▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

Striverdi Respimat 2,5 Mikrogramm-Lösung zur Inhalation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Die abgegebene Menge beträgt 2,5 Mikrogramm Olodaterol (als Hydrochlorid) pro Sprühstoß. Die abgegebene Menge ist jene Menge, die für den Patienten nach Passieren des Mundstücks verfügbar ist.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lösung zur Inhalation
Klare, farblose Lösung zur Inhalation

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Striverdi Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung bei chronischer obstruktiver Lungenkrankheit (COPD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Arzneimittel ist nur zur Inhalation bestimmt. Die Patrone kann nur in den Respimat Inhalator eingesetzt und mit diesem verwendet werden.
Eine therapeutische Dosis besteht aus 2 Sprühstößen aus dem Respimat Inhalator.

Erwachsene

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 Mikrogramm Olodaterol, d. h. Inhalation von 2 Sprühstößen aus dem Respimat Inhalator einmal täglich zur gleichen Tageszeit.
Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können Striverdi Respimat in der empfohlenen Dosis anwenden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung können Striverdi Respimat in der empfohlenen Dosis anwenden.
Zur Anwendung von Striverdi Respimat bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung können Striverdi Respimat in der empfohlenen Dosis anwenden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung gibt es nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Striverdi Respimat.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Striverdi Respimat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Um die richtige Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten, soll der Patient von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal im Gebrauch des Inhalators geschult werden.

Gebrauchsanweisung

Einleitung

Lesen Sie diese Gebrauchsanweisung, bevor Sie Striverdi Respimat zum ersten Mal anwenden.
Wenden Sie diesen Inhalator nur ***einmal* täglich** an. Inhalieren Sie bei jeder Anwendung ***2 Sprühstöße.***

- Wenn Sie den Striverdi Respimat länger als ***7 Tage*** nicht benutzt haben, müssen Sie zunächst einen

Sprühstoß in Richtung Boden abgeben.

- Wenn Sie den Striverdi Respimat länger als ***21 Tage*** nicht benutzt haben, müssen Sie die Schritte 4 bis 6 erneut ausführen, wie unter “Vorbereitung für die erste Anwendung” beschrieben, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt. Wiederholen Sie anschließend die Schritte 4 bis 6 noch weitere 3-mal.
- Der Dorn zum Aufstechen der Patrone am Boden des durchsichtigen Gehäuseunterteils darf nicht berührt werden.

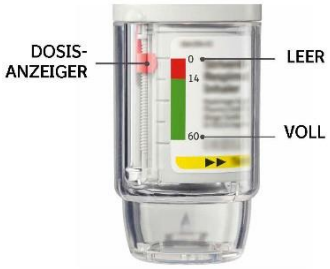
Pflege des Striverdi Respimat

Reinigen Sie das Mundstück einschließlich der Metalldüse im Inneren des Mundstücks mindestens einmal wöchentlich mit einem feuchten Tuch oder Papiertuch.

Leichte Verfärbungen des Mundstücks haben keine Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit des Striverdi Respimat.

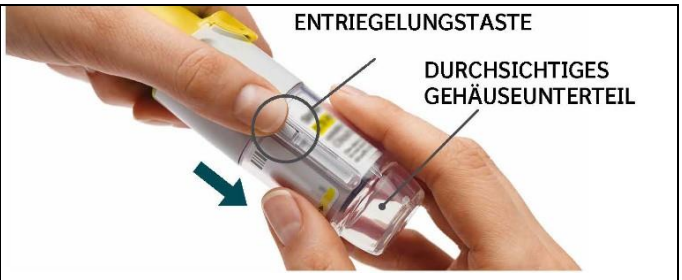
Falls erforderlich, wischen Sie die Außenseite des Striverdi Respimat-Inhalators mit einem feuchten Tuch ab.

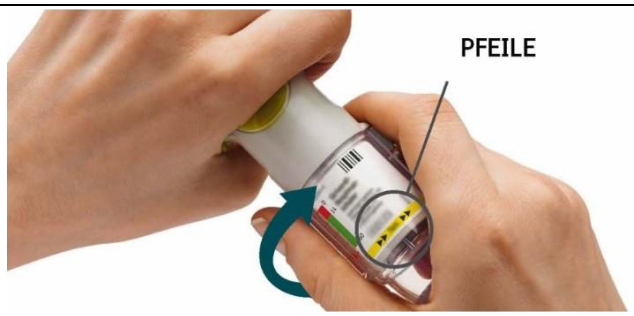
Wann ist ein neuer Striverdi Respimat zu besorgen?



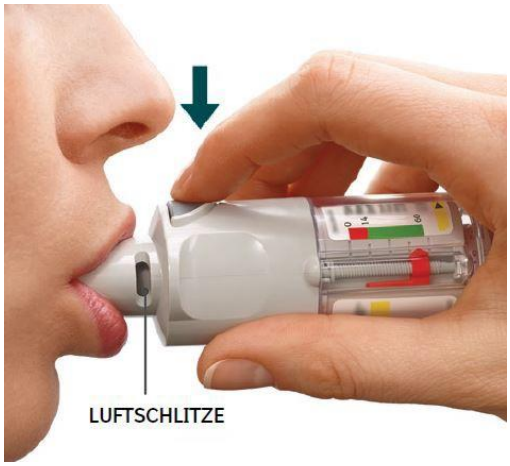
- Bei Anwendung wie vorgesehen (2 Sprühstöße einmal täglich) enthält der Striverdi Respimat 60 Sprühstöße (30 Dosen).
- Der Dosisanzeiger gibt in etwa an, wie viele Sprühstöße noch vorhanden sind.
- Wenn der Dosisanzeiger den Anfang des roten Bereiches der Skala erreicht, sind noch etwa 14 Sprühstöße (Dosis für 7 Tage) vorhanden. Zu diesem Zeitpunkt ist die Verordnung eines neuen Striverdi Respimat notwendig.
- Wenn der Dosisanzeiger das Ende des roten Bereiches der Skala erreicht, wird der Striverdi Respimat automatisch gesperrt – es können keine weiteren Dosen freigesetzt werden. Das durchsichtige Gehäuseunterteil kann nicht weiter gedreht werden.
- Der Striverdi Respimat sollte 3 Monate nach Vorbereitung für die erstmalige Anwendung entsorgt werden, selbst wenn er in der Zwischenzeit nicht oder nicht vollständig benutzt wurde.

Vorbereitung für die erste Anwendung

1. Das durchsichtige Gehäuseunterteil abziehen • Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist. • Drücken Sie auf die Entriegelungstaste und ziehen Sie gleichzeitig mit der anderen Hand das durchsichtige Gehäuseunterteil ab.	
2. Die Patrone einsetzen • Schieben Sie das schmale Ende (Oberseite) der Patrone in den Inhalator. • Drücken Sie den Inhalator auf einer stabilen Oberfläche fest nach unten, bis die Patrone einrastet. • Die Patrone darf anschließend nicht mehr entfernt werden.	

3. Das durchsichtige Gehäuseunterteil wieder aufstecken • Stecken Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil wieder so auf, dass es in die Entriegelungstaste einrastet. • Das durchsichtige Gehäuseunterteil darf anschließend nicht wieder entfernt werden.	
4. Drehen • Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist. • Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil in Richtung der Pfeile auf dem Etikett bis es einrastet (eine halbe Umdrehung).	
5. Öffnen • Öffnen Sie die Schutzkappe bis zum Anschlag.	
6. Auslösen • Halten Sie den Inhalator mit der Öffnung in Richtung Boden. • Drücken Sie den Auslöser. • Schließen Sie die Schutzkappe. • Wiederholen Sie die Schritte 4 bis 6 so oft, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt. • Wiederholen Sie anschließend die Schritte 4 bis 6 noch weitere 3-mal. Der Inhalator ist nun für die Anwendung bereit. Die oben genannten Schritte vermindern die Anzahl der verfügbaren Dosen nicht. Nach dieser Vorbereitung wird der Inhalator die vorgesehenen 60 Sprühstöße (30 therapeutische Dosen) abgeben.	

Tägliche Anwendung

Drehen • Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe geschlossen ist. • Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil in Richtung der Pfeile auf dem Etikett bis es einrastet (eine halbe Umdrehung).	
Öffnen • Öffnen Sie die Schutzkappe bis zum Anschlag.	
Auslösen • Atmen Sie langsam und vollständig aus. • Umschließen Sie das Mundstück mit den Lippen, ohne die Luftschlitze zu verdecken. Halten Sie den Inhalator waagrecht in Richtung Rachen. • Atmen Sie langsam und tief durch den Mund ein, drücken Sie gleichzeitig den Auslöser und atmen Sie solange langsam weiter ein, dass es nicht unangenehm wird. • Halten Sie den Atem möglichst 10 Sekunden lang an oder solange, dass es nicht unangenehm wird. • Wiederholen Sie die Schritte “Drehen” - “Öffnen” - “Auslösen” einmal, um den 2. Sprühstoß zu inhalieren. • Schließen Sie die Schutzkappe bis zum nächsten Gebrauch des Inhalators.	

4.3 Gegenanzeigen

Striverdi Respimat ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Olodaterol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Asthma

Striverdi Respimat darf bei Asthma nicht angewendet werden. Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Olodaterol bei Asthma ist bisher nicht untersucht worden.

Akute Bronchospasmen

Als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung mit einmal täglicher Anwendung darf Striverdi Respimat nicht zur

Behandlung akuter Bronchospasmen, d. h. nicht als Notfallmedikament, eingesetzt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Arzneimitteln sind nach der Anwendung von Striverdi Respimat allergische Reaktionen vom Soforttyp möglich.

Paradoxe Bronchospasmen

Wie andere Inhalativa kann auch Striverdi Respimat paradoxe Bronchospasmen auslösen, die lebensbedrohlich sein können. Falls ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss Striverdi Respimat sofort abgesetzt und durch eine andere Therapie ersetzt werden.

Systemische Wirkungen

Lang wirksame Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonisten dürfen bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere ischämischer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, Hypertonie oder einem Aneurysma, bei Patienten mit Krampfleiden oder Hyperthyreose, bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls (d. h. QT-Zeit >0,44 s) sowie bei Patienten, die ungewöhnlich empfindlich auf sympathomimetische Amine ansprechen, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit einem Herzinfarkt in den zurückliegenden 12 Monaten, mit instabilen oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen, mit krankenhauspflichtigem Herzversagen in den zurückliegenden 12 Monaten oder mit paroxysmaler Tachykardie (Pulsrate >100/min) waren von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Daher ist die Erfahrung bei diesen Patientengruppen begrenzt, Striverdi Respimat darf bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht angewendet werden.

Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Wie andere Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonisten kann auch Olodaterol bei manchen Patienten klinisch relevante kardiovaskuläre Wirkungen zeigen, die sich in beschleunigtem Puls, erhöhtem Blutdruck und/oder anderen Symptomen äußern. Sollten derartige Wirkungen auftreten, muss die Behandlung möglicherweise abgebrochen werden. Darüber hinaus wurden unter der Behandlung mit Beta- Adrenozeptor-Agonisten EKG-Veränderungen beobachtet, z. B. Abflachungen der T-Welle und Senkungen der ST-Strecke. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist jedoch nicht bekannt.

Hypokaliämie

Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonisten können bei manchen Patienten eine erhebliche Hypokaliämie auslösen, die zu unerwünschten kardiovaskulären Effekten führen kann. Die Verminderung des Serum- Kaliumspiegels ist normalerweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann die Hypokaliämie durch Hypoxie und die Begleittherapie verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5). Dies kann die Neigung zu Herzrhythmusstörungen erhöhen.

Hyperglykämie

Die Inhalation hoher Dosen von Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonisten kann zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel führen.

Anästhesie

Bei einer anstehenden Operation unter Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen ist Vorsicht geboten, da die Anfälligkeit für die kardialen Nebenwirkungen von beta-adrenergen Bronchodilatatoren verstärkt sein kann.

Striverdi Respimat sollte nicht zusammen mit anderen lang wirksamen Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonisten angewendet werden.

Patienten, die bisher regelmäßig (z. B. 4-mal täglich) kurz wirksame Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonisten inhaliert haben, sollten angewiesen werden, diese nur noch zur Linderung bei akuten respiratorischen Symptomen anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Adrenerge Wirkstoffe

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer adrenerger Wirkstoffe (allein oder als Bestandteil einer Kombinationstherapie) können die Nebenwirkungen von Striverdi Respimat verstärkt werden.

Xanthin-Derivate, Steroide und Diuretika

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Verstärkung der hypokaliämischen Wirkung von Adrenozeptor-Agonisten führen (siehe Abschnitt 4.4).

Beta-Blocker

Beta-Rezeptorenblocker können die Wirkung von Striverdi Respimat abschwächen oder antagonisieren. Darum darf Striverdi Respimat nur zusammen mit Beta-Rezeptorenblockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, wenn zwingende Gründe für die Anwendung vorliegen. Unter solchen Umständen können kardioselektive Beta-Blocker in Erwägung gezogen werden, doch sind diese mit Vorsicht anzuwenden.

MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva sowie Wirkstoffe, welche die QTc-Zeit verlängern

Monoaminoxidase-Hemmer, trizyklische Antidepressiva oder andere Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, können die Wirkung von Striverdi Respimat auf das Herz-Kreislauf-System verstärken.

Pharmakokinetische Arzneimittel-Wechselwirkungen

In Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, als beispielhaftem Inhibitor der CYP2C9, wurden keine relevanten Auswirkungen auf die systemische Exposition gegenüber Olodaterol beobachtet.
Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol, als potentem P-Glykoprotein- und CYP-Inhibitor, erhöhte die systemische Exposition gegenüber Olodaterol um ca. 70%. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Die gleichzeitige Anwendung von Olodaterol und Tiotropium hatte bei beiden Wirkstoffen keine relevanten Auswirkungen auf die systemische Exposition.
In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Olodaterol bei den im klinischen Alltag gemessenen Plasmakonzentrationen weder das CYP-Enzymsystem noch Wirkstoff-Transportproteine hemmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher gibt es keine Erfahrungen mit der Anwendung von Striverdi Respimat bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen im Sinne einer Reproduktionstoxizität bei klinisch relevanter Exposition (siehe Abschnitt 5.3).
Vorsichtshalber soll eine Anwendung von Striverdi Respimat während der Schwangerschaft vermieden werden.
Wie andere Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonisten könnte Olodaterol aufgrund eines relaxierenden Effekts auf die Uterusmuskulatur den Geburtsvorgang hemmen.

Stillzeit

Bisher gibt es keine Erfahrungen mit der Anwendung von Striverdi Respimat bei stillenden Frauen. Es ist nicht bekannt, ob Olodaterol und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die verfügbaren pharmakokinetischen/toxikologischen Daten vom Tier haben gezeigt, dass Olodaterol und/oder seine Metabolite in die Milch übergehen. Bei stillenden Müttern ist die systemische Exposition gegenüber Olodaterol und/oder seinen Metaboliten bei der therapeutischen Dosis von 5 Mikrogramm/Tag vernachlässigbar. Bedeutsame Auswirkungen auf das gestillte Kind sind daher nicht zu erwarten.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Striverdi Respimat verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität liegen für Striverdi Respimat nicht vor. In präklinischen Studien mit Olodaterol zeigten sich keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Jedoch sollte den Patienten mitgeteilt werden, dass in klinischen Studien Schwindelanfälle aufgetreten sind und sie daher beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein sollten. Beim Auftreten von Schwindel sollten die Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei der empfohlenen Dosierung waren Nasopharyngitis, Schwindel, Hypertonie, Ausschlag (Rash) und Arthralgie. Diese Nebenwirkungen waren im Allgemeinen von leichter bis mittelgradiger Intensität.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unten aufgelisteten Nebenwirkungen basieren auf dem Auftreten dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen (d. h. Ereignisse, die Olodaterol zugeordnet werden), die in klinischen Prüfungen beobachtet wurden. Es handelt sich um 6 gepoolte, Placebo-kontrollierte klinische Prüfungen in Parallelgruppen bei COPD-Patienten mit einer Behandlungsdauer zwischen 4 und 48 Wochen, mit insgesamt 1.035 Patienten in der 5-Mikrogramm-Olodaterol-Dosisgruppe.
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥1/10); Häufig (≥1/100 bis <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); Selten (≥1/10.000, <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

System-Organ-Klasse / MedDRA Terminologie	***Häufigkeit***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Nasopharyngitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindel	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	
Hypertonie	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	

Hautausschlag (Rash)	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Arthralgie	Selten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ein Hautausschlag (Rash) kann als Überempfindlichkeitsreaktion auf Striverdi Respimat angesehen werden. Wie bei allen topisch angewendeten Arzneimitteln könnten auch andere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Nebenwirkungsprofil von Beta$_2$-Agonisten

Striverdi Respimat gehört zur Gruppe der lang wirksamen Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonisten. Daher ist auf Anzeichen für bekannte Nebenwirkungen der Beta-Adrenozeptor-Agonisten zu achten, wie Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Myokardischämie, Angina pectoris, Hypertonie oder Hypotonie, Tremor, Kopfschmerzen, Nervosität, Insomnie, Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit, Muskelkrämpfe, Erschöpfung, Unwohlsein, Hypokaliämie, Hyperglykämie und metabolische Azidose.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung von Olodaterol führt voraussichtlich zu den für Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonisten typischen Symptomen, z. B. Myokardischämie, Hypertonie oder Hypotonie, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Schwindel, Nervosität, Insomnie, Angstzustände, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Muskelkrämpfe, Übelkeit, Erschöpfung, Unwohlsein, Hypokaliämie, Hyperglykämie und metabolische Azidose.

Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung mit Striverdi Respimat sollte abgebrochen werden. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt, in schweren Fällen eine Krankenhauseinweisung. Wenn die Anwendung eines kardioselektiven Beta-Blockers erwogen wird, ist größtmögliche Vorsicht geboten, da Beta-Blocker Bronchospasmen auslösen können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen,
selektive Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonisten
ATC-Code: R03AC19

Wirkmechanismus

Olodaterol weist hohe Affinität und hohe Selektivität für den humanen Beta$_2$-Adrenozeptor auf.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Olodaterol an Beta$_2$-Adrenozeptoren eine 241-fach stärkere agonistische Wirkung als an Beta$_1$-Adrenozeptoren und eine 2.299-fach stärkere agonistische Wirkung als an Beta$_3$-Adrenozeptoren ausübt.

Die pharmakologischen Wirkungen dieses Wirkstoffes beruhen auf der Bindung und Aktivierung von Beta$_2$-Adrenozeptoren nach topischer Verabreichung durch Inhalation.

Die Aktivierung dieser Rezeptoren in den Atemwegen führt zu einer Stimulierung der intrazellulären Adenylatzyklase, eines Enzyms, das die Synthese von zyklischem Adenosin-3´,5´-monophosphat (cAMP) vermittelt. Ein erhöhter cAMP-Spiegel löst über die Relaxation der glatten Muskulatur in den Atemwegen eine Bronchodilatation aus.

Olodaterol verfügt über das präklinische Profil eines lang wirksamen selektiven Beta$_2$-Adrenozeptor- Agonisten (LABA) mit schnellem Wirkungseintritt und einer Wirkdauer von mindestens 24 Stunden.

Beta Adrenozeptoren werden in drei Subtypen eingeteilt, wobei Beta$_1$-Adrenozeptoren vorwiegend in der Herzmuskulatur, Beta$_2$-Adrenozeptoren vorwiegend auf der glatten Muskulatur der Atemwege und Beta$_3$-Adrenozeptoren überwiegend in Fettgewebe exprimiert werden. Beta$_2$-Agonisten führen zur Bronchodilatation. Der Beta$_2$-Adrenozeptor ist zwar der vorherrschende adrenerge Rezeptor in der glatten Muskulatur der Atemwege, doch findet er sich auch auf der Oberfläche verschiedener anderer Zellen, z. B. auf Lungenepithel, Endothelzellen und im Herzen. Die genaue Funktion der Beta$_2$-Rezeptoren im Herzen ist nicht bekannt, doch lässt ihr Vorhandensein darauf schließen, dass selbst hochselektive Beta$_2$-Adrenozeptor-

Agonisten kardiale Wirkungen ausüben könnten.

Wirkungen auf die Elektrophysiologie des Herzens

Die Auswirkungen von Olodaterol auf das QT/QTc-Intervall im EKG wurden in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo- und Verum-(Moxifloxacin-)kontrollierten Studie an 24 gesunden männlichen und weiblichen Freiwilligen untersucht. Olodaterol in Einzeldosen von 10, 20, 30 und 50 Mikrogramm führte im Vergleich zu Placebo zu einer dosisabhängigen Zunahme der mittleren Veränderung des QT-Intervalls gegenüber Baseline über einen Zeitraum von 20 Minuten bis 2 Stunden nach der Verabreichung: von 1,6 ms (10 Mikrogramm Olodaterol) bis 6,5 ms (50 Mikrogramm Olodaterol). Nach individueller Korrektur der QT-Zeiten lag die Obergrenze des zweiseitigen 90%-Konfidenzintervalls auf allen Dosisstufen bei weniger als 10 ms.

Die Auswirkungen von 5 Mikrogramm und 10 Mikrogramm Striverdi Respimat auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus wurden im Rahmen der 48-wöchigen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien anhand einer kontinuierlichen EKG-Aufzeichnung über 24 Stunden (Langzeit-EKG) in einer Untergruppe von 772 Patienten untersucht. Dabei wurden hinsichtlich der Größenordnung der mittleren Veränderungen von Herzfrequenz oder Extrasystolen keine dosis- oder zeitbedingten Tendenzen oder Muster beobachtet. Veränderungen der Extrasystolie von Baseline gegen Ende der Behandlung ergaben keinen Hinweis auf bedeutsame Unterschiede zwischen 5 Mikrogramm bzw. 10 Mikrogramm Olodaterol und Placebo.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm für Striverdi Respimat umfasste vier Paare von replizierten, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit 3.533 COPD-Patienten (1.281 Patienten erhielten die 5 Mikrogramm-Dosis und 1.284 Patienten die 10 Mikrogramm-Dosis):

1. zwei replizierte, Placebo- und Verum-kontrollierte Parallelgruppenstudien über 48 Wochen mit Formoterol (12 Mikrogramm zweimal täglich) als Vergleichssubstanz (Studien 1 und 2)
2. zwei replizierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien über 48 Wochen (Studien 3 und 4)
3. zwei replizierte, Placebo- und Verum-kontrollierte 6-wöchige Crossover-Studien mit Formoterol (12 Mikrogramm zweimal täglich) als Vergleichssubstanz (Studien 5 und 6)
4. zwei replizierte, Placebo- und Verum-kontrollierte 6-wöchige Crossover-Studien mit Tiotropium HandiHaler (18 Mikrogramm einmal täglich) als Vergleichssubstanz (Studien 7 und 8)

In allen Studien wurden Messungen der Lungenfunktion (forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde, FEV_1) vorgenommen; in den 48-wöchigen Studien wurden die höchsten (AUC_{0-3}) und niedrigsten Lungenfunktionsmessungen beurteilt, während in den 6-wöchigen Studien das Lungenfunktionsprofil über ein kontinuierliches 24-Stunden-Dosierintervall beurteilt wurde. In den beiden replizierten, Placebo- und Verum-kontrollierten 48-wöchigen Studien wurden außerdem der
„Transition Dyspnea Index“ (TDI) als Maß für die Dyspnoe und der Fragebogen „St. George’s Respiratory Questionnaire“ (SGRQ) als Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität verwendet.

In das Phase-III-Programm wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit einer klinischen Diagnose für COPD, mindestens 10 Packungsjahren in der Raucheranamnese und mittelschwerer bis sehr schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion (FEV_1 nach Bronchodilatation <80% des vorhergesagten Normalwertes (Stadien II-IV nach GOLD); Verhältnis FEV_1/FVC nach Bronchodilatation <70%) aufgenommen.

Merkmale der Patienten

Die Mehrzahl der 3.104 Patienten, die für die globalen 48-wöchigen Studien (Studien 1 und 2, Studien 3 und 4) rekrutiert wurden, war männlich (77%), „weiß“ (66%) oder „asiatisch“ (32%) und im Mittel 64 Jahre alt. Das mittlere FEV_1 nach Bronchodilatation betrug 1,38 l (GOLD II [50%], GOLD III [40%], GOLD IV [10%]). Die mittlere Ansprechbarkeit für $Beta_2$-Agonisten lag bei 15% des Ausgangswertes (0,160 l). Mit Ausnahme anderer lang wirksamer $Beta_2$-Agonisten waren alle Atemwegstherapeutika als Begleittherapie zulässig (z. B. Tiotropium [24%], Ipratropium [25%], inhalative Steroide [45%], Xanthine [16%]). Die Aufnahme der Patienten in die Studien erfolgte stratifiziert nach Tiotropium-Anwendung. Die primären Wirksamkeitsendpunkte in Bezug auf die Lungenfunktion waren in allen vier Studien die Veränderung der FEV_1 AUC_{0-3} gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung, sowie die Veränderungen des FEV_1-Tiefstwertes (vor der nächsten Inhalation) gegenüber den Ausgangswerten vor der Behandlung (nach 24 Wochen in den Studien 1 und 2, nach 12 Wochen in den Studien 3 und 4).

Die 6-wöchigen Studien (Studien 5 und 6, Studien 7 und 8) wurden in Europa und Nordamerika durchgeführt. In den Studien 5 und 6 war die Mehrzahl der 199 rekrutierten Patienten männlich (53%), „weiß“ (93%) und im Mittel 63 Jahre alt. Das mittlere FEV_1 nach Bronchodilatation betrug 1,43 l (GOLD II [54%], GOLD III [39%], GOLD IV [7%]). Die mittlere Ansprechbarkeit für $Beta_2$-Agonisten lag bei 17% des Ausgangswertes (0,187 l). Mit Ausnahme anderer lang wirksamer $Beta_2$-Agonisten waren alle Atemwegstherapeutika als Begleittherapie zulässig (z. B. Tiotropium [24%], Ipratropium [16%], inhalative Steroide [31%], Xanthine [0,5%]). In den Studien 7 und 8 war die Mehrzahl der 230 rekrutierten Patienten männlich (69%), „weiß“ (99,6%) und im Mittel 62 Jahre alt. Das mittlere FEV_1 nach Bronchodilatation betrug 1,55 l (GOLD II [57%], GOLD III [35%], GOLD IV [7%]). Die mittlere Ansprechbarkeit für $Beta_2$-Agonisten lag bei 18% des Ausgangswertes (0,203 l). Mit Ausnahme von anderen lang wirksamen $Beta_2$-Agonisten und Anticholinergika waren alle Atemwegstherapeutika als Begleittherapie zulässig (z. B. inhalative Steroide [49%], Xanthine [7%]).

Lungenfunktion

In den 48-wöchigen Studien bewirkte Striverdi Respimat (5 Mikrogramm einmal täglich morgens) innerhalb von 5 Minuten nach der ersten Dosis eine signifikante Verbesserung (p <0,0001) der Lungenfunktion (mittlere Zunahme des FEV_1 um 0,130 l, verglichen mit einem Ausgangswert von 1,18 l vor der Behandlung). Die signifikante Verbesserung der Lungenfunktion hielt über die Dauer von 24 Stunden an (mittlere Zunahme des FEV_1 AUC_{0-3} um 0,162 l im Vergleich zu Placebo, p <0,0001; mittlere Zunahme des 24-Stunden-FEV_1-Tiefstwertes um 0,071 l im Vergleich zu Placebo, p <0,0001). Die Verbesserung der Lungenfunktion ließ sich bei Anwendern und Nicht-Anwendern von Tiotropium gleichermaßen beobachten. Das Ausmaß der bronchodilatatorischen Wirkung von Olodaterol (FEV_1 AUC_{0-3}) hing vom Grad der Reversibilität der Einschränkung des Atemflusses zu Behandlungsbeginn ab (gemessen unter Anwendung eines kurz-wirksamen Beta-Agonisten). Bei Patienten mit einem höheren Grad der Reversibilität zu Behandlungsbeginn zeigte Olodaterol generell eine stärkere bronchodilatatorische Wirkung als bei Patienten mit einem geringeren Grad der Reversibilität zu Behandlungsbeginn. Bei Patienten mit schwererer COPD hatten sowohl Olodaterol als auch die aktive Vergleichssubstanz eine geringere bronchodilatatorische Wirkung (gemessen in Liter). Die bronchodilatatorische Wirkung von Striverdi Respimat hielt über die 48-wöchige Behandlungsphase hinweg an. Striverdi Respimat führte im Vergleich zu Placebo außerdem zu einer Verbesserung der morgendlichen und abendlichen maximalen exspiratorischen Atemflussrate (PEFR), die anhand der täglichen Aufzeichnungen der Patienten ermittelt wurde.

In den 6-wöchigen Studien bewirkte Striverdi Respimat im Vergleich zu Placebo über das gesamte 24-Stunden-Dosierintervall hinweg signifikant stärkere Effekte auf das FEV_1:

Mittlere Zunahme der FEV_1 AUC_{0-3} im Vergleich zu Placebo: 0,175 l (Studien 5 und 6) bzw. 0,211 l (Studien 7 und 8), jeweils p <0,0001; mittlere Zunahme der FEV_1 AUC_{0-24} im Vergleich zu Placebo: 0,137 l (Studien 5 und 6) bzw. 0,168 l (Studien 7 und 8), jeweils p <0,0001; mittlere Zunahme des 24-Stunden-FEV_1-Tiefstwertes im Vergleich zu Placebo: 0,102 l (Studien 5 und 6) bzw. 0,134 l (Studien 7 und 8), jeweils p <0,0001.

Die Verbesserung der Lungenfunktion war vergleichbar mit der Wirkung von Formoterol zweimal täglich (Studien 5 und 6: mittlere Zunahme der FEV_1 AUC_{0-3} im Vergleich zu Placebo: 0,205 l; mittlere Zunahme des 24-Stunden-FEV_1-Tiefstwertes im Vergleich zu Placebo: 0,108 l; jeweils p <0,0001), und ebenso vergleichbar mit der Wirkung von Tiotropium einmal täglich mit dem HandiHaler angewendet (Studien 7 und 8: mittlere Zunahme der FEV_1 AUC_{0-3} im Vergleich zu Placebo: 0,211 l; mittlere Zunahme des 24-Stunden-FEV_1-Tiefstwertes im Vergleich zu Placebo: 0,129 l; jeweils p <0,0001).

Dyspnoe, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Anwendung von Notfallmedikation, allgemeine Bewertung durch den Patienten

In den replizierten, Placebo- und Verum-kontrollierten 48-wöchigen Studien (Studien 1 und 2) wurden auch der „Transition Dyspnea Index“ (TDI) und der Fragebogen „St. George’s Respiratory Questionnaire“ (SGRQ) verwendet.

Nach 24 Wochen gab es im Bezug auf den Dyspnoe-Score (TDI Focal Score) keine signifikanten Unterschiede zwischen Striverdi Respimat, Formoterol und Placebo. Dies lag an einer unerwarteten Verbesserung in der Placebogruppe in einer Studie (siehe Tabelle 1). In einer Post-hoc-Analyse, in der Behandlungsabbrüche berücksichtigt wurden, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Striverdi Respimat und Placebo.

Tabelle 1: Dyspnoe-Score (TDI Focal Score) nach 24 Wochen Behandlung

		Mittelwert nach Behandlungsgruppe	Differenz zu Placebo: Mittelwert (p-Wert)
Primäre Analyse	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg einmal täglich	1,9 (0,2)	0,3 (p = 01704)
	Formoterol 12 µg zweimal täglich	1,8 (0,2)	0,2 (p = 0,3718)
Post-hoc-Analyse	Placebo	1,5 (0,2)	
	Olodaterol 5 µg einmal täglich	2,0 (0,2)	0,5 (p = 0,0270)
	Formoterol 12 µg zweimal täglich	1,8 (0,2)	0,4 (p = 0,1166)

Nach 24 Wochen verbesserte Striverdi Respimat im Vergleich zu Placebo den mittleren SGRQ-Gesamtscore signifikant (siehe Tabelle 2). Diese Verbesserung ließ sich für alle drei Kategorien des SGRQ beobachten (Krankheitssymptome, Aktivitäten, Belastungen). Die Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores überstieg bei einer größeren Zahl der mit Striverdi Respimat als der mit Placebo behandelten Patienten den geringsten klinisch relevanten Unterschied (MCID) von 4 Einheiten (50,2% versus 36,4%, p <0,0001).

Tabelle 2: SGRQ-Gesamtscore nach 24 Wochen Behandlung

		Mittelwert nach Behandlungsgruppe (Veränderung	Differenz zu Placebo: Mittelwert (p-Wert)

		gegenüber dem Ausgangswert)	
Gesamtscore	Ausgangswert	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5 µg einmal täglich	38,8 (-5,6)	-2,8 (p = 0,0034)
	Formoterol 12 µg zweimal täglich	40,4 (-4,0)	-1,2 (p = 0,2009)

Die mit Striverdi Respimat behandelten Patienten wendeten sowohl tagsüber als auch nachts weniger Salbutamol als Notfallmedikation an als die Patienten, die Placebo erhielten.
In allen 48-wöchigen Studien nahmen die mit Striverdi Respimat behandelten Patienten eine deutlichere Besserung ihrer Atemwegserkrankung wahr als die Patienten, die Placebo erhielten, wie anhand der PGR-Skala (Patient´s Global Rating) ermittelt wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Striverdi Respimat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einführung

Informationen zur Pharmakokinetik von Olodaterol wurden an gesunden Probanden sowie an COPD- und Asthma-Patienten nach Inhalation von Dosen im und oberhalb des therapeutischen Bereichs gewonnen.
Olodaterol zeigte eine lineare Pharmakokinetik mit einem dosisproportionalen Anstieg der systemischen Exposition nach Inhalation von Einzeldosen zwischen 5 und 70 Mikrogramm sowie von Mehrfachdosen zwischen 2 und 20 Mikrogramm einmal täglich.
Bei wiederholter einmal täglicher Inhalation wurde nach 8 Tagen der Steady-State der Olodaterol- Plasmakonzentration erreicht. Das Ausmaß der Exposition nahm im Vergleich zu einer Einzeldosis bis auf das 1,8-fache zu.

Allgemeine Merkmale des Wirkstoffs nach Anwendung des Arzneimittels

Resorption

Die maximale Olodaterol-Plasmakonzentration wird normalerweise innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach der Inhalation des Arzneimittels erreicht. Bei gesunden Freiwilligen wurde die absolute Bioverfügbarkeit von Olodaterol nach Inhalation auf etwa 30% geschätzt, wohingegen die absolute Bioverfügbarkeit bei Verabreichung als Lösung zum Einnehmen weniger als 1% betrug. Somit wird die systemische Verfügbarkeit von Olodaterol nach Inhalation im Wesentlichen durch die Resorption über die Lunge bestimmt.

Verteilung

Olodaterol zeigt sowohl nach Inhalation als auch nach intravenöser Anwendung eine Multi- Kompartiment-Dispositionskinetik. Das Verteilungsvolumen ist hoch (1.110 l) und lässt auf extensive Verteilung im Gewebe schließen. Die Bindung von ^{14}C-Olodaterol an menschliche Plasmaproteine erfolgt in vitro konzentrationsunabhängig und liegt bei etwa 60%.
Olodaterol ist ein Substrat für die Transportproteine PGP, OAT1, OAT3 und OCT1. Für die folgenden Transportproteine ist Olodaterol kein Substrat: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 und OCT3.

Biotransformation

Olodaterol wird im Wesentlichen durch direkte Glucuronidierung sowie durch O-Demethylierung an der Methoxygruppe und nachfolgende Konjugation metabolisiert. Von den sechs bekannten Metaboliten bindet nur das unkonjugierte Demethylierungsprodukt an Beta$_2$-Rezeptoren. Dieser Metabolit ist jedoch nach fortgesetzter Inhalation der empfohlenen therapeutischen Dosis oder in bis zu 4-fach höherer Dosierung im Plasma nicht nachweisbar. Daher wird einzig Olodaterol als für die pharmakologische Wirkung relevant erachtet.
An der O-Demethylierung von Olodaterol sind die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C9 und CYP2C8 beteiligt, während CYP3A4 unbedeutend ist. An der Bildung von Olodaterol-Glucuroniden sind nachweislich die Isoformen UGT2B7, UGT1A1, UGT1A7 und UGT1A9 der Uridindiphosphat- Glycosyltransferase beteiligt.

Elimination

Die Gesamt-Clearance von Olodaterol bei gesunden Freiwilligen liegt bei 872 ml/min und die renale Clearance bei 173 ml/min.
Nach intravenöser Gabe von ^{14}C-markiertem Olodaterol wurden 38% der radioaktiven Dosis im Urin und 53% in den Fäzes nachgewiesen. Der im Urin nachgewiesene Anteil an unverändertem Olodaterol lag nach intravenöser Gabe bei 19%. Nach oraler Anwendung wurden nur 9% der Radioaktivität (0,7% unverändertes Olodaterol) im Urin nachgewiesen, der Hauptanteil (84%) hingegen in den Fäzes gefunden. Über 90% der Dosis wurden innerhalb von 6 Tagen nach intravenöser bzw. 5 Tagen nach oraler Verabreichung ausgeschieden. Nach Inhalation belief sich die Ausscheidung von unverändertem Olodaterol im Urin innerhalb des Dosierintervalls bei gesunden Freiwilligen im Steady-State auf 5 – 7% der Dosis.
Nach Inhalation sinkt die Olodaterol-Plasmakonzentration in einem mehrphasigen Verlauf, die terminale

Halbwertszeit beträgt etwa 45 Stunden.

Merkmale bei Patienten

Mit den Daten aus zwei kontrollierten klinischen Studien, an denen 405 Patienten mit COPD und 296 Patienten mit Asthma teilgenommen hatten, die mit Striverdi Respimat behandelt worden waren, wurde eine pharmakokinetische Metaanalyse durchgeführt.

Die Analyse zeigte, dass bei COPD-Patienten auf Grundlage der Effekte von Lebensalter, Geschlecht und Körpergewicht auf die systemische Exposition nach Inhalation von Striverdi Respimat keine Dosisanpassung notwendig ist.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung gab es keine klinisch relevante Erhöhung der systemischen Exposition.

Leberinsuffizienz

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung zeigten weder bei der Olodaterol- Elimination noch bei der Proteinbindung Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde keine Studie durchgeführt.

Ethnische Abstammung

Der Vergleich pharmakokinetischer Daten innerhalb und zwischen Studien ergab eine Tendenz zu einer höheren systemischen Exposition für Japaner und andere Asiaten im Vergleich zu Kaukasiern. In klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu einem Jahr, an denen Asiaten und Kaukasier teilnahmen, die Striverdi Respimat in Dosen bis zum 2-fachen der empfohlenen therapeutischen Dosis erhielten, ergaben sich keine Bedenken bezüglich der Sicherheit.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die klinische Relevanz wird als gering bewertet.

Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz von Leiomyomen im Mesovarium beobachtet, bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Leiomyomen am Uterus und von Leiomyosarkomen. Dies gilt als Klasseneffekt bei Nagetieren nach einer Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von $Beta_2$-Agonisten. Bisher sind $Beta_2$-Agonisten nicht mit Krebserkrankungen beim Menschen in Zusammenhang gebracht worden.

Bei Ratten traten nach der Inhalation von Dosen bis zu 1.054 Mikrogramm/kg/Tag keine teratogenen Effekte auf. Diese Dosis entspricht etwa dem 1.600-fachen der empfohlenen täglichen Höchstdosis für erwachsene Menschen (5 Mikrogramm), umgerechnet auf mg/m^2. Bei trächtigen NZW-Kaninchen zeigte sich nach inhalativer Verabreichung einer Olodaterol-Dosis von 2.489 Mikrogramm/kg/Tag (mehr als das 3.500-fache der empfohlenen täglichen Höchstdosis für Erwachsene, bezogen auf die AUC_{0-24}) eine fetale Toxizität, wie sie typischerweise nach Beta-Adrenozeptor-Stimulation auftritt, u. a. ungleichmäßige Verknöcherung, verkürzte/verkrümmte Knochen, teilgeöffnete Augen, Gaumenspalte, kardiovaskuläre Abnormitäten. Nach einer Inhalationsdosis von 974 Mikrogramm/kg/Tag traten keine signifikanten Effekte auf. Diese Dosis entspricht etwa dem 1.580-fachen der empfohlenen täglichen Höchstdosis für erwachsene Menschen, bezogen auf mg/m^2.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumedetat
gereinigtes Wasser
wasserfreie Citronensäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art und Material des Behältnisses in Kontakt mit dem Arzneimittel:

Die Lösung ist abgefüllt in einer Polyethylen/Polypropylen-Patrone mit einer Schutzkappe aus Polypropylen mit integriertem Silikondichtungsring. Die Patrone befindet sich in einem Aluminiumzylinder.

Jede Patrone enthält 4 ml Lösung zur Inhalation.

Packungsgrößen und beigefügtes Medizinprodukt:

Einzelpackung: 1 Respimat Inhalator und 1 Patrone mit 60 Sprühstößen (30 therapeutische Dosen)

Doppelpackung: 2 Einzelpackungen, bestehend aus jeweils 1 Respimat Inhalator und 1 Patrone mit 60

Sprühstößen (30 therapeutische Dosen)
Dreifachpackung: 3 Einzelpackungen, bestehend aus jeweils 1 Respimat Inhalator und 1 Patrone mit 60 Sprühstößen (30 therapeutische Dosen)
Klinikpackung: 8 Einzelpackungen, bestehend aus jeweils 1 Respimat Inhalator und 1 Patrone mit 60 Sprühstößen (30 therapeutische Dosen)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. Zulassungsnummer

135232

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

25. November 2013

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig