

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

Solução para inalação 2,5 mcg por puff: frasco de 4 mL (60 puffs que equivalem a 30 dias de tratamento) acompanhado do inalador RESPIMAT.

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

Cada puff libera 2,5 mcg de olodaterol (dose diária = 2 puffs), correspondentes a 2,7 mcg 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 5 mcg e 1.284 receberam a dose de 10 mcg):

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

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 1,38 L (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%], corticoides 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 1,43 L (GOLD II [54%], GOLD III [39%], GOLD IV [7%]). A média de resposta ao beta₂-agonista foi 17% do basal (0,187 L). Com exceção dos outros beta₂-agonistas de longa duração, todas as medicações pulmonares foram permitidas como terapia concomitante (por exemplo,

STRIVERDI RESPIMAT PROFISSIONAL

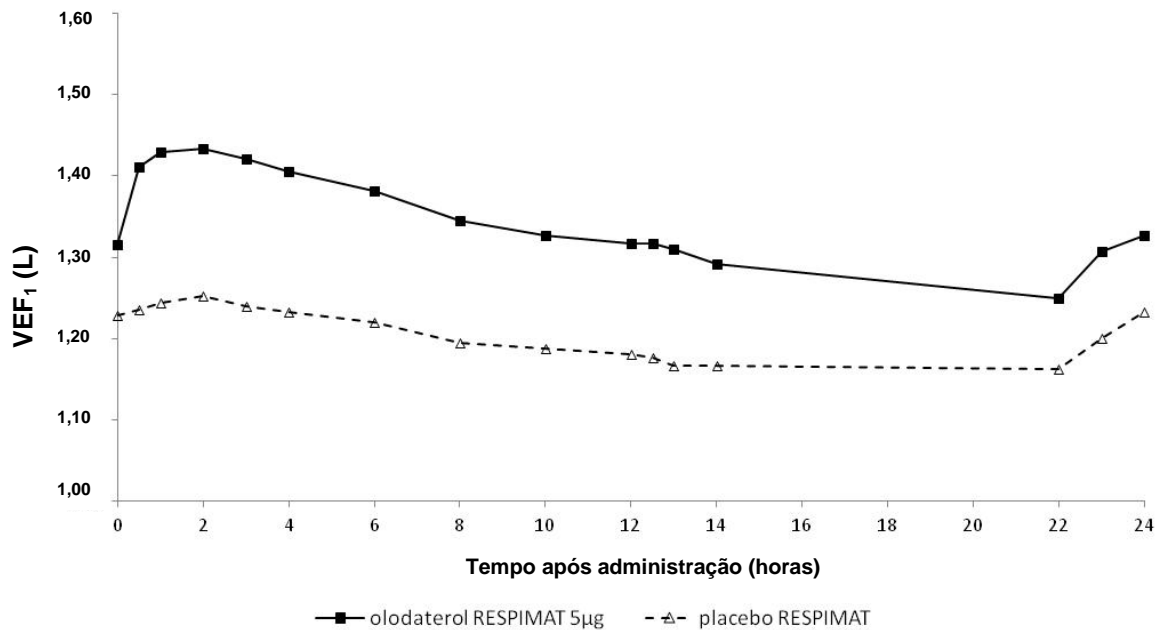
tiotrópio [24%], ipratrópio [16%], corticoides inalatórios [31%], xantinas [0.5%]). Nos Estudos 7 e 8, a maioria dos 230 pacientes recrutados eram homens (69%) e brancos (99,6%), com média de idade de 62 anos. A média do VEF₁ pós-broncodilatador foi de 1,55 L (GOLD II [57%], GOLD III [35%], GOLD IV [7%]).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

Função pulmonar

Nos estudos de 48 semanas, 5 mcg de STRIVERDI RESPIMAT administrado 1 vez ao 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 0,130 L no VEF₁ em comparação ao basal de pré-tratamento de 1,18 L). A melhora significativa na função pulmonar manteve-se por 24 horas (média de aumento de 0,162 L na AUC₀₋₃ do VEF₁ em comparação com placebo, $p < 0,0001$; média de aumento de 0,071 L 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 tiotrópio quanto em não usuários de tiotrópio. As melhoras na AUC₀₋₃ do VEF₁ e no vale de VEF₁ foram comparáveis às do formoterol 2 vezes ao 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 5 mcg 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)



STRIVERDI RESPIMAT PROFISSIONAL

Figura 2 Perfil de VEF₁ para 5 mcg 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)

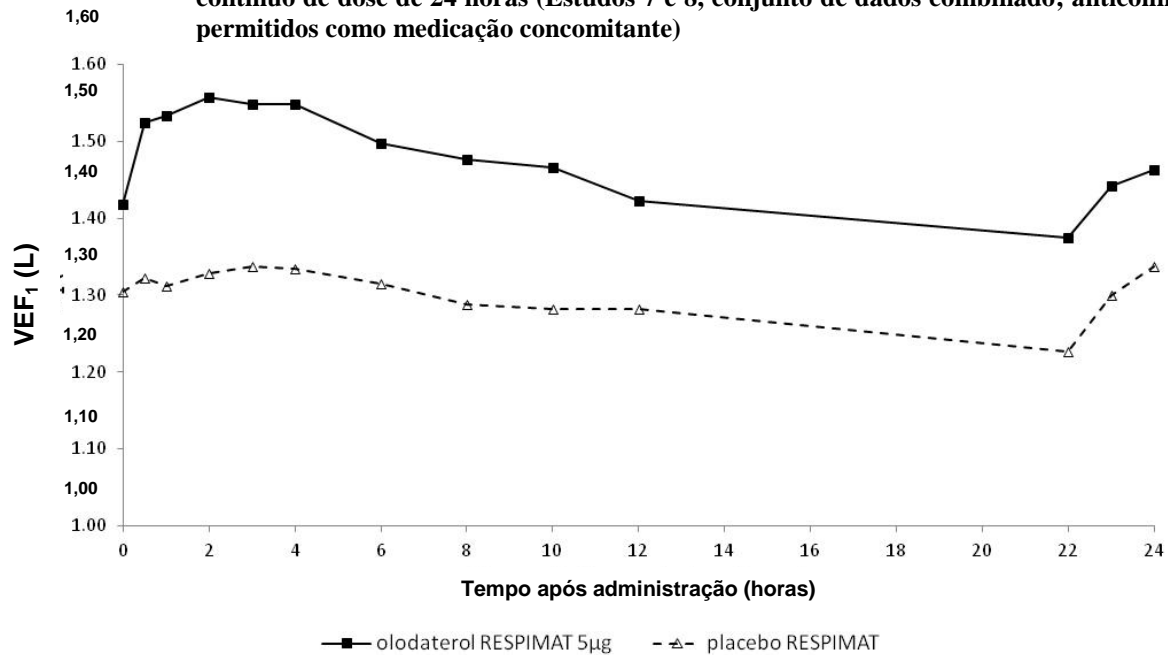


Tabela 1 Diferenças em VEF₁ para 5 mcg de STRIVERDI RESPIMAT em comparação ao placebo ao longo de um intervalo de dose contínuo de 24 horas após 6 semanas de tratamento nos Estudos 5 e 6 (conjunto de dados combinado) e Estudos 7 e 8 (conjunto de dados combinado)

	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 = 1,26 L (Estudos 5 e 6) e 1,33 L (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).

STRIVERDI RESPIMAT PROFISSIONAL
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 5 mcg 1x/dia	38,8 (-5,6)	-2,8 (p=0,0034)
	Formoterol 12 mcg 2x/dia	40,4 (-4,0)	-1,2 (p=0,2009)
Sintomas	Placebo	46,0	
	Olodaterol 5 mcg 1x/dia	41,1	-4,8 (p=0,0004)
	Formoterol 12 mcg 2x/dia	43,7	-2,3 (p=0,0924)
Atividades	Placebo	55,3	
	Olodaterol 5 mcg 1x/dia	52,9	-2,4 (p=0,0455)
	Formoterol 12 mcg 2x/dia	55,0	-0,3 (p=0,7797)
Impacto	Placebo	32,3	
	Olodaterol 5 mcg 1x/dia	29,7	-2,6 (p=0,0157)
	Formoterol 12 mcg 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 placebo⁵.

1. Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:629-45.
2. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:697-714.
3. Feldman GJ, Bernstein JA, Hamilton A, et al. The 24-h FEV1 time profile of olodaterol once daily via Respimat® and formoterol twice daily via Aerolizer® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two 6-week crossover studies. *Springerplus.* 2014;3(1):419.
4. Lange P, Aumann JL, Hamilton A, et al. The 24 hour lung function time profile of olodaterol once daily versus placebo and tiotropium in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Pulm Respir Med.* 2014; 4(4):196.
5. Maltais F, Kirsten A, Hamilton A, et al. The influence of log transformation in analyzing exercise endurance time data in COPD: results from two olodaterol trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191 [A5737].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica

O olodaterol é um agonista beta₂-adrenérgico de longa duração (LABA) com alta afinidade e seletividade pelos adrenoceptores beta₂ humanos, com rápido início de ação e uma duração da ação de pelo menos 24 horas. Exerce seu efeito farmacológico por ligação e ativação destes receptores nas vias aéreas após administração tópica por

STRIVERDI RESPIMAT PROFISSIONAL

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-adrenocetores 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 adrenocetores 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 241 vezes maior nos adrenocetores beta₂ do que nos adrenocetores beta₁ e 2.299 vezes maior do que nos adrenocetores 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 (10 mcg de olodaterol) a 6,5 ms (50 mcg de olodaterol), com os limites superiores dos intervalos de confiança (IC) de 90% de dois lados sendo menor que 10 ms com todas as doses.

O efeito de 5 mcg e 10 mcg 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 70 mcg e doses múltiplas, uma vez ao dia, de 2 a 20 mcg.

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 (1.110 L), sugerindo extensa distribuição no tecido. A ligação do ¹⁴C-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 beta₂; 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 ¹⁴C-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.

STRIVERDI RESPIMAT PROFISSIONAL

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 ($CL_{CR} < 30$ 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

- Asma: STRIVERDI RESPIMAT não deve ser usado para asma, pois sua eficácia e segurança em longo prazo não foram estudadas em asma.
- Broncoespasmo agudo: 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 tireotoxicose; 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, 4 vezes ao dia) devem ser instruídos a usá-los somente para alívio de sintomas respiratórios agudos.

Este medicamento contém 0,0011 mg de cloreto de benzalcônio em cada puff. Cloreto de benzalcônio pode causar sibilância e dificuldade para respirar. Pacientes com asma possuem um risco aumentado para este evento adverso.

STRIVERDI RESPIMAT PROFISSIONAL

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 na 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, corticoides 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 betabloqueadores cardioseletivos 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 400 mg 1 vez ao 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 (400 mg 1 vez ao 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 5 mcg brometo de tiotrópio (em combinação de dose fixa com 10 mcg 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.

STRIVERDI RESPIMAT PROFISSIONAL

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vide instruções de uso no final da bula.

Posologia

A dose diária recomendada para adultos é a inalação oral de 2 puffs consecutivos (5 mcg 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 5 mcg de olodaterol.

Efeitos adversos de STRIVERDI RESPIMAT foram identificados principalmente de dados de 4 estudos controlados por placebo, de grupos paralelos, de longa duração (48 semanas) em pacientes com DPOC. Dois desses estudos também foram controlados por comparador ativo.

- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): nasofaringite, tontura, rash.
- Reação rara ($\geq 1/10.000$ 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, 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 à 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 betabloqueadores 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.: Ana Carolina Scandura Cardillo – CRF-SP 22440

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286.

Itapeverica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800-07016633

STRIVERDI RESPIMAT PROFISSIONAL

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Ingelheim am Rhein – Alemanha

Venda sob prescrição médica.

Está bula foi aprovada pela ANVISA em 09/11/2018.



20181005
S18-01

Instruções de Uso

Leia estas instruções antes de começar a usar STRIVERDI RESPIMAT.

Você precisará usar esse inalador apenas UMA VEZ AO DIA.

Cada vez que você utilizá-lo, inale 2 PUFFS.

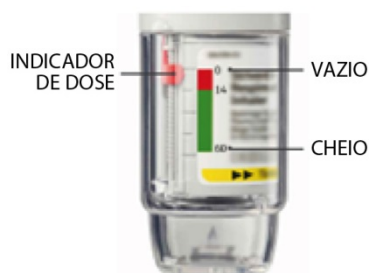


- Se STRIVERDI RESPIMAT não tiver sido utilizado por mais de 7 dias, libere um puff em direção ao chão.
- Se STRIVERDI RESPIMAT não tiver sido utilizado por mais de 21 dias, repita os passos 4 a 6 das instruções contidas em “Preparar para uso pela primeira vez” até ver uma nuvem. Então, repita os passos 4 a 6 por mais três vezes

Como cuidar do seu inalador

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

Quando providenciar um novo STRIVERDI RESPIMAT



- Seu inalador STRIVERDI RESPIMAT contém 60 puffs (30 doses) se usado conforme indicado (2 puffs uma vez ao dia).
- O indicador mostra aproximadamente quanto de medicação resta no frasco.
- Quando o indicador entrar na área vermelha da escala, uma nova prescrição médica é necessária; existe medicação para aproximadamente mais 7 dias (14 puffs).
- Uma vez que o indicador de doses tenha atingido o final da escala vermelha, seu STRIVERDI RESPIMAT se travará automaticamente e não haverá mais doses a serem liberadas. Neste momento, a base não poderá mais ser girada.
- Três meses depois do primeiro uso, STRIVERDI RESPIMAT deverá ser descartado mesmo se todo o medicamento não tiver sido utilizado.

Preparar para uso pela primeira vez

1. Remover a base

- Mantenha a tampa fechada.
- Pressione o dispositivo de segurança e ao mesmo tempo retire a base transparente com sua outra mão.







2. Inserir o frasco

- Insira o lado estreito do frasco no inalador.
- Coloque o inalador sobre uma superfície firme (por exemplo, uma mesa) e pressione para baixo com firmeza até que o frasco se encaixe.



3. Retornar a base transparente

- Coloque a base transparente de volta até ouvir um clique.

	
<p>4. Vire</p> <ul style="list-style-type: none">• Mantenha a tampa fechada.• Vire a base transparente na direção das setas do rótulo até ouvir um clique (meia volta).	
<p>5. Abra</p> <ul style="list-style-type: none">• Abra a tampa até que fique travada completamente na posição aberta.	
<p>6. Pressione</p> <ul style="list-style-type: none">• Aponte o inalador em direção ao chão.• Pressione o botão de aplicação.• Feche a tampa.• Repita os passos 4 a 6 até que seja visível uma nuvem.• Após visualizar a nuvem, repita os passos 4 a 6 mais 3 vezes.	

Uso diário

STRIVERDI RESPIMAT PROFESSIONAL
VIRE

- Mantenha a tampa fechada.
- **VIRE** a base transparente na direção das setas do rótulo até ouvir um clique (meia volta).


ABRA

- **ABRA** a tampa até que fique travada completamente na posição aberta.


PRESSIONE

- Expire (solte o ar) lenta e totalmente.
- Coloque os lábios em torno do bocal, sem cobrir as entradas de ar.
- Enquanto inspira lenta e profundamente pela boca, **PRESSIONE** o botão de aplicação e continue inspirando.
- Prenda a respiração por 10 segundos ou o quanto puder com conforto e, em seguida, volte a respirar normalmente.
Repita os passos VIRE, ABRA e APERTE para um total de 2 puffs.

