

STRIVERDI[®]

RESPIMAT[®]

(cloridrato de olodaterol)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Solução para inalação

2,5mcg por puff (dose diária = 2 puffs)

**Striverdi® Respimat®
olodaterol****APRESENTAÇÃO**

Solução para inalação 2,5mcg por puff: frasco de 4ml (60 puffs que equivalem a um mês de tratamento) acompanhado do inalador RESPIMAT

**INALAÇÃO ORAL
USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada puff libera 2,5mcg de olodaterol (dose diária = 2 puffs), correspondentes a 2,7mcg de cloridrato de olodaterol (1 puff = conteúdo expelido após apertar 1 vez o botão do inalador RESPIMAT)

Excipientes: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico, água purificada, ácido cítrico.

1. INDICAÇÕES

Tratamento de manutenção de longa duração em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica-DPOC (incluindo bronquite crônica e enfisema), para reduzir a obstrução do fluxo de ar, para melhorar a qualidade de vida e a tolerância ao exercício, em dose única diária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de desenvolvimento clínico de fase III para STRIVERDI RESPIMAT incluiu quatro pares de estudos replicados, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo em 3.533 pacientes com DPOC (1.281 receberam a dose de 5mcg e 1.284 receberam a dose de 10mcg):

- (i) Dois estudos replicados, controlados por placebo, paralelos, de 48 semanas (Estudos 1 e 2)^{1,2}
- (ii) Dois estudos replicados, controlados por placebo e por ativo, paralelos, de 48 semanas, com formoterol 12mcg 2x/dia como comparador ativo (Estudos 3 e 4)³
- (iii) Dois estudos replicados, controlados por placebo e por ativo, cruzados, de 6 semanas, com formoterol 12mcg 2x/dia como comparador ativo (Estudos 5 e 6)⁴
- (iv) Dois estudos replicados, controlados por placebo e por ativo, cruzados, de 6 semanas, com tiotrópio HandiHaler 18 mcg 1x/dia como comparador ativo (Estudos de 7 e 8)⁵

Todos os estudos incluíram medidas de função pulmonar (volume expiratório forçado em 1 segundo, VEF₁); os estudos de 48 semanas avaliaram pico (AUC₀₋₃) e vale das respostas de função pulmonar, enquanto os estudos de 6 semanas avaliaram o perfil da função pulmonar ao longo de um intervalo de dose de 24 horas contínuo. Os dois estudos replicados, controlados por placebo e por ativo de 48 semanas também incluíram o Questionário Respiratório de St. George (SGRQ) como medida da qualidade de vida relacionada à saúde.

Pacientes incluídos no programa de Fase III tinham 40 anos de idade ou mais, com diagnóstico clínico de DPOC, com história de tabagismo de pelo menos 10 maços-ano e com disfunção pulmonar moderada a muito grave (VEF₁ pós broncodilatador <80% do normal previsto (estádio GOLD II-IV); relação VEF₁/CVF pós broncodilatador <70%).

Características dos pacientes

A maioria dos 3.104 pacientes recrutados nos estudos globais de 48 semanas [Estudos 1 e 2, Estudos 3 e 4] eram homens (77%), brancos (66%) ou asiáticos (32%), com média de idade de 64 anos. O VEF₁ médio após broncodilatador foi 1,38L (GOLD II [50%], GOLD III [40%], GOLD IV [10%]). A média da resposta ao beta₂-agonista foi de 15% do basal (0,160 L). Com exceção dos outros beta₂-agonistas de longa duração, todas as medicações pulmonares foram permitidas como terapia concomitante (por exemplo, tiotrópio [24%], ipratrópio [25%], corticóides inalatórios [45%], xantinas [16%]); a inclusão dos pacientes foi estratificada por uso de tiotrópio. Em todos os quatro estudos, os objetivos primários de eficácia em função pulmonar foram: alteração da AUC₀₋₃ do VEF₁ pré-tratamento e alteração do vale do VEF₁ basal pré-tratamento (após 12 semanas nos Estudos 1 e 2; após 24 semanas nos Estudos 3 e 4).

Os estudos de 6 semanas [Estudos 5 e 6, Estudos 7 e 8] foram conduzidos na Europa e na América do Norte. Nos Estudos 5 e 6, a maioria dos 199 pacientes recrutados eram homens (53%) e brancos (93%), com uma média de idade de 63 anos. A média de VEF₁ pós-broncodilatador foi 1,43L (GOLD II [54%], GOLD III [39%], GOLD IV [7%]). A média de resposta ao beta₂-agonista foi 17% do basal (0,187L). Com exceção dos outros beta₂-agonistas de longa duração, todas as medicações pulmonares foram permitidas como terapia concomitante (por exemplo,

tiotropio [24%], ipratrópio [16%], corticóides inalatórios [31%], xantinas [0.5%]). Nos Estudos 7 e 8, a maioria dos 230 pacientes recrutados eram homens (69%) e brancos (99,6%), com média de idade de 62 anos. A média do VEF₁ pós-broncodilatador foi de 1,55L (GOLD II [57%], GOLD III [35%], GOLD IV [7%]). A resposta ao beta₂-agonista foi 18% do basal (0,203L). Com exceção dos outros beta₂-agonistas de longa duração e anticolinérgicos, todas as outras medicações pulmonares foram permitidas como terapia concomitante (por exemplo, corticóides inalatórios [49%], xantinas [7%]).

Função pulmonar

Nos estudos de 48 semanas, 5 mcg de STRIVERDI RESPIMAT, administrado 1x/dia pela manhã, ofereceu uma melhora significativa ($p < 0,0001$) na função pulmonar dentro de 5 minutos após a primeira dose (média de aumento de 0,130L no VEF₁ em comparação ao basal de pré-tratamento de 1,18L). A melhora significativa na função pulmonar manteve-se por 24 horas (média de aumento de 0,162L na AUC₀₋₃ do VEF₁ em comparação com placebo, $p < 0,0001$; média de aumento de 0,071L no vale de VEF₁ de 24 horas em relação ao placebo, $p < 0,0001$); a melhora na função pulmonar foi evidente tanto em usuários de tiotropio quanto em não usuários de tiotropio. As melhoras na AUC₀₋₃ do VEF₁ e no vale de VEF₁ foram comparáveis às do formoterol 2x/dia. Os efeitos broncodilatadores de STRIVERDI RESPIMAT se mantiveram durante todo o período de tratamento de 48 semanas. STRIVERDI Respimat também melhorou as PEFR (taxas de pico do fluxo expiratório) matinal e vespertina, medidas pelas anotações diárias do paciente em comparação ao placebo.

Nos estudos de 6 semanas, STRIVERDI RESPIMAT mostrou uma resposta de VEF₁ significativamente maior em comparação com placebo ($p < 0,0001$) ao longo de todo o intervalo de dose de 24 horas (Figura 1, Figura 2, Tabela 1).

Figura 1 Perfil de VEF₁ para 5mcg de STRIVERDI RESPIMAT e placebo ao longo do intervalo de dose contínuo de 24 horas (estudos 5 e 6, conjunto de dados combinado; anticolinérgicos permitidos como medicação concomitante)

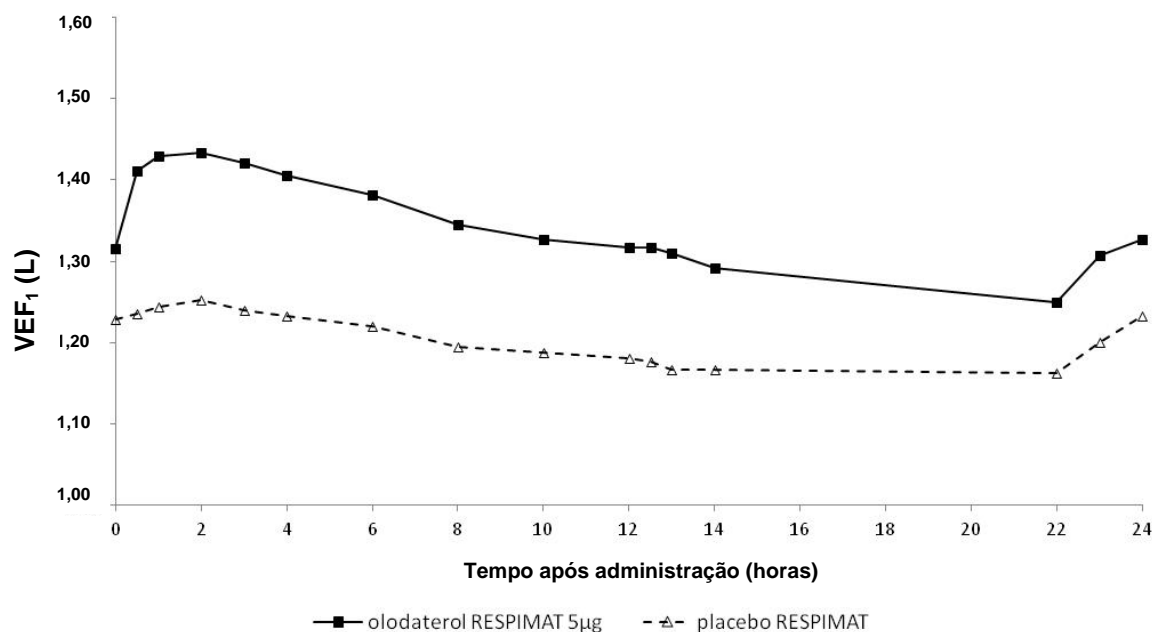


Figura 2 Perfil de VEF₁ para 5mcg de STRIVERDI RESPIMAT e placebo ao longo do intervalo contínuo de dose de 24 horas (Estudos 7 e 8, conjunto de dados combinado; anticolinérgicos permitidos como medicação concomitante)

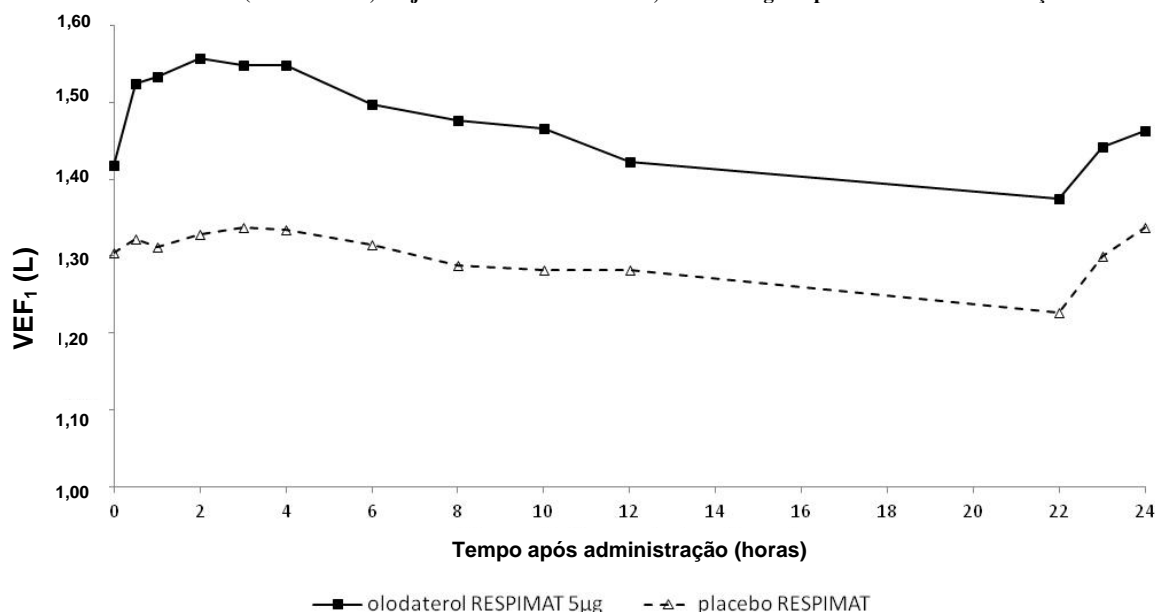


Tabela 1 Diferenças em VEF₁ para 5mcg de STRIVERDI RESPIMAT em comparação ao placebo ao longo de um intervalo de dose contínuo de 24 horas após 6 semanas de tratamento nos Estudos 5 e 6 (conjunto de dados combinado) e Estudos 7 e 8 (conjunto de dados combinado)

	VEF ₁ : diferença vs placebo (L) ¹			
	Média em 3h	Média em 12 h	Média em 24h	Vale
Estudos 5 e 6	0,175	0,160	0,137	0,102
Estudos 7 e 8	0,211	0,193	0,168	0,134

¹ VEF₁ basal pré-tratamento = 1,26L (Estudos 5 e 6) e 1,33L (Estudos 7 e 8)

Qualidade de vida relacionada à saúde, uso de medicação de resgate, Avaliação Global do Paciente

O Questionário Respiratório de St. George (SGRQ) também foi incluído no estudo replicado, controlado por placebo e por ativo, de 48 semanas [Estudos 3 e 4]. Após 24 semanas, STRIVERDI RESPIMAT melhorou significativamente a média de pontuação total do SGRQ comparado ao placebo (Tabela 2); a melhora foi observada em todos os 3 domínios do SGRQ (sintomas, atividades, impacto). Mais pacientes tratados com STRIVERDI RESPIMAT tiveram uma melhora na pontuação total SGRQ maior do que o MCID (4 unidades) comparados ao placebo (50,2% vs 36,4%, p<0,0001).

Tabela 2: SGRQ total e escores nos domínios após 24 semanas de tratamento

		Média de tratamento (mudança do basal)	Diferença vs placebo
			Média (valor p)
Pontuação total	Basal	44,4	
	Placebo	41,6 (-2,8)	
	Olodaterol 5mcg 1x/dia	38,8 (-5,6)	-2,8 (p=0,0034)
	Formoterol 12mcg 2x/dia	40,4 (-4,0)	-1,2 (p=0,2009)
Sintomas	Placebo	46,0	
	Olodaterol 5mcg 1x/dia	41,1	-4,8 (p=0,0004)
	Formoterol 12mcg 2x/dia	43,7	-2,3 (p=0,0924)
Atividades	Placebo	55,3	
	Olodaterol 5mcg 1x/dia	52,9	-2,4 (p=0,0455)
	Formoterol 12mcg 2x/dia	55,0	-0,3 (p=0,7797)
Impacto	Placebo	32,3	
	Olodaterol 5mcg 1x/dia	29,7	-2,6 (p=0,0157)
	Formoterol 12mcg 2x/dia	30,8	-1,5 (p=0,1605)

Pacientes tratados com STRIVERDI RESPIMAT usaram menos salbutamol de resgate durante o dia e à noite em comparação com pacientes tratados com placebo.

Em cada um dos estudos de 48 semanas, os pacientes tratados com STRIVERDI RESPIMAT perceberam uma melhora maior na sua condição respiratória em comparação ao placebo, medida por uma escala de Avaliação Global do Paciente (PGR), fornecendo mais evidências sobre o benefício nos sintomas.

Tolerância ao exercício

O efeito de STRIVERDI RESPIMAT na tolerância ao exercício limitada por sintomas em pacientes com DPOC foi investigado em dois estudos replicados, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e cruzados, de 6 semanas. Nestes estudos, STRIVERDI RESPIMAT melhorou significativamente a capacidade de exercício em 14,0% ($p=0,0002$) e 11,8% ($p=0,0018$) em comparação ao placebo. STRIVERDI RESPIMAT também reduziu a hiperinsuflação pulmonar (reduziu a capacidade funcional residual, CFR), resultando em aumento da capacidade inspiratória em repouso e durante o exercício em relação ao placebo⁶.

1. Allen L, Ting N, Kunz C, De Bellis D. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2 actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) delivered by the Respimat® inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
2. Allen L, Ting N, Kunz C, Sabatino K. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2 actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) delivered by the Respimat® inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
3. Hart L, Ting N, Kunz C, Radke L. Combined analysis of studies 1222.13 and 1222.14: randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2 actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 weeks of twice daily Foradil® (12 mcg) delivered by the Aerolizer® Inhaler, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
4. Nivens C, Wang F, O'Keefe N. Combined analysis of efficacy data obtained in Studies 1222.24 and 1222.25 - Randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over studies to determine the 24-hour FEV1-time profiles of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2 actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]), administered once daily with the Respimat® Inhaler, and orally inhaled Foradil® (12 mcg) administered twice daily with the Aerolizer® Inhaler, after 6 weeks of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
5. Seibt V. Combined analysis of efficacy data obtained in Studies 1222.39 and 1222.40 - Randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over studies to characterize the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5 mcg and 10 mcg (oral inhalation, delivered by Respimat(r) Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the Handy Haler(r)) after 6 weeks of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
6. Wasmund A. Randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5µg [2 actuations of 2.5µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat(r) Inhaler on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O olodaterol é um agonista beta₂-adrenérgico de longa duração (pelo menos 24 horas), com alta afinidade e seletividade pelos adrenoreceptores beta₂ humanos, com rápido início de ação; exerce seu efeito farmacológico por ligação e ativação destes receptores nas vias aéreas após administração tópica por inalação, resultando na estimulação da adenilciclase intracelular, uma enzima que media a síntese do AMP cíclico, cujos níveis elevados induzem broncodilatação pelo relaxamento da musculatura lisa das vias respiratórias.

Os beta-adrenoreceptores são divididos em três subtipos: beta₁ (expressos predominantemente no músculo liso cardíaco), beta₂ (expressos predominantemente na musculatura lisa das vias respiratórias) e beta₃ (expressos predominantemente no tecido adiposo). Os agonistas beta₂ causam broncodilatação. Embora os adrenoreceptores beta₂ sejam os receptores predominantes na musculatura lisa das vias respiratórias, também estão presentes na superfície de várias outras células, como células epiteliais do pulmão e endoteliais do coração. A função precisa dos receptores beta₂ no coração não é conhecida, mas sua presença levanta a possibilidade que mesmo agonistas beta₂-adrenérgicos altamente seletivos possam ter efeitos cardíacos.

Estudos *in vitro* têm mostrado uma atividade agonista de olodaterol 219 vezes maior nos adrenoreceptores beta₂ do que nos adrenoreceptores beta₁ e 1.622 vezes maior do que nos adrenoreceptores beta₃.

- Efeitos na eletrofisiologia cardíaca: o efeito do olodaterol sobre o intervalo QT/QTc do ECG foi investigado em um estudo duplo-cego, randomizado, com controle ativo (moxifloxacino) e com placebo, em 24 homens e mulheres voluntários saudáveis. Em dose única de 10, 20, 30 e 50 microgramas, demonstrou que, em comparação com o placebo, as médias de alteração no intervalo QT basal de 20 minutos a 2 horas após a administração tiveram um aumento dose-dependente de 1,6 (10mcg de olodaterol) a 6,5 ms (50mcg de olodaterol), com os limites superiores dos intervalos de confiança (IC) de 90% de dois lados sendo menos de 10 ms com todas as doses.

STRIVERDI RESPIMAT PROFISSIONAL

O efeito de 5mcg e 10mcg de STRIVERDI RESPIMAT na frequência e ritmo cardíaco foi avaliado pela gravação contínua por 24 horas do ECG (monitoramento de Holter) em um subgrupo de 772 pacientes nos estudos de Fase 3 de 48 semanas, controlados por placebo. Não houve tendências relacionadas à dose ou ao tempo nem foram observados padrões nas médias das alterações de frequência cardíaca ou em batimentos prematuros. Mudanças em relação aos batimentos prematuros do basal até o final do tratamento não indicaram diferenças significativas entre olodaterol 5 mcg, 10 mcg e placebo.

Farmacocinética

Informações sobre a farmacocinética do olodaterol foram obtidas de indivíduos saudáveis, de pacientes com DPOC ou com asma após inalação oral de doses terapêuticas ou acima da dose terapêutica. O olodaterol demonstrou farmacocinética linear com um aumento da exposição sistêmica proporcional à dose após inalação de dose única de 5 a 70mcg e doses múltiplas, uma vez ao dia, de 2 a 20mcg.

O estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas após inalações repetidas uma vez ao dia foi atingido após 8 dias e a extensão da exposição aumentou em até 1,8 vezes, em comparação com uma dose única.

- **Absorção:** o olodaterol é rapidamente absorvido, atingindo concentrações plasmáticas máximas geralmente em 10 a 20 minutos após a inalação. Em voluntários saudáveis a biodisponibilidade absoluta de olodaterol após a inalação foi estimada em cerca de 30%, enquanto que para a solução oral foi inferior a 1%. Portanto, a disponibilidade sistêmica de olodaterol após inalação é determinada principalmente pela absorção pulmonar, enquanto que qualquer parte da dose deglutida contribui de forma desprezível para a exposição sistêmica.
- **Distribuição:** o olodaterol exibe cinética de tendência multicompartmental após a inalação bem como administração intravenosa. O volume de distribuição é alto (1110L), sugerindo extensa distribuição no tecido. A ligação do ^{14}C -olodaterol às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* é independente da concentração e é de aproximadamente 60%.
- **Biotransformação:** o olodaterol é metabolizado substancialmente por glicuronidação direta (as isoformas UGT2B7, UGT1A1, 1A7 e 1A9 da uridina difosfato glicosil transferase mostraram-se envolvidas) e por O-desmetilação na fração metoxi seguido por conjugação (estão envolvidas as isozimas do citocromo P450 CYP2C9 e CYP2C8, com uma contribuição desprezível da CYP3A4). Dos 6 metabólitos identificados, somente o produto de desmetilação não conjugado (SOM 1522) se liga aos receptores beta; no entanto, este não é detectável no plasma após inalação crônica da dose terapêutica recomendada ou doses até 4 vezes maiores. Portanto, o olodaterol é considerado o único composto relevante para a ação farmacológica.
- **Eliminação:** o *clearance* total do olodaterol em voluntários saudáveis é de 872 mL/min e o clearance renal é de 173 mL/min. A meia-vida terminal após administração intravenosa é de 22 horas. A meia-vida terminal após a inalação, ao contrário, é cerca de 45 horas, indicando que esta é determinada mais pelos processos de absorção do que pelos de eliminação. Após administração intravenosa de ^{14}C -olodaterol, 38% da dose radioativa foi recuperada na urina e 53% nas fezes. A quantidade de olodaterol inalterado recuperado na urina após a administração intravenosa foi de 19% e após a administração oral, apenas 9% da radioatividade foi recuperada na urina, enquanto a maior parte foi recuperada nas fezes (84%). Mais de 90% da dose foi excretada dentro de 6 e 5 dias após a administração oral e intravenosa, respectivamente. Após inalação, a excreção de olodaterol inalterado na urina dentro do intervalo das doses em voluntários saudáveis no estado de equilíbrio foi de 5-7% da dose.

Efeito da idade, sexo e peso: uma meta-análise de farmacocinética foi realizada utilizando dados de 2 estudos clínicos controlados, que incluíram 405 pacientes com DPOC e 296 pacientes com asma que receberam tratamento com STRIVERDI RESPIMAT. A análise mostrou que não há necessidade de ajuste de dose baseado no efeito da idade, sexo e peso na exposição sistêmica em pacientes com DPOC após a inalação de STRIVERDI RESPIMAT.

Insuficiência renal: em indivíduos com disfunção renal grave ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ mL/min}$) a exposição sistêmica ao olodaterol foi em média 1,4 vezes maior. A magnitude do aumento da exposição não causa preocupações relativas à segurança, tendo em vista a experiência de segurança do tratamento com STRIVERDI RESPIMAT em estudos clínicos de até 1 ano com até o dobro da dose terapêutica recomendada.

Insuficiência hepática: a exposição sistêmica ao olodaterol não foi afetada pela presença de insuficiência hepática leve e moderada. Não foi investigado o efeito da insuficiência hepática grave na exposição sistêmica ao olodaterol.

Raça: a comparação de dados farmacocinéticos dentro e entre os estudos revelou uma tendência para maior exposição sistêmica em japoneses e outros asiáticos do que em caucasianos. Não foram identificadas preocupações relativas à segurança em estudos clínicos de até 1 ano com caucasianos e asiáticos com STRIVERDI RESPIMAT, com doses até o dobro da dose terapêutica recomendada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade ao olodaterol ou a qualquer excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

STRIVERDI RESPIMAT não deve ser usado para asma, pois sua eficácia e segurança em longo prazo não foram estudadas em asma. Também não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo, ou seja, como terapia de resgate.

- Hipersensibilidade: como todos os outros medicamentos, podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após a administração.
- Broncoespasmo paradoxal: como outros inalatórios, STRIVERDI RESPIMAT pode levar a broncoespasmo paradoxal, com risco de vida; neste caso, deve ser imediatamente descontinuado e substituído por terapia alternativa.
- Efeitos sistêmicos: agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração devem ser administrados com precaução em pacientes com distúrbios cardiovasculares, especialmente insuficiência coronariana, arritmias cardíacas, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e hipertensão arterial; em pacientes com distúrbios convulsivos ou tireotóxicose; em pacientes com prolongamento do intervalo QT conhecido ou suspeito e em pacientes muito sensíveis às aminas simpatomiméticas. Foram excluídos dos estudos clínicos os pacientes com história de infarto do miocárdio ou hospitalizados por falência cardíaca no ano anterior, pacientes com arritmia cardíaca instável ou de risco ou com diagnóstico de taquicardia paroxismal (>100 batimentos por minuto). Portanto, a experiência nestes pacientes é limitada e STRIVERDI RESPIMAT deve ser usado com cautela.
- Efeitos cardiovasculares: assim como outros agonistas beta₂-adrenérgicos, o olodaterol pode produzir efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns pacientes, como aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e/ou dos sintomas. Se ocorrerem tais efeitos, pode ser necessário descontinuar o tratamento. Além disso, há relatos de que agonistas beta-adrenérgicos produziram alterações do eletrocardiograma (ECG), tais como o achatamento da onda T e depressão do segmento ST, embora se desconheça o significado clínico destas observações.
- Hipocalemia: agonistas beta₂-adrenérgicos podem produzir hipocalemia significativa em alguns pacientes, o que potencialmente pode levar a efeitos adversos cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é geralmente transitória, não necessitando suplementação. Em pacientes com DPOC grave, a hipocalemia pode ser potencializada por hipóxia e tratamento concomitante, o que pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas.
- Hiperglicemia: a inalação de doses elevadas de agonistas beta₂-adrenérgicos pode aumentar a glicose plasmática.

STRIVERDI RESPIMAT não deve ser usado em conjunto com quaisquer outros medicamentos que contenham agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração. Pacientes que estavam utilizando regularmente agonistas beta₂-adrenérgicos de curta ação inalatórios (por exemplo, 4x/dia) devem ser instruídos a usá-los somente para alívio de sintomas respiratórios agudos.

Este medicamento pode causar doping.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Não existem dados clínicos sobre fertilidade; estudos pré-clínicos não demonstraram efeitos adversos sobre a fertilidade.

Não há dados clínicos disponíveis sobre exposição na gravidez; dados pré-clínicos revelam efeitos típicos de agonistas beta-adrenérgicos em altas doses múltiplas das doses terapêuticas. Como qualquer medicamento, considerar o uso durante a gravidez somente se o benefício esperado à mãe for maior do que qualquer risco para o feto.

Deve-se considerar o efeito inibitório dos agonistas beta-adrenérgicos sobre a contração uterina.

Não estão disponíveis dados clínicos de lactantes expostas ao olodaterol; olodaterol e/ou metabólitos foram detectados no leite de ratas lactantes, mas não se sabe se passa para o leite materno humano. Desta forma, a decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/interromper a terapia com STRIVERDI RESPIMAT deve ser feita considerando-se o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

STRIVERDI RESPIMAT está classificado na categoria C de risco para gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Em geral a DPOC não ocorre em crianças; a segurança e a eficácia de STRIVERDI RESPIMAT não foram estabelecidas na população pediátrica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser informados que tontura foi relatada nos estudos clínicos. Portanto, deve-se recomendar cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas. Se os pacientes sentirem tontura devem evitar tais tarefas potencialmente perigosas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Administração concomitante de outros agentes adrenérgicos pode potencializar os efeitos indesejáveis do STRIVERDI RESPIMAT.

- Derivados da xantina, corticóides ou diuréticos não poupadores de potássio: o uso concomitante pode potencializar qualquer efeito hipocalêmico dos agonistas adrenérgicos.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo os colírios): podem diminuir ou antagonizar o efeito de STRIVERDI RESPIMAT. Portanto, STRIVERDI RESPIMAT somente deve ser usado em conjunto com bloqueadores beta-adrenérgicos se seu uso for imprescindível. Neste caso, os beta-bloqueadores cardiosseletivos podem ser considerados, embora devam ser administrados com cautela.
- Inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e drogas que prolongam o intervalo QTc: podem potencializar a ação de STRIVERDI RESPIMAT sobre o sistema cardiovascular.
- Interações farmacocinéticas: foram realizados estudos de interação usando fluconazol como modelo inibidor da CYP 2C9 e cetoconazol como inibidor potente da P-gp e CYP. A coadministração de fluconazol 400mg 1x/dia durante 14 dias não teve qualquer efeito relevante na exposição sistêmica ao olodaterol. Com o cetoconazol, observou-se um aumento da exposição sistêmica em 1,7 vezes (400mg 1x/dia por 14 dias; C_{max} de olodaterol aumentou em 66% e AUC_{0-1} em 68%); porém, não foram identificadas preocupações relativas à segurança em estudos clínicos de até 1 ano com STRIVERDI RESPIMAT com até o dobro da dose terapêutica recomendada. Nenhum ajuste de dose é necessário.
- Tiotrópio: a coadministração de 5mcg brometo de tiotrópio (em combinação de dose fixa com 10mcg de olodaterol com o inalador RESPIMAT) durante 21 dias não teve nenhum efeito relevante na exposição sistêmica ao olodaterol e vice versa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Não congelar. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descartar após 3 meses da inserção do frasco no inalador RESPIMAT.

STRIVERDI é uma solução transparente e incolor para ser usada com o inalador RESPIMAT.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR




Instruções de uso:




Inalador e frasco de STRIVERDI RESPIMAT




1) Inserção do frasco no inalador

Os seguintes passos 1-6 são necessários antes do primeiro uso:

 <p>1</p>	<p>1. Com a tampa amarela (A) fechada, aperte o dispositivo de segurança (E) e puxe a base transparente (G) para baixo.</p>
 <p>2a</p>  <p>2b</p>	<p>2. Retire o frasco (H) da embalagem. Pressione a parte estreita do frasco no inalador até ouvir um clique de encaixe.</p> <p>O frasco deve ser pressionado com firmeza contra uma superfície firme para assegurar que entrou completamente (2b). O frasco não ficará nivelado com o inalador, você ainda verá o anel de prata da extremidade inferior do frasco. Não remova o frasco após tê-lo inserido no inalador.</p>


 3	<p>3. Recoloque a base transparente. (G). Não remova a base transparente novamente.</p>
--	---

2) Para preparar o inalador STRIVERDI RESPIMAT para uso pela primeira vez

 4	<p>4. Manter o inalador STRIVERDI RESPIMAT na posição vertical, com a tampa amarela (A) fechada. Gire a base transparente (G) na direção das setas pretas do rótulo até ouvir um clique (meia volta).</p>
 5	<p>5. Abra a tampa amarela (A) até que fique travada em posição completamente aberta.</p>
 6	<p>6. Aponte o inalador em direção ao solo. Pressione o botão de liberação da dose (D). Feche a tampa amarela (A). Repita os passos 4, 5 e 6 até ver uma nuvem. Então repita os passos 4, 5 e 6 mais três vezes, para garantir que o inalador esteja pronto para uso. O inalador está pronto para ser usado. Estes passos não afetarão o número de doses disponíveis. Após a preparação, o inalador STRIVERDI RESPIMAT tem capacidade de fornecer 60 puffs (30 doses).</p>

Uso diário do seu inalador STRIVERDI RESPIMAT

Você precisará usar este inalador APENAS UMA VEZ AO DIA.
Cada vez que você utilizá-lo inale DOIS PUFFS.

 I	<p>I. Segure o inalador na posição vertical, com a tampa amarela (A) fechada, para evitar liberação acidental da dose. Gire a base transparente (G) na direção das setas pretas do rótulo até ouvir um clique (meia volta).</p>
--	---



II. Abrir a tampa amarela (A) até que trave em posição totalmente aberta. Expire lenta e completamente e então coloque os lábios em torno no bocal, sem cobrir as entradas de ar (C). Aponte o inalador para a parte posterior de sua garganta.

Enquanto inspira lenta e profundamente pela boca, pressione o botão de liberação de dose (D) e continue inspirando o mais lentamente possível. Prenda a respiração por 10 segundos ou o quanto puder com conforto.

III. Repita os passos I e II para liberar o segundo puff de forma a completar a dose diária.

Você precisará usar este inalador apenas UMA VEZ AO DIA.

Fechre a tampa amarela até o próximo uso do inalador STRIVERDI RESPIMAT.

Se o inalador não tiver sido utilizado por mais de 7 dias, libere um puff em direção ao solo; se não tiver sido utilizado por mais de 21 dias, repita os passos 4 a 6 até ver uma nuvem. Então repita os passos 4 a 6 por mais três vezes.

Quando providenciar um novo inalador STRIVERDI RESPIMAT



O inalador STRIVERDI RESPIMAT contém 60 puffs (30 doses). O indicador mostra aproximadamente quanto de medicação resta no frasco. Quando o indicador entrar na área vermelha da escala, existe medicação para aproximadamente 7 dias (14 puffs).

Quando o indicador atingir o final da escala vermelha (ou seja, todos os 60 puffs foram utilizados), o inalador estará vazio e se travará automaticamente. Neste momento, a base não poderá mais ser girada.

O inalador deverá ser descartado em no máximo 3 meses após o primeiro uso, mesmo se não tiver sido utilizada toda a medicação.

Como cuidar de seu inalador

Limpe o bocal, incluindo a parte metálica dentro dele, apenas com um pano úmido ou lenço de papel, pelo menos uma vez por semana. Qualquer pequena descoloração do bocal não afeta o funcionamento do seu inalador STRIVERDI RESPIMAT. Se necessário, limpe a parte externa do seu inalador com um pano úmido.

Posologia

A dose diária recomendada para adultos é a inalação oral de 2 puffs consecutivos (5mcg de olodaterol) pelo inalador RESPIMAT, uma vez ao dia, no mesmo horário.

Pacientes idosos, com insuficiência renal ou insuficiência hepática leve e moderada podem utilizar STRIVERDI RESPIMAT na dose recomendada. Não existem dados disponíveis para o uso em pacientes com insuficiência hepática grave.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de STRIVERDI RESPIMAT foi avaliada em estudos clínicos com controle ativo e com placebo, de grupos paralelos e cruzados totalizando 4.167 pacientes com DPOC. Um total de 1.927 pacientes com DPOC recebeu a dose alvo de 5mcg de olodaterol.

- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): nasofaringite, tontura, rash
- Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000): artralgia
- Reação com frequência desconhecida: hipertensão

A ocorrência de *rash* pode ser considerada uma reação de hipersensibilidade; como com todos os medicamentos de absorção tópica, podem-se desenvolver outras reações de hipersensibilidade.

O olodaterol é um agonistas beta₂-adrenérgico de longa duração. Portanto, deve-se considerar a ocorrência de efeitos indesejáveis relacionados a esta classe terapêutica, como taquicardia, arritmia, palpitações, isquemia miocárdica,

STRIVERDI RESPIMAT PROFISSIONAL



angina pectoris, hipertensão ou hipotensão, tremor, cefaleia, nervosismo, insônia, tontura, boca seca, náusea, espasmos musculares, fadiga, mal estar, hipocalemia, hiperglicemia e acidose metabólica.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: uma superdose de olodaterol provavelmente leva a exacerbação dos efeitos típicos dos agonistas beta₂-adrenérgicos, ou seja, isquemia miocárdica, hipertensão ou hipotensão, taquicardia, arritmias, palpitação, tonturas, nervosismo, insônia, ansiedade, cefaleia, tremor, boca seca, espasmos musculares, náuseas, fadiga, mal-estar, hipocalemia, hiperglicemia e acidose metabólica.

Tratamento: STRIVERDI RESPIMAT deve ser descontinuado; indica-se tratamento de suporte e sintomático; casos graves devem ser hospitalizados. O uso de beta-bloqueadores cardiosseletivos pode ser considerado, mas apenas sob extrema cautela, já que podem provocar broncoespasmo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0367.0171

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800-07016633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Ingelheim am Rhein – Alemanha

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/05/2014.



20130410

S14-00

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/11/2014	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2014	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2014	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula versão 05.	VPS	2,5 MCG PUFF SOL INAL CT FR PLAS 4 ML + RESPIMAT