>3 258 µg/kg</u> , épaissement de l'utérus et du myomètre, et augmentation du nombre de corps jaunes et de glandes kystiques dans l'endomètre. <u>Dans tous les groupes, y compris les groupes témoins</u> , hyperplasie cellulaire transitionnelle de l'épithélium laryngé. Dose sans effet nocif observé = 63 µg/kg/jour, sans prise en compte des effets pharmacodynamiques
26 sem.	Rat Wistar	Inhalation	49, 200, 3 400	<u>Les observations à toutes les doses comprenaient</u> une augmentation du poids corporel, de l'ingestion de nourriture et de la masse musculaire squelettique, ainsi que légère hausse des paramètres hépatiques, diminution du tissu adipeux

Type d'étude	Espèces	Voie d'administration	Doses ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$)	Observations
				blanc et dégénérescence du cartilage laryngé. À $200 \mu\text{g}/\text{kg}$, diminution du glycogène hépatique, métaplasie pavimenteuse du larynx et des cellules spumeuses des poumons. De plus, à $3\ 400 \mu\text{g}/\text{kg}$, irritation des voies respiratoires, métaplasie pavimenteuse des fosses nasales, bifurcation du larynx et de la trachée, hémorragies dans le corps jaune, distension des cornes de l'utérus, diminution du poids des testicules. Tous les résultats étaient réversibles après le rétablissement. Dose sans effet nocif observé = $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, sans prise en compte des effets pharmacodynamiques
52 sem.	Chien de race beagle	Inhalation	15, 60, 330	<u>Les observations à toutes les doses comprenaient</u> une augmentation de la force cardiaque et de la fréquence cardiaque, s'atténuant au fur et à mesure que l'étude progressait, une sécheresse de la muqueuse buccale, une augmentation du poids corporel, de la CK et des taux de créatinine plasmatiques, une diminution du poids de la prostate. À $60 \mu\text{g}/\text{kg}$, arythmies ventriculaires, augmentation du QTf, de la cTnI et foyers de fibrose dans les muscles papillaires gauches du myocarde, variation de la quantité de glycogène et de sa distribution dans le foie et atrophie glandulaire de la prostate. De plus, à $330 \mu\text{g}/\text{kg}$, augmentation de la tension artérielle et de l'atrophie glandulaire de la prostate. Dose sans effet nocif observé = $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, sans prise en compte des effets pharmacodynamiques

Toxicité pour la reproduction

Chez le rat, aucun effet tératogène n'a été observé après l'inhalation du médicament aux doses de $1\ 054 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ ($>2\ 600$ fois l'exposition chez l'humain [$\text{ASC}_{(0-24\ \text{h})}$] à la dose de $5 \mu\text{g}$). Chez

des lapines blanches de Nouvelle-Zélande gestantes, une dose inhalée de 2489 µg/kg/jour d'olodatérol (environ 7 130 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 µg selon l'ASC_(0-24 h)) a entraîné une toxicité foétale résultant en une stimulation caractéristique des récepteurs bêta-adrénergiques; ces effets toxiques comprenaient des ossifications irrégulières, des os courts ou courbés, une ouverture partielle de l'œil, une fente palatine et des anomalies cardiovasculaires. Aucun effet significatif n'a été observé à une dose inhalée de 974 µg/kg (environ 1 353 fois la dose de 5 µg selon l'ASC_(0-24 h)).

Aucun trouble de la fertilité mâle ou femelle ou du développement embryonnaire précoce n'a été observé chez le rat à des doses pouvant atteindre 3 068 µg/kg (environ 2 332 fois la dose de 5 µg selon l'ASC_(0-24 h)).

Aucun effet n'a été observé sur l'accouplement, la fertilité ou la présence d'implants vivants jusqu'au jour de gestation 14/15/16 chez les animaux F1 chez le rat à des doses inhalées pouvant atteindre 3 665 µg/kg/jour (environ 2 332 fois la dose de 5 µg selon l'ASC_(0-24 h)).

Tableau 7 : Étude de la toxicité sur la reproduction (études pivots)

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (µg/kg/jour)	Observations
Fertilité, performance de reproduction et développement embryonnaire précoce	Rat SD	Inhalation	58, 192, 3 068	<u>Les observations à toutes les doses comprenaient</u> une salivation excessive, une rougeur cutanée, une augmentation du poids corporel et de l'ingestion de nourriture, une diminution du poids des testicules et des épидидymes. À <u>3 068 µg/kg</u> : Comportement apathique. Dose sans effet nocif observé, résultats paternels / maternels : = 58 µg/kg/jour; dose sans effet nocif observé, fertilité / développement embryonnaire / accouplement : = 3 068 µg/kg/jour
Développement embryo-foetal	Rat SD	Inhalation	64, 222, 1 054	<u>Les observations maternelles à toutes les doses comprenaient</u> l'augmentation du poids corporel et de l'ingestion de nourriture. <u>Les observations embryo-foetales</u> comprenaient une augmentation du poids corporel à toutes les doses. Dose sans effet nocif observé, résultats maternels et embryo-foetaux = 1 054 µg/kg/jour

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$)	Observations
Développement embryo-foetal	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Inhalation	289, 974, 2 489	<u>Les observations maternelles à toutes les doses</u> comprenaient une augmentation du poids corporel. <u>Les observations embryo-foetales à la dose de 2 489 $\mu\text{g}/\text{kg}$</u> comprenaient un épaissement des côtes / distorsion de la cage thoracique, des omoplates / humérus / radius / cubitus / fémurs / tibias / péronés courts ou courbés et/ou arthrogrypose combinés, une ouverture partielle de l'œil et/ou une fente palatine, des régions non ossifiées ou une ossification irrégulière des os du crâne, des côtes ou des os longs, anomalies cardiovasculaires. Dose sans effet nocif observé, résultats maternels = 2 489 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, dose sans effet nocif observé, résultats embryo-foetaux = 974 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$
Développement prénatal et postnatal, incluant la fonction maternelle	Rat SD	Inhalation	58, 297, 3 665	<u>Les observations maternelles à toutes les doses</u> comprenaient une augmentation du poids corporel et de la salivation. Dose sans effet nocif observé, F0 et F1 = 3 665 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$

Mutagénicité

Dans le test *in vivo* du micro-noyau sur la moelle osseuse réalisé après inhalation (à des doses allant jusqu'à 1 092 fois la dose de 5 μg selon l'ASC_(0-24 h)) chez le rat ainsi que dans des tests *in vitro* (test d'Ames, analyse des mutations du lymphome de la souris), l'olodatérol s'est révélé dénué de tout pouvoir génotoxique jusqu'à des doses très élevées. Une augmentation de la fréquence des micro-noyaux observée chez le rat après une exposition intraveineuse à au moins 5 500 fois la dose de 5 μg selon l'ASC_(0-24 h) pourrait être liée à une érythropoïèse (compensatrice) stimulée par le médicament.

Carcinogénicité

Le traitement à vie chez le rat à des expositions environ 198 fois et 18 fois supérieures à celle obtenue à la dose de 5 μg selon l'ASC_(0-24 h) a provoqué des léiomyomes du mésovarium propres

à la classe et aux rongeurs. Le traitement à vie chez la souris à des expositions de 42 à 318 fois supérieures à celle obtenue à la dose de 5 µg selon l'ASC_(0-24 h) a provoqué des tumeurs du muscle lisse (léiomyomes, léiomyosarcomes) de l'utérus et des foyers d'hyperplasie des cordons sexuels et du stroma gonadique, ainsi que des foyers d'hyperplasie lutéale. Des augmentations des léiomyomes et des léiomyosarcomes de l'appareil reproducteur des rongeurs femelles ont également été mises en évidence avec d'autres bêta₂-agonistes. La pertinence de ces observations pour l'emploi chez l'être humain est inconnue.

Tableau 8 : Carcinogénicité

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (µg/kg/jour)	Observations
Carcinogénicité	Souris CD1	Inhalation	26, 77, 255	<u>Les observations à toutes les doses comprenaient</u> une augmentation du poids corporel, de l'ingestion de nourriture et de la masse musculaire. Aux doses ≥ 77 µg/kg/jour, une incidence accrue de léiomyomes et de léiomyosarcomes de l'utérus, de foyers d'hyperplasie des cordons sexuels et du stroma gonadique, ainsi que de foyers d'hyperplasie lutéale a été observée. Aucune tumeur n'a été observée chez les souris mâles aux doses allant jusqu'à 255 µg/kg/jour.
Carcinogénicité	Rat Wistar	Inhalation	26, 76, 270	<u>Les observations à toutes les doses comprenaient</u> une augmentation du poids corporel, de l'ingestion de nourriture et de la masse musculaire. Aux doses ≥ 26 µg/kg/jour, une incidence accrue de léiomyomes du mésovarium a été observée.

RÉFÉRENCES

1. Sly RM. Adverse effects and complications of treatment with beta adrenergic agonist drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:443-9. (P85-1692).

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOUMATEURS

Pr**Striverdi**[®] **Respimat**[®]

Chlorhydrate d'olodatérol, solution pour inhalation

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre STRIVERDI RESPIMAT et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de STRIVERDI RESPIMAT. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de STRIVERDI RESPIMAT.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

STRIVERDI RESPIMAT est un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA) utilisé pour faciliter la respiration chez les personnes ayant des problèmes respiratoires causés par une maladie pulmonaire nommée maladie pulmonaire obstructive chronique ou MPOC (comprend la bronchite chronique et l'emphysème).

Comment agit ce médicament :

STRIVERDI RESPIMAT favorise le relâchement des muscles entourant les voies respiratoires de vos poumons pour prévenir les symptômes tels que la respiration sifflante, la toux, l'oppression thoracique et l'essoufflement.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

N'utilisez pas STRIVERDI RESPIMAT :

- si vous souffrez d'asthme;
- pour traiter des symptômes soudains de MPOC;
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans;
- si vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate d'olodatérol ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans cette préparation.

Ingrédient médicinal :

Chlorhydrate d'olodatérol

Ingrédients non médicinaux :

Chlorure de benzalkonium, acide citrique, édétate disodique et eau purifiée.

Présentation :

Solution pour inhalation : 2,5 mcg par bouffée
STRIVERDI RESPIMAT est présenté dans une boîte contenant une cartouche de STRIVERDI RESPIMAT et un inhalateur STRIVERDI RESPIMAT.

La cartouche de STRIVERDI RESPIMAT doit être utilisée uniquement avec l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde – Décès reliés à l'asthme

Les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) augmentent le risque de décès dû à des problèmes d'asthme chez les patients asthmatiques. Dans le cadre d'une étude d'envergure sur l'asthme, un nombre plus élevé de patients ayant utilisé un autre BALA (salmétérol) sont décédés par suite de troubles asthmatiques comparativement aux patients n'ayant pas utilisé ce BALA. Cette constatation peut être liée également à STRIVERDI RESPIMAT.

STRIVERDI RESPIMAT ne doit être utilisé que pour traiter la MPOC.

STRIVERDI RESPIMAT ne doit pas être utilisé pour traiter l'asthme.

AVANT d'utiliser STRIVERDI RESPIMAT, vous devriez informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si :

- vous avez des problèmes de cœur, tels qu'un battement de cœur rapide ou irrégulier ou un signal électrique anormal qu'on appelle « prolongation de l'intervalle QT »;
- vous présentez une tension artérielle élevée;
- vous souffrez de crises convulsives;
- vous avez des problèmes de la glande thyroïde;
- vous êtes atteint de diabète;
- vous prenez d'autres BALA;
- vous avez été informé que vous réagissez fortement aux amines sympathomimétiques (classe de médicaments qui comprend des BALA);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si STRIVERDI RESPIMAT peut nuire à l'enfant à naître;
- vous allaitez. On ne sait pas si STRIVERDI RESPIMAT est excrété dans le lait maternel et s'il peut nuire au nourrisson.

Pendant le traitement par STRIVERDI RESPIMAT, avisez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- oppression dans la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après avoir inhalé le médicament (signes de bronchospasme);
- difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la langue, des lèvres et du visage, urticaires ou démangeaisons, éruption cutanée (signes d'une réaction d'hypersensibilité). N'utilisez pas STRIVERDI RESPIMAT de nouveau avant d'avoir communiqué avec votre médecin;
- vos symptômes de MPOC (essoufflement, respiration sifflante, toux) ne s'améliorent pas ou s'aggravent pendant votre traitement.

STRIVERDI RESPIMAT ne soulage pas les symptômes soudains de MPOC. Vous devriez toujours avoir avec vous un bronchodilatateur à courte durée d'action pour traiter les symptômes aigus. Si vous n'avez pas de bronchodilatateur pour inhalation à courte durée d'action, communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir une ordonnance.

Le chlorure de benzalkonium peut causer une respiration sifflante

et une difficulté à respirer (bronchospasme), surtout si vous êtes atteint d'asthme.

Obtenez des soins médicaux d'urgence si :

- vos problèmes respiratoires s'aggravent rapidement;
- vos problèmes respiratoires ne sont pas soulagés malgré l'utilisation de votre inhalateur de secours.

Conduire et utiliser des machines : Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite automobile ou de l'utilisation de machines puisque l'utilisation de STRIVERDI RESPIMAT peut causer des étourdissements. Si vous présentez des étourdissements, vous devriez éviter de conduire une automobile ou d'utiliser des machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent survenir. Mentionnez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent causer des interactions avec STRIVERDI RESPIMAT :

- antidépresseurs, plus particulièrement les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase;
- médicaments semblables à STRIVERDI RESPIMAT (autres BALA) utilisés pour traiter votre maladie pulmonaire, en raison du risque plus élevé d'effets secondaires;
- médicaments utilisés pour abaisser le taux de potassium dans votre sang, comme des diurétiques (médicaments favorisant l'élimination de l'eau et utilisés pour traiter une tension artérielle élevée, p. ex., hydrochlorothiazide), d'autres bronchodilatateurs, comme les méthylxanthines (p. ex., théophylline) ou des stéroïdes (p. ex., prednisolone);
- bêta-bloquants utilisés pour traiter une tension artérielle élevée ou d'autres problèmes de cœur (p. ex., propranolol) ou le glaucome (p. ex., timolol).

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

- Veuillez lire le **mode d'emploi** avant d'utiliser STRIVERDI RESPIMAT et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance étant donné qu'il pourrait comprendre de nouveaux renseignements. L'information contenue dans cette notice ne vise pas à remplacer la discussion avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien sur votre maladie ou votre traitement.
- Utilisez toujours le nouvel inhalateur STRIVERDI RESPIMAT fourni avec chaque nouvelle ordonnance.
- STRIVERDI RESPIMAT ne soulage pas les symptômes soudains de MPOC; vous devriez toujours avoir avec vous un inhalateur de secours pour traiter les symptômes soudains. Si

vous n'avez pas d'inhalateur de secours, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Ne cessez pas de prendre STRIVERDI RESPIMAT ni tout autre médicament utilisé pour maîtriser ou traiter votre MPOC, sauf sur la recommandation de votre professionnel de la santé, car vos symptômes pourraient s'aggraver. Votre professionnel de la santé modifiera votre traitement selon vos besoins.
- **N'utilisez pas STRIVERDI RESPIMAT :**
 - plus souvent que ce qui vous a été prescrit;
 - avec d'autres bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) en aucun cas.
- Ne vaporisez pas le médicament dans vos yeux.
- Communiquez avec votre professionnel de la santé ou obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement si :
 - vos problèmes respiratoires s'aggravent pendant que vous utilisez STRIVERDI RESPIMAT;
 - vous devez utiliser votre médicament de secours plus souvent que d'habitude;
 - votre inhalateur de secours ne parvient plus à soulager vos symptômes de façon efficace.

Dose habituelle pour adultes :

La dose recommandée de STRIVERDI RESPIMAT est de 2 bouffées (5 mcg d'olodatérol), une fois par jour à la même heure chaque jour.

Une fois activé et prêt à l'emploi, l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT peut libérer 60 bouffées de médicament, soit l'équivalent d'un traitement d'une durée de 30 jours s'il est utilisé conformément aux directives (une dose équivalent à 2 bouffées).

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même en l'absence de symptômes.

Omission de dose :

Si vous avez oublié de prendre une dose de STRIVERDI RESPIMAT, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Ne prenez pas plus qu'une dose (2 bouffées) par jour. Prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- inflammation de la gorge et des voies nasales;
- étourdissements;
- éruption cutanée;
- articulations enflées et douloureuses;
- douleur dans le dos;

- tremblements;
- mal de tête;
- nervosité, sensation d'anxiété;
- difficulté à dormir (insomnie);
- sécheresse de la bouche;
- douleur dans la bouche et la gorge;
- nausées;
- spasmes musculaires;
- douleur musculaire;
- fatigue;
- malaise;
- toux;
- diarrhée;
- problèmes gastriques/digestifs;
- infection des voies respiratoires supérieures (rhume).

Si vous ressentez ces effets de façon intense, avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Bronchite : essoufflement, toux, douleur dans la poitrine		✓	
	Infection de la vessie : douleur et sensation de brûlure en urinant, besoin fréquent d'uriner		✓	
Peu fréquent	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaires, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
	Bronchospasme : respiration sifflante ou toux et difficulté à respirer			✓
	Infection des voies respiratoires inférieures : essoufflement, toux, douleur dans la poitrine		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Si grave seulement	Dans tous les cas	
Tension artérielle élevée ou basse : mal de tête, bourdonnement d'oreilles, sensation de tête légère, étourdissement, évanouissement		✓	
Battements de cœur rapides ou irréguliers, palpitations, prolongation de l'intervalle QT		✓	
Ischémie myocardique (diminution de l'irrigation sanguine dans le muscle cardiaque) : douleur dans la poitrine, difficulté à respirer, enflure des mains et des pieds, brûlures d'estomac			✓
Douleur dans la poitrine		✓	
Faible concentration de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse ou spasmes musculaires et sensation généralisée de malaise		✓	
Taux de sucre élevé dans le sang : besoin fréquent d'uriner, soif et faim	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Si grave seulement	Dans tous les cas	
Déséquilibre du pH sanguin : douleur dans la poitrine, mal de tête, palpitations, nausées, vomissements, douleur à l'estomac			✓
Enflure des pieds, des chevilles ou des jambes		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets inattendus pendant votre traitement par STRIVERDI RESPIMAT, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

ENTREPOSAGE

Gardez STRIVERDI RESPIMAT à une température entre 15 et 30 °C.

Ne conservez pas votre cartouche et votre inhalateur STRIVERDI RESPIMAT au congélateur.

Gardez votre cartouche et votre inhalateur STRIVERDI RESPIMAT hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur STRIVERDI RESPIMAT :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements aux consommateurs. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant (<https://www.boehringer-ingelheim.ca>) ou en communiquant avec le fabricant, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au 1-800-263-5103, poste 84633.

Le présent feuillet a été rédigé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Ces renseignements étaient à jour à la date de révision indiquée ci-dessous. Toutefois, le fabricant peut disposer de renseignements plus récents.

Dernière révision : 13 mai 2019

MODE D'EMPLOI

2
BOUFFÉES
UNE FOIS
PAR JOUR

Introduction

Veuillez lire ce **mode d'emploi** avant d'utiliser STRIVERDI RESPIMAT pour la première fois.

Vous devez utiliser l'inhalateur seulement **UNE FOIS PAR JOUR** et prendre 2 **BOUFFÉES** chaque fois.

Chaque boîte contient :

- 1 inhalateur RESPIMAT
- 1 cartouche

Chaque cartouche renferme 60 bouffées (30 doses).

La couleur du capuchon de l'inhalateur RESPIMAT correspond à la couleur sur la cartouche.



Comment entreposer votre inhalateur STRIVERDI RESPIMAT

Conservez STRIVERDI RESPIMAT (la cartouche et l'inhalateur) à une température entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas votre inhalateur après la date d'expiration.

Ne touchez pas le dispositif de perforation situé au fond de la base transparente.

Si vous n'avez pas utilisé votre inhalateur depuis plus de :

- 7 jours : libérez 1 bouffée de médicament en pointant l'inhalateur vers le sol
- 21 jours : répétez les étapes 4 à 6 de la section « Préparation avant la première utilisation » jusqu'à ce qu'un nuage de médicament apparaisse. Par la suite, répétez les étapes 4 à 6 à trois autres reprises.

Comment entretenir votre inhalateur STRIVERDI RESPIMAT

Nettoyez l'embout buccal, y compris la partie métallique à l'intérieur de l'embout buccal, uniquement avec un linge humide ou un mouchoir, au moins une fois par semaine. Une légère décoloration de l'embout buccal n'a aucun effet sur le fonctionnement de votre inhalateur STRIVERDI RESPIMAT.

Quand doit-on remplacer l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT



- L'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT contient 60 bouffées (30 doses) lorsqu'il est utilisé conformément aux directives (2 bouffées, une fois par jour).
- L'indicateur de doses donne la quantité approximative de bouffées qui reste dans l'inhalateur.
- Lorsque le pointeur **atteint** la partie rouge de l'échelle, il reste environ assez de médicament dans l'inhalateur pour 7 jours. C'est à ce moment que vous devez obtenir une nouvelle ordonnance ou renouveler votre ordonnance.
- Lorsque l'indicateur de doses se trouve à l'**extrémité** rouge de l'échelle :
 - toutes les bouffées ont été utilisées et l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT se verrouille automatiquement. Il sera alors impossible de tourner la base.
- Il faut remplacer l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT dans la première des éventualités suivantes :
 - 3 mois après la première utilisation, et ce, même s'il reste encore de la solution dans le dispositif; ou
 - si l'inhalateur se verrouille automatiquement.

Préparation avant la première utilisation

1

Retirer la base transparente

- Assurez-vous que le capuchon est fermé.
- Appuyez sur le cran de sécurité tout en tirant sur la base transparente avec l'autre main.



2

Insérer la cartouche

- Insérez l'extrémité **étroite** de la cartouche dans l'inhalateur.
- Appuyez la cartouche sur une surface solide pour qu'elle s'enfonce bien.
- Vous devriez entendre un **déclic** indiquant que la cartouche est bien enfoncée.



3

Remettre la base transparente

- Remettez la base transparente jusqu'à ce qu'un **déclic** se fasse entendre.
- Vous ne devez plus retirer la base transparente.



4

Tourner

- Assurez-vous que le capuchon est fermé.
- Tournez la base transparente dans la direction des flèches sur l'étiquette jusqu'à ce qu'un **déclic** se fasse entendre (un demi-tour).



5

Ouvrir

- Ouvrez complètement le capuchon.



6

Presser

- Pointez l'inhalateur vers le sol.
- Appuyez sur le bouton d'activation.
- Refermez le capuchon.
- Répétez les étapes 4 à 6 **jusqu'à ce qu'un nuage de médicament apparaisse**.
- **Dès qu'un nuage de médicament est visible**, répétez les étapes 4 à 6 trois autres fois.



Votre inhalateur est maintenant prêt à l'emploi.

Utilisation quotidienne

TOURNER

- Assurez-vous que le capuchon est fermé.
- **TOURNEZ** la base transparente dans la direction des flèches sur l'étiquette jusqu'à ce qu'un **déclit** se fasse entendre (un demi-tour).



OUVRIR

- **OUVREZ** complètement le capuchon.



PRESSER

- Expirez lentement et complètement.
- Placez vos lèvres autour de l'extrémité de l'embout buccal en prenant soin de ne pas couvrir les prises d'air.
- Tout en inspirant lentement et profondément par la bouche, **APPUYEZ** sur le bouton d'activation et continuez à inspirer.
- Retenez votre souffle pendant 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez.

Pour prendre votre deuxième bouffée, répétez les étapes TOURNER, OUVRIR et PRESSER (TOP) encore une fois. Fermez le capuchon.



Réponses aux questions fréquentes

La cartouche n'est pas suffisamment enfoncée dans l'inhalateur :

L'indicateur de doses sur l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT arrive trop rapidement à zéro :

Avez-vous accidentellement tourné la base transparente avant d'insérer la cartouche?

Ouvrez le capuchon, appuyez sur le bouton d'activation, puis insérez la cartouche.

Avez-vous inséré l'extrémité plus large de la cartouche en premier? Insérez l'extrémité étroite de la cartouche en premier.

Avez-vous utilisé STRIVERDI RESPIMAT conformément aux directives (2 bouffées une fois par jour)? Votre inhalateur STRIVERDI RESPIMAT devrait durer 30 jours si vous prenez 2 bouffées une fois par jour.

Avez-vous tourné la base transparente avant d'insérer la cartouche? L'indicateur de doses compte une dose chaque fois que la base transparente est tournée, peu importe si la cartouche est insérée ou non.

Avez-vous souvent vaporisé la bruine dans l'air pour vérifier si l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT fonctionnait? Une fois que vous avez préparé votre inhalateur STRIVERDI RESPIMAT, il n'est plus nécessaire de libérer des doses dans l'air si vous l'utilisez tous les jours.

Avez-vous inséré la cartouche dans un inhalateur STRIVERDI RESPIMAT usagé? Vous devez toujours insérer une nouvelle cartouche dans un **NOUVEL** inhalateur STRIVERDI RESPIMAT.

Le bouton d'activation ne peut pas être enfoncé :

Mon inhalateur STRIVERDI RESPIMAT ne vaporise pas de bruine :

Avez-vous tourné la base transparente? Si vous ne l'avez pas fait, tournez la base transparente d'un mouvement continu jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre (un demi-tour).

Avez-vous inséré la cartouche? Si vous ne l'avez pas fait, insérez la cartouche.

L'indicateur de doses sur l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT indique-t-il zéro? L'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT se verrouille une fois que 60 bouffées (30 doses) ont été prises. Vous devez alors préparer et utiliser un nouvel inhalateur STRIVERDI RESPIMAT.

Avez-vous répété les étapes Tourner, Ouvrir, Presser (TOP) moins de trois fois après avoir inséré la cartouche? Répétez les étapes TOP (Tourner, Ouvrir, Presser) à trois reprises après avoir inséré la cartouche, conformément aux étapes 4 à 6 dans la section « Préparation avant la première utilisation ».

L'indicateur de doses sur l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT indique-t-il 0? Si l'indicateur indique 0, vous avez utilisé toutes les doses du médicament et l'inhalateur est verrouillé.

Une fois que votre inhalateur STRIVERDI RESPIMAT est assemblé, ne retirez pas la base transparente ni la cartouche. Vous devez toujours insérer une nouvelle cartouche dans un **NOUVEL** inhalateur STRIVERDI RESPIMAT.

La base transparente ne tourne pas :

Mon inhalateur STRIVERDI RESPIMAT vaporise la bruine automatiquement :

Avez-vous déjà tourné la base transparente? Si la base transparente a déjà été tournée, suivez les étapes « OUVRIRE » et « PRESSER » dans la section « Utilisation quotidienne » pour prendre votre dose.

Le capuchon était-il ouvert lorsque vous avez tourné la base transparente? Fermez le capuchon, puis tournez la base transparente.

L'indicateur de doses sur l'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT indique-t-il zéro? L'inhalateur STRIVERDI RESPIMAT se verrouille une fois que 60 bouffées (30 doses) ont

Avez-vous appuyé sur le bouton d'activation en tournant la base transparente? Fermez le capuchon de façon à couvrir le bouton d'activation, puis tournez la base transparente.

été prises. Vous devez alors préparer et utiliser un nouvel inhalateur STRIVERDI RESPIMAT.

Avez-vous cessé de tourner la base transparente avant d'entendre le déclic? Tournez la base transparente d'un mouvement continu jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre (un demi-tour).