**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

BT_1000x858px Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Striverdi Respimat 2,5 μικρογραμμάρια, εισπνεόμενο διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Η χορηγούμενη δόση είναι 2,5 μικρογραμμάρια ολοδατερόλης (ως υδροχλωρική) ανά εισπνοή.

Η χορηγούμενη δόση είναι η δόση που δίνεται στον ασθενή αφού περάσει από το επιστόμιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Εισπνεόμενο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο, εισπνεόμενο διάλυμα

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Striverdi Respimat ενδείκνυται ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για χρήση δια εισπνοής. Το φυσίγγιο μπορεί να εισαχθεί και να χρησιμοποιηθεί μόνο από την αναπνευστική συσκευή Respimat.

Δύο εισπνοές από την αναπνευστική συσκευή Respimat αποτελούν μία θεραπευτική δόση.

*Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 μικρογραμμάρια ολοδατερόλης που χορηγείται με δύο εισπνοές από την αναπνευστική συσκευή Respimat, μια φορά ημερησίως, την ίδια ώρα της ημέρας.

Η συνιστώμενη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

*Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιούν το Striverdi Respimat στη συνιστώμενη δόση.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία μπορούν να χρησιμοποιούν το Striverdi Respimat στη συνιστώμενη δόση.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για χρήση του Striverdi Respimat σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μπορούν να χρησιμοποιούν το Striverdi Respimat στη συνιστώμενη δόση. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Striverdi Respimat σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

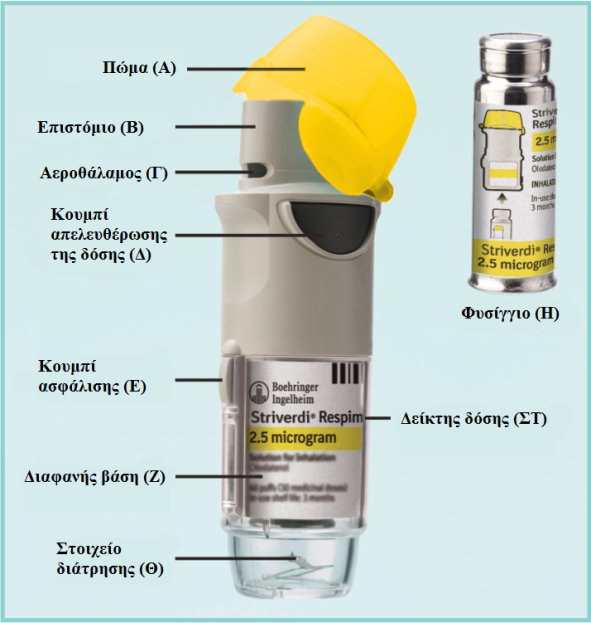
*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Striverdi Respimat στον παιδιατρικό πληθυσμό (κάτω των 18 ετών).

Τρόπος χορήγησης

Για τη διασφάλιση της σωστής χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος, θα πρέπει να γίνει επίδειξη της χρήσης της εισπνευστικής συσκευής στον ασθενή από γιατρό ή άλλο επαγγελματία υγείας.

***Οδηγίες του ασθενή για τη χρήση και το χειρισμό***



**Εισπνευστική συσκευή Striverdi Respimat και φυσίγγιο Striverdi Respimat**

1. **Εισαγωγή του φυσιγγίου**

Τα παρακάτω βήματα 1-6 είναι απαραίτητα πριν την πρώτη χρήση:

|  |  |
| --- | --- |
| \\athfs01\vol1\USERS\MEDICAL\DRA\Greece\STRIVERDI RESPIMAT\ΑΡΧΙΚΗ ΚΑΤΑΘΕΣΗ\Proposed texts_Day210_07.2013\Εικόνες\1.png 1 | 1. Με κλειστό το κίτρινο πώμα (Α), πατήστε το κουμπί ασφάλισης (Ε) ενώ τραβάτε τη διαφανή βάση (Ζ). |
|  |  |
| 2α  2β | 1. Αφαιρέστε το φυσίγγιο (Η) από το κουτί. Σπρώξτε τη **στενή** άκρη του φυσιγγίου στην αναπνευστική συσκευή έως ότου τοποθετηθεί στη σωστή θέση (ήχος «**κλικ**»). Το φυσίγγιο θα πρέπει να το σπρώξετε **σταθερά** έναντι μιας σταθερής επιφάνειας για να διασφαλιστεί ότι έχει εισαχθεί πλήρως (2β).   **Το φυσίγγιο δε θα είναι στην ίδια ευθεία με την αναπνευστική συσκευή, θα εξακολουθείτε να βλέπετε το ασημένιο δαχτυλίδι του κατώτερου μέρους του φυσιγγίου.**  Μην αφαιρέσετε το φυσίγγιο εφόσον έχει εισαχθεί στην εισπνευστική συσκευή. |
| \\athfs01\vol1\USERS\MEDICAL\DRA\Greece\STRIVERDI RESPIMAT\ΑΡΧΙΚΗ ΚΑΤΑΘΕΣΗ\Day210_EndProcedure_NationalTranslation_05.09.2013\Proposed texts_Day210_07.2013\Εικόνες\3_NEW.png 3 | 1. Επανατοποθετήστε τη διαφανή βάση (Ζ).   Μην αφαιρέσετε ξανά τη διαφανή βάση (Ζ). |

1. **Προετοιμασία της εισπνευστικής συσκευής Striverdi Respimat πριν την πρώτη χρήση**

|  |  |
| --- | --- |
| 4 | 1. Κρατήστε την εισπνευστική συσκευή Striverdi Respimat σε όρθια θέση, με το κίτρινο πώμα (Α) κλειστό. Γυρίστε τη βάση (Ζ) προς την κατεύθυνση που δείχνουν τα μαύρα βέλη στην ετικέτα έως ότου ακουστεί ο ήχος «**κλικ**» (μισή στροφή). |
|  |  |
| 5 | 1. Ανοίξτε πλήρως το κίτρινο πώμα (Α). |
|  |  |
| 6 | 1. Γυρίστε την εισπνευστική συσκευή Striverdi Respimat προς το έδαφος.   Πατήστε το κουμπί απελευθέρωσης της δόσης (Δ). Κλείστε το κίτρινο πώμα (Α).  **Επαναλάβετε τα βήματα 4, 5 και 6 έως ότου εμφανιστεί ένα νέφος.**  **Μετά επαναλάβετε τα βήματα 4, 5 και 6 τρεις φορές ακόμα για να διασφαλίσετε ότι η εισπνευστική συσκευή είναι έτοιμη προς χρήση.**  **Η εισπνευστική σας συσκευή Striverdi Respimat είναι τώρα έτοιμη προς χρήση.**  Αυτά τα βήματα δε θα επηρεάσουν τον αριθμό των δόσεων που είναι διαθέσιμες. Μετά την προετοιμασία, από την εισπνευστική σας συσκευή Striverdi Respimat θα μπορούν να σας χορηγηθούν 60 εισπνοές (30 θεραπευτικές δόσεις). |

**Καθημερινή χρήση της εισπνευστικής σας συσκευής Striverdi Respimat**

**Θα χρειάζεται να χρησιμοποιείτε αυτή την εισπνευστική συσκευή ΜΟΝΟ ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ.**

**Σε κάθε χρήση θα κάνετε ΔΥΟ ΕΙΣΠΝΟΕΣ.**

|  |  |
| --- | --- |
| Ι | 1. Κρατήστε την εισπνευστική συσκευή Striverdi Respimat σε όρθια θέση, με το κίτρινο πώμα (Α) κλειστό, για να αποφύγετε τυχαία απελευθέρωση της δόσης. Γυρίστε τη βάση (Ζ) προς την κατεύθυνση που δείχνουν τα μαύρα βέλη στην ετικέτα έως ότου ακουστεί ο ήχος «κλικ» (μισή στροφή). |
|  |  |
| \\athfs01\vol1\USERS\MEDICAL\DRA\Greece\STRIVERDI RESPIMAT\ΑΡΧΙΚΗ ΚΑΤΑΘΕΣΗ\Proposed texts_Day210_07.2013\Εικόνες\II.png ΙΙ | 1. Ανοίξτε πλήρως το κίτρινο πώμα (Α). Εκπνεύστε αργά και όσο μπορείτε πιο βαθιά και στη συνέχεια κλείστε τα χείλη σας ερμητικά γύρω από το επιστόμιο, χωρίς να καλύψετε τους αεροθαλάμους (Γ). Σημαδέψτε με την εισπνευστική συσκευή Striverdi Respimat το πίσω μέρος του φάρυγγά σας.   Ενώ εισπνέετε αργά και βαθιά, πατήστε το κουμπί απελευθέρωσης της δόσης (Δ) και συνεχίστε να εισπνέετε αργά για όσο περισσότερο μπορείτε. Κρατήστε την αναπνοή σας για 10 δευτερόλεπτα ή για όση ώρα μπορείτε χωρίς να δυσκολευθείτε. |
|  | 1. **Επαναλάβετε τα βήματα Ι και ΙΙ, ώστε να λάβετε την πλήρη δόση.**   **Θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε αυτή την εισπνευστική συσκευή μόνο ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ.**  **Κλείστε το κίτρινο πώμα μέχρι την επόμενη χρήσης της εισπνευστικής συσκευής Striverdi Respimat.**  Εάν η εισπνευστική συσκευή του Striverdi Respimat δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 7 ημέρες, απελευθερώστε μία δόση στο έδαφος. Εάν η εισπνευστική συσκευή του Striverdi Respimat δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 21 ημέρες επαναλάβετε τα βήματα 4 έως 6 μέχρι να εμφανισθεί ένα νέφος. Ακολούθως, επαναλάβετε τα βήματα 4 έως 6 τρεις ακόμη φορές. |

**Πότε να προμηθευτείτε μία νέα εισπνευστική συσκευή Striverdi Respimat**

|  |  |
| --- | --- |
| \\athfs01\vol1\USERS\MEDICAL\DRA\Greece\STRIVERDI RESPIMAT\ΑΡΧΙΚΗ ΚΑΤΑΘΕΣΗ\Proposed texts_Day210_07.2013\Εικόνες\Empty-full.png | Η εισπνευστική συσκευή Striverdi Respimat περιέχει 60 εισπνοές (30 θεραπευτικές δόσεις). Ο δείκτης δόσης δείχνει περίπου πόσο φάρμακο έχει απομείνει. Όταν ο δείκτης φτάσει στην κόκκινη περιοχή της κλίμακας, υπάρχει φάρμακο για περίπου 7 ημέρες (14 εισπνοές). Τότε θα πρέπει να λάβετε μία νέα συνταγή για την εισπνευστική συσκευή Striverdi Respimat.  Όταν ο δείκτης δόσης έχει φτάσει στο τέλος της κόκκινης κλίμακας (δηλ. όλες οι 30 δόσεις έχουν χορηγηθεί), η εισπνευστική συσκευή Striverdi Respimat είναι κενή και κλειδώνεται αυτόματα. Σε αυτό το σημείο, η βάση δεν μπορεί πλέον να περιστραφεί.  Το αργότερο μετά από τρεις μήνες χρήσης, η εισπνευστική συσκευή Striverdi Respimat, θα πρέπει να απορρίπτεται ακόμα και αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί όλο το φάρμακο. |

**Πώς να φροντίζετε την εισπνευστική σας συσκευή**

Καθαρίστε το επιστόμιο συμπεριλαμβανομένου του μεταλλικού τμήματος εντός του επιστομίου με ένα υγρό ύφασμα ή χαρτομάντηλο μόνο, τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα.

Οποιοσδήποτε μικρός αποχρωματισμός του επιστομίου δεν επηρεάζει την απόδοση της εισπνευστικής σας συσκευής Striverdi Respimat.

Εάν είναι απαραίτητο, σκουπίστε την εξωτερική επιφάνεια της εισπνευστικής σας συσκευής Striverdi Respimat με ένα υγρό πανί.

**4.3 Αντενδείξεις**

To Striverdi Respimat αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ολοδατερόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Άσθμα

Το Striverdi Respimat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο άσθμα. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ολοδατερόλης δεν έχει μελετηθεί στο άσθμα.

Οξύς βρογχόσπασμος

Το Striverdi Respimat, ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης χορηγούμενη μια φορά ημερησίως δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου, δηλαδή ως θεραπεία διάσωσης.

Υπερευαισθησία

Όπως με όλες τις φαρμακευτικές αγωγές, άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανισθούν μετά τη χορήγηση του Striverdi Respimat.

Παράδοξος βρογχόσπασμος

Όπως με άλλα εισπνεόμενα φάρμακα το Striverdi Respimat μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα παράδοξο βρογχόσπασμο που μπορεί να είναι απειλητικός για τη ζωή. Εάν εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος το Striverdi Respimat θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αντικατασταθεί με άλλη θεραπεία.

Συστηματικές επιδράσεις

Μακράς διάρκειας β2-αδρενεργικοί αγωνιστές θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές, ιδιαίτερα ισχαιμική καρδιοπάθεια, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια αντιστάθμισης, καρδιακές αρρυθμίες, υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια, υπέρταση και ανεύρυσμα, σε ασθενείς με σπασμωδικές διαταραχές ή θυρεοτοξίκωση, σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη παράταση του διαστήματος QT (δηλαδή QT> 0,44 δευτερόλεπτα) και σε ασθενείς που ανταποκρίνονται ασυνήθιστα στις συμπαθομιμητικές αμίνες.

Ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους, μη σταθερή ή απειλητική για τη ζωή καρδιακή αρρυθμία, που νοσηλεύτηκαν για καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους ή με διάγνωση παροξυσμικής ταχυκαρδίας ( >100 παλμούς ανά λεπτό) αποκλείσθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Επομένως, η εμπειρία σε αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένη. Το Striverdi Respimat θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Όπως και άλλοι β2-αδρενεργικοί αγωνιστές, η ολοδατερόλη μπορεί να έχει κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή επίδραση σε ορισμένους ασθενείς όπως έχει μετρηθεί από αυξήσεις της συχνότητας του καρδιακού σφυγμού, αρτηριακή πίεση και/ή συμπτώματα. Σε περίπτωση που τέτοιες επιδράσεις εμφανισθούν, είναι πιθανόν να χρειασθεί διακοπή της αγωγής. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι β-αδρενεργικοί αγωνιστές προκαλούν μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG), όπως εξομάλυνση του κύματος Τ και ύφεση του τμήματος ST, παρόλο που η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων είναι άγνωστη.

Υποκαλιαιμία

Οι β2-αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να προκαλέσουν σημαντική υποκαλιαιμία σε ορισμένους ασθενείς, η οποία έχει τη δυναμική να προκαλέσει ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιδράσεις. Η μείωση στο κάλιο ορού είναι συνήθως παροδική, χωρίς να απαιτεί προσθήκη συμπληρώματος. Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, η υποξία και η συγχορηγούμενη αγωγή μπορεί να ενισχύσει το ενδεχόμενο υποκαλιαιμίας (βλ. παράγραφο 4.5), η οποία μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε καρδιακές αρρυθμίες.

Υπεργλυκαιμία

Εισπνοή υψηλών δόσεων β2-αδρενεργικών αγωνιστών μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις στη γλυκόζη του πλάσματος.

Αναισθησία

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην περίπτωση που έχει προγραμματισθεί χειρουργική επέμβαση με αναισθητικούς αλογονωμένους υδρογονάνθρακες εξαιτίας αυξημένης ευαισθησίας στις ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιδράσεις των βρογχοδιασταλτικών β-αγωνιστών.

Το Striverdi Respimat δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οποιαδήποτε άλλη φαρμακευτική αγωγή που περιέχει μακράς διάρκειας β2-αδρενεργικούς αγωνιστές.

Ασθενείς που λαμβάνουν εισπνεόμενα, βραχείας διάρκειας β2-αδρενεργικούς αγωνιστές σε τακτική βάση (δηλαδή, τέσσερις φορές την ημέρα) θα πρέπει να συμβουλεύονται να τα χρησιμοποιούν μόνο για συμπτωματική ανακούφιση των οξέων αναπνευστικών συμπτωμάτων.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Αδρενεργικοί παράγοντες

Συγχορήγηση άλλων αδρενεργικών παραγόντων (μόνων ή ως μέρος της θεραπείας συνδυασμού) μπορεί να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Striverdi Respimat.

Ξανθινοπαράγωγα, στεροειδή ή διουρητικά

Συγχορήγηση με ξανθινοπαράγωγα, στεροειδή ή μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά μπορεί να προκαλέσει οποιαδήποτε υποκαλιαιμική επίδραση των αδρενεργικών αγωνιστών (βλ. παράγραφο 4.4).

β-Aποκλειστές

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορεί να εξασθενίσουν ή να ανταγωνισθούν τη δράση του Striverdi Respimat. Επομένως, το Striverdi Respimat θα πρέπει να δίνεται μόνο μαζί με β-αδρενεργικούς αποκλειστές (συμπεριλαμβανομένων οφθαλμικών σταγόνων) εάν υπάρχουν επιτακτικοί λόγοι για τη χρήση τους. Σε αυτά τα πλαίσια, καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές μπορούν να εξετασθούν ως ενδεχόμενο, παρόλο που πρέπει να χορηγηθούν με προσοχή.

Αναστολείς ΜΑΟ και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, φάρμακα που παρατείνουν το διορθωμένο QTc διάστημα

Αναστολείς της μονοάμινο-οξειδάσης ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διορθωμένο διάστημα QTc μπορεί να ενισχύσουν τη δράση του Striverdi Respimat στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου

Δεν έχει παρατηρηθεί σχετική επίδραση στη συστηματική έκθεση της ολοδατερόλης σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου με τη συγχορήγηση φλουκοναζόλης, ως πρότυπου αναστολέα του CYP2C9.

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης ως δυνητικού αναστολέα της P-gp και του CYP αύξησε τη συστηματική έκθεση στην ολοδατερόλη κατά περίπου 70%. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης.

Η συγχορήγηση της ολοδατερόλης και του τιοτροπίου δεν είχε σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση σε κανένα από τα δύο φάρμακα.

Έρευνες *in vitro* έδειξαν ότι η ολοδατερόλη δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP ή τους φορείς του φαρμάκου στις συγκεντρώσεις πλάσματος που επιτυγχάνονται στην κλινική πρακτική.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση του Striverdi Respimat στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δε δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς δράσεις όσον αφορά στην αναπαραγωγική τοξικότητα στις κλινικά σχετικές εκθέσεις σε θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Striverdi Respimat κατά τη διάρκεια της κύησης.

Όπως άλλοι β2-αδρενεργικοί αγωνιστές, η ολοδατερόλη μπορεί να αναστέλλει τον τοκετό εξαιτίας της χαλαρωτικής επίδρασης στις λείες μυϊκές ίνες της μήτρας.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από θηλάζουσες γυναίκες που έχουν εκτεθεί στην ολοδατερόλη. Δεν είναι γνωστό εάν η ολοδατερόλη/μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ολοδατερόλης και/ή των μεταβολιτών της στο γάλα.

Καθώς η συστηματική έκθεση των γυναικών που θηλάζουν στην ολοδατερόλη/μεταβολίτες είναι αμελητέα στη δόση για τους ανθρώπους των 5μg ανά ημέρα, δεν αναμένονται σχετικές επιδράσεις στο θηλάζον νεογέννητο/νήπιο.

Θα πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με το εάν πρέπει να γίνει διακοπή του θηλασμού ή διακοπή/αποχή από την αγωγή με Striverdi Respimat, λαμβάνοντας υπόψιν το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα για το Striverdi Respimat. Οι προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με την ολοδατερόλη δεν έδειξαν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στη γονιμότητα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες πάνω στην επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι κατά τις κλινικές μελέτες έχει αναφερθεί ζάλη. Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανής. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ζάλη, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανής.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

α. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στη συνιστώμενη δόση ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, ζάλη, υπέρταση, εξάνθημα και αρθραλγία. Αυτές ήταν συνήθως ήπιες ή μέτριες σε ένταση.

β. Κατηγοριοποιημένη περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες που αποδίδονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται στις αδρές συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (δηλαδή συμβάντα που αποδόθηκαν στην ολοδατερόλη) που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της δόσης των 5 μικρογραμμαρίων της ολοδατερόλης (1.035 ασθενείς), από 6 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, παράλληλων ομάδων σε ασθενείς με ΧΑΠ με περιόδους θεραπείας που κυμαίνονται μεταξύ 4 και 48 εβδομάδων.

Η συχνότητα καθορίζεται με βάση τους ακόλουθους κανόνες:

Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

|  |  |
| --- | --- |
| **Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα/Προτεινόμενος Όρος MedDRA** | **Συχνότητα** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις |  |
| Ρινοφαρυγγίτιδα | Όχι συχνή |
|  |  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος |  |
| Ζάλη | Όχι συχνή |
|  |  |
| Αγγειακές διαταραχές |  |
| Υπέρταση | Σπάνια |
|  |  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  |
| Εξάνθημα | Όχι συχνή |
|  |  |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |  |
| Αρθραλγία | Σπάνια |

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η εμφάνιση εξανθήματος ενδέχεται να θεωρηθεί αντίδραση υπερευαισθησίας με το Striverdi Respimat. Όπως με όλα τα τοπικά απορροφούμενα φάρμακα, μπορεί να εμφανισθούν άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

δ. Προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του β2-αγωνιστή

Το Striverdi Respimat είναι μέλος της θεραπευτικής ομάδας των μακράς διάρκειας β2-αδρενεργικών αγωνιστών. Επομένως, η εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβαμάτων που σχετίζονται με την ομάδα των β-αδρενεργικών αγωνιστών θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, όπως ταχυκαρδία, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, ισχαιμία του μυοκαρδίου, στηθάγχη, υπέρταση ή υπόταση, τρόμος, κεφαλαλγία, νευρικότητα, αϋπνία, ζάλη, ξηροστομία, ναυτία, μυϊκοί σπασμοί, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία και μεταβολική οξέωση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

**Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

**4.9 Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα

Είναι πιθανόν υπερδοσολογία σε ολοδατερόλη να οδηγήσει σε υπερβολικές επιδράσεις τυπικές των β2-αδρενεργικών αγωνιστών, π.χ. ισχαιμία του μυοκαρδίου, υπέρταση ή υπόταση, ταχυκαρδία, αρρυθμίες, αίσθημα παλμών, ζάλη, νευρικότητα, αϋπνία, άγχος, κεφαλαλγία, τρόμος, ξηροστομία, μυϊκοί σπασμοί, ναυτία, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία και μεταβολική οξέωση.

Θεραπεία υπερδοσολογίας

Η θεραπεία με το Striverdi Respimat θα πρέπει να διακοπεί. Ενδείκνυται υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία. Τα σοβαρά περιστατικά θα πρέπει να νοσηλεύονται. Μπορεί να ληφθεί υπόψη η χρήση καρδιοεκλεκτικών β-αποκλειστών, αλλά μόνο υπό υπερβολική προσοχή καθώς η χρήση της αγωγής με β-αδρενεργικούς αποκλειστές μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, Εκλεκτικοί αγωνιστές β2-αδρενεργικών υποδοχέων, κωδικός ATC: R03AC19

Μηχανισμός δράσης

Η ολοδατερόλη έχει υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τους ανθρώπινους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η ολοδατερόλη έχει 241 φορές μεγαλύτερη δράση αγωνιστή στους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς σε σύγκριση με τους β1-αδρενεργικούς υποδοχείς και 2.299 φορές μεγαλύτερη δράση αγωνιστή σε σύγκριση με τους β3-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Η δραστική ουσία ασκεί τις φαρμακολογικές τις δράσεις μέσω σύνδεσης και ενεργοποίησης των β2-αδρενεργικών υποδοχέων μετά από τοπική χορήγηση με εισπνοή.

Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων στους αεραγωγούς έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση της ενδοκυτταρικής αδενυλικής κυκλάσης, ένα ένζυμο που μεσολαβεί στη σύνθεση της 3,5-κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Τα αυξημένα επίπεδα του cAMP επάγουν τη βρογχοδιαστολή μέσω χαλάρωσης των λείων μυϊκών κυττάρων των αεραγωγών.

Η ολοδατερόλη έχει το προκλινικό προφίλ ενός μακράς διάρκειας εκλεκτικού αγωνιστή του β2-αδρενεργικού υποδοχέα (LABA) με ταχεία έναρξη της δράσης και διάρκεια δράσης τουλάχιστον 24 ωρών.

Οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς χωρίζονται σε τρεις υποκατηγορίες, β1-αδρενεργικοί υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στους λείους μύες της καρδιάς, β2-αδρενεργικοί υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στους λείους μύες των αεραγωγών και β3-αδρενεργικοί υποδοχείς που κατά κύριο λόγο εκφράζονται στο λιπώδη ιστό. Οι β2-αγωνιστές προκαλούν βρογχοδιαστολή. Παρόλο που οι β2-αδρενεργικοί υποδοχείς είναι κατά κύριο λόγο αδρενεργικοί υποδοχείς στους λείους μύες των αεραγωγών, είναι επίσης παρόντες στην επιφάνεια μιας ποικιλίας άλλων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των πνευμονικών επιθηλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην καρδιά. Η ακριβής λειτουργία των β2-υποδοχέων στην καρδιά δεν είναι γνωστή, αλλά η παρουσία τους αυξάνει την πιθανότητα ακόμα και οι εξαιρετικά εκλεκτικοί β2-αδρενεργικοί αγωνιστές να έχουν καρδιακές δράσεις.

*Επιδράσεις στην καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία*

Η δράση της ολοδατερόλης στο διάστημα QT/διορθωμένο διάστημα QTc του ΗΚΓ μελετήθηκε σε 24 υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές σε μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστική (μοξιφλοξασίνη), μελέτη. Η ολοδατερόλη σε μονές δόσεις των 10, 20, 30 και 50 μικρογραμμαρίων έδειξε ότι, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι μέσες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο διάστημα QT πάνω από 20 λεπτά έως 2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης αυξήθηκαν δοσοεξαρτώμενες από 1,6 (10 μικρογραμμάρια ολοδατερόλης) σε 6,5 ms (50 μικρογραμμάρια ολοδατερόλης), με το ανώτερο όριο του δύο-πλευρών 90% διαστήματος εμπιστοσύνης να είναι λιγότερο από 10 ms σε όλα τα επίπεδα δόσεων για τα ανεξάρτητα διορθωμένα διαστήματα QT (QTcI).

Η δράση των 5 μικρογραμμαρίων και 10 μικρογραμμαρίων Striverdi Respimat στην καρδιακή συχνότητα και ρυθμό εκτιμήθηκε με τη χρήση της 24ωρης καταγραφής ΗΚΓ (παρακολούθηση Holter) σε ένα υποσύνολο 772 ασθενών την 48η εβδομάδα των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών Φάσης 3. Δεν παρατηρήθηκαν δοσο- ή χρονο-σχετιζόμενες τάσεις ή μοντέλα για το εύρος των μέσων μεταβολών στην καρδιακή συχνότητα ή σε έκτακτες συστολές. Οι μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο τέλος της θεραπείας σε έκτακτες συστολές δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ολοδατερόλης 5 μικρογραμμαρίων, 10 μικρογραμμαρίων και εικονικού φαρμάκου.

**Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια**

Το κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης Φάσης ΙΙΙ για το Striverdi Respimat περιελάμβανε τέσσερα ζεύγη πανομοιότυπων, τυχαιοποιημένων, διπλά-τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών σε 3.533 ασθενείς με ΧΑΠ (1.281 έλαβαν τη δόση των 5 μικρογραμμαρίων, 1.284 έλαβαν τη δόση των 10 μικρογραμμαρίων):

1. δύο πανομοιότυπες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία, παράλληλων ομάδων, 48 εβδομάδων δοκιμές, με φορμοτερόλη 12 μικρογραμμαρίων δύο φορές ημερησίως ως φάρμακο σύγκρισης [Δοκιμές 1 και 2]
2. δύο πανομοιότυπες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, 48 εβδομάδων δοκιμές [Δοκιμές 3 και 4]
3. δύο πανομοιότυπες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία, 6 εβδομάδων δοκιμές με διασταυρούμενη λήψη, με φορμοτερόλη 12 μικρογραμμαρίων δύο φορές ημερησίως ως φάρμακο σύγκρισης [Δοκιμές 5 και 6]
4. δύο πανομοιότυπες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία, 6 εβδομάδων δοκιμές με διασταυρούμενη λήψη, με τιοτρόπιο Handihaler 18 μικρογραμμαρίων μία φορά ημερησίως ως φάρμακο σύγκρισης [Δοκιμές 7 και 8]

Όλες οι μελέτες συμπεριελάμβαναν μετρήσεις πνευμονικής λειτουργίας (μέγιστος εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο, FEV1). Οι 48 εβδομάδων μελέτες αξιολόγησαν τις μέγιστες (AUC0-3) και ελάχιστες αποκρίσεις της πνευμονικής λειτουργίας, ενώ οι 6 εβδομάδων μελέτες αξιολόγησαν το προφίλ της πνευμονικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια ενός συνεχούς 24ωρου διαστήματος μεταξύ της λήψης της κάθε δόσης. Οι δύο πανομοιότυπες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία, 48 εβδομάδων δοκιμές συμπεριελάμβαναν επίσης τον δείκτη Transition Dyspnea Index (TDI) ως μέτρο αξιολόγησης της δύσπνοιας και το ερωτηματολόγιο για το αναπνευστικό του St. George (SGRQ) ως μέτρο αξιολόγησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής.

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στο πρόγραμμα Φάσης ΙΙΙ ήταν ηλικίας 40 ετών ή μεγαλύτεροι με κλινική διάγνωση ΧΑΠ, είχαν ιστορικό καπνίσματος τουλάχιστον 10 πακέτα-έτη και είχαν μέτρια έως πολύ σοβαρή αναπνευστική δυσλειτουργία (μετα-βρογχοδιαστoλής FEV1 μικρότερο από 80% από το προβλεπόμενο φυσιολογικό (GOLD στάδιο ΙΙ-ΙV), μετα-βρογχοδιαστολής λόγο FEV1 προς FVC μικρότερο από 70%).

*Χαρακτηριστικά ασθενών*

Η πλειοψηφία των 3.104 ασθενών που συμμετείχαν στις παγκόσμιες, 48 εβδομάδων δοκιμές [Δοκιμές 1 και 2, Δοκιμές 3 και 4] ήταν άντρες (77%), λευκοί (66%) ή Ασιάτες (32%), με μέση ηλικία τα 64 έτη. Ο μέσος μετα-βρογχοδιαστολής FEV1 ήταν 1,38L (GOLD II [50%], GOLD IΙI [40%], GOLD IV [10%]). Η μέση αποκρισιμότητα των β2-αγωνιστών ήταν 15% της τιμής αναφοράς (0,160L). Με εξαίρεση τους άλλους μακράς διάρκειας β2-αγωνιστές, όλες οι θεραπείες για το αναπνευστικό επιτρέπονταν ως συγχορηγούμενη θεραπεία (π.χ. τιοτρόπιο [24%], ιπρατρόπιο [25%], εισπνεόμενα στεροειδή [45%], ξανθίνες [16%]). Η ένταξη των ασθενών ήταν κατηγοριοποιημένη με βάση τη χρήση του τιοτροπίου. Σε όλες τις τέσσερις δοκιμές, το κύριο τελικό σημείο της αποτελεσματικότητας της πνευμονικής λειτουργίας ήταν μεταβολή από την τιμή αναφοράς προ-θεραπείας του FEV1 AUC0-3 και η μεταβολή από την τιμή αναφοράς προ-θεραπείας του ελάχιστου (προ-δόσης) FEV1 (μετά από 24 εβδομάδες στις Δοκιμές 1 και 2, μετά από 12 εβδομάδες στις Δοκιμές 3 και 4).

Οι 6 εβδομάδων δοκιμές [Δοκιμές 5 και 6, Δοκιμές 7 και 8] διεξήχθησαν στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Στις Δοκιμές 5 και 6, η πλειοψηφία των 199 ασθενών που συμμετείχαν ήταν άντρες (53%) και λευκοί (93%), με μέση ηλικία τα 63 έτη. Ο μέσος μετα-βρογχοδιαστολής FEV1 ήταν 1,43 L (GOLD II [54%], GOLD IΙI [39%], GOLD IV [7%]). Η μέση αποκρισιμότητα των β2-αγωνιστών ήταν 17% της τιμής αναφοράς (0,187 L). Με εξαίρεση τους άλλους μακράς διάρκειας β2-αγωνιστές, όλα τα φάρμακα για το αναπνευστικό επιτρέπονταν ως συγχορηγούμενη θεραπεία (π.χ. τιοτρόπιο [24%], ιπρατρόπιο [16%], εισπνεόμενα στεροειδή [31%], ξανθίνες [0,5%]). Στις Δοκιμές 7 και 8, η πλειοψηφία των 230 ασθενών που συμμετείχαν ήταν άντρες (69%) και λευκοί (99,6%), με μέση ηλικία τα 62 έτη. Ο μέσος μετα-βρογχοδιαστολής FEV1 ήταν 1,55 L (GOLD II [57%], GOLD IΙI [35%], GOLD IV [7%]). Η μέση αποκρισιμότητα των β2-αγωνιστών ήταν 18% της τιμής αναφοράς (0,203 L). Με εξαίρεση τους άλλους μακράς διάρκειας β2-αγωνιστές και τα αντιχολινεργικά, όλα τα φάρμακα για το αναπνευστικό επιτρέπονταν ως συγχορηγούμενη θεραπεία (π.χ. εισπνεόμενα στεροειδή [49%], ξανθίνες [7%]).

*Πνευμονική λειτουργία*

Στις 48 εβδομάδων δοκιμές, το Striverdi Respimat, 5 μικρογραμμάρια χορηγούμενο μία φορά ημερησίως το πρωί, παρείχε σημαντική βελτίωση (p<0,0001) στην πνευμονική λειτουργία μέσα σε 5 λεπτά από την πρώτη δόση (μέση αύξηση 0,130 L στο FEV1 σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς προ-θεραπείας των 1,18 L). Η σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία διατηρήθηκε για 24 ώρες (μέση αύξηση 0,162 L στο FEV1 AUC0-3 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, p<0,0001, μέση αύξηση 0,071 L σε 24 ώρες στον ελάχιστο FEV1 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, p<0,0001). Οι βελτιώσεις στην πνευμονική λειτουργία ήταν εμφανείς τόσο στους χρήστες τιοτροπίου όσο και στους μη χρήστες τιοτροπίου. H τάξη μεγέθους της βρογχοδιασταλτικής δράσης της ολοδατερόλης (απόκριση FEV1 AUC0-3) εξαρτάται από το βαθμό αναστρεψιμότητας του περιορισμού της ροής αέρα από την τιμή αναφοράς (ελέγχθηκε με χορήγηση ενός βρογχοδιασταλτικού β-αγωνιστή βραχείας διάρκειας). Οι ασθενείς με υψηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας από την τιμή αναφοράς γενικά επέδειξαν υψηλότερη βρογχοδιασταλτική απόκριση με την ολοδατερόλη από τους ασθενείς με χαμηλότερο βαθμό αναστρεψιμότητας από την τιμή αναφοράς. Τόσο για την ολοδατερόλη όσο και για το φάρμακο σύγκρισης, η βρογχοδιασταλτική δράση (όταν μετράται σε L) ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με πιο σοβαρή ΧΑΠ. Οι βρογχοδιασταλτικές δράσεις του Striverdi Respimat διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου των 48 εβδομάδων. Το Striverdi Respimat βελτίωσε επίσης τον πρωινό και βραδινό PEFR (μέγιστο ρυθμό εκπνευστικής ροής) όπως μετρήθηκε από τα ημερήσια αρχεία των ασθενών συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο.

Στις 6 εβδομάδων δοκιμές, το Striverdi Respimat έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη απόκριση FEV1 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p<0,0001) κατά τη διάρκεια ενός συνεχούς 24ωρου διαστήματος μεταξύ της λήψης της κάθε δόσης (μέση αύξηση 0,175 L [Δοκιμές 5 και 6] και 0,211 L [Δοκιμές 7 και 8] στο FEV1 AUC0-3 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, p<0,0001, μέση αύξηση 0,137 L [Δοκιμές 5 και 6] και 0,168 L [Δοκιμές 7 και 8] στο FEV1 AUC0-3 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, p<0,0001, μέση αύξηση 0,102 L [Δοκιμές 5 και 6] και 0,134 L [Δοκιμές 7 και 8] στον ελάχιστο FEV1 24ωρου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, p<0,0001). Οι βελτιώσεις στην πνευμονική λειτουργία ήταν συγκρίσιμες με τη φορμοτερόλη χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως [Δοκιμές 5 και 6, μέση αύξηση 0,205 L στο FEV1 AUC0-3 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μέση αύξηση 0,108 L στον ελάχιστο FEV1 24ωρου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p<0,0001)] και με το Handihaler τιοτρόπιο χορηγούμενο μία φορά ημερησίως [Δοκιμές 7 και 8, μέση αύξηση 0,211 L στο FEV1 AUC0-3 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μέση αύξηση 0,129 L στον ελάχιστο FEV1 24ωρου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p<0,0001)].

*Δύσπνοια, σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής, Χρήση Αγωγής Διάσωσης, Παγκόσμια Βαθμολογία Ασθενή*

Ο δείκτης Transition Dyspnea Index (TDI) και το ερωτηματολόγιο για το αναπνευστικό του St. George (SGRQ) συμπεριλήφθησαν επίσης στις πανομοιότυπες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστική, 48 εβδομάδων, δοκιμές [Δοκιμές 1 και 2].

Μετά από 24 εβδομάδες, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ Striverdi Respimat, φορμοτερόλης και εικονικού φαρμάκου στη συγκεντρωτική βαθμολογία του δείκτη TDI, εξαιτίας μιας απροσδόκητης βελτίωσης στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε μία μελέτη (Πίνακας 1). Σε μια μεταγενέστερη ανάλυση κατά την οποία υπολογίσθηκαν οι διακοπές ασθενών από τη θεραπεία, η διαφορά μεταξύ Striverdi Respimat και εικονικού φαρμάκου ήταν σημαντική.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Πίνακας 1** | **Συγκεντρωτική βαθμολογία του δείκτη TDI μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας** | | |
|  |  | **Μέσο θεραπείας** | **Διαφορά ως προς το εικονικό φάρμακο** |
| **Μέσος (Τιμή p)** |
| **Πρωταρχική ανάλυση** | Εικονικό φάρμακο | 1,5 (0,2) |  |
|  | Ολοδατερόλη 5μg μία φορά ημερησίως | 1,9 (0,2) | 0,3 (p=0,1704) |
|  | Φορμοτερόλη 12μg δύο φορές ημερησίως | 1,8 (0,2) | 0,2 (p=0,3718) |
| **Μεταγενέστερη ανάλυση** | Εικονικό φάρμακο | 1,5 (0,2) |  |
|  | Ολοδατερόλη 5μg μία φορά ημερησίως | 2,0 (0,2) | 0,5 (p=0,0270) |
|  | Φορμοτερόλη 12μg δύο φορές ημερησίως | 1,8 (0,2) | 0,4 (p=0,1166) |

Μετά από 24 εβδομάδες, το Striverdi Respimat βελτίωσε σημαντικά τη μέση συνολική βαθμολογία του δείκτη SGRQ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 2). Οι βελτιώσεις ήταν ορατές σε όλες τις 3 περιοχές του δείκτη SGRQ (συμπτώματα, δραστηριότητες, επιπτώσεις). Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Striverdi Respimat είχαν βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του δείκτη SGRQ μεγαλύτερη από το MCID (4 μονάδες) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (50,2% έναντι 36,4%, p<0,0001).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Πίνακας 2** | **Συνολικές βαθμολογίες του δείκτη SGRQ μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας** | | |
|  |  | **Μέσο θεραπείας (μεταβολή από την τιμή αναφοράς)** | **Διαφορά ως προς το εικονικό φάρμακο** |
| **Μέσος (Τιμή p)** |
| **Συνολική βαθμολογία** | Τιμή αναφοράς | 44,4 |  |
|  | Εικονικό φάρμακο | 41,6 (-2,8) |  |
|  | Ολοδατερόλη 5μg μία φορά ημερησίως | 38,8 (-5,6) | -2,8 (p=0,0034) |
|  | Φορμοτερόλη 12μg δύο φορές ημερησίως | 40,4 (-4,0) | -1,2 (p=0,2009) |

Ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Striverdi Respimat χρησιμοποίησαν λιγότερη κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά τη διάρκεια της νύχτας σαλβουταμόλη ως θεραπεία διάσωσης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε κάθε μία από τις 48 εβδομάδων δοκιμές, οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Striverdi Respimat εμφάνισαν σημαντικότερη βελτίωση στην αναπνευστική τους κατάσταση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με την κλίμακα της Παγκόσμιας Βαθμολογίας Ασθενή (PGR).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Striverdi Respimat σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

α. Γενική Εισαγωγή

Πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοκινητική της ολοδατερόλης προήλθαν από υγιή άτομα, ασθενείς με ΧΑΠ και άσθμα που έλαβαν εισπνοές από το στόμα δόσεων ίσων και πάνω από τη θεραπευτική δόση.

Η ολοδατερόλη έδειξε γραμμική φαρμακοκινητική με μία δοσο-ανάλογη αύξηση της συστηματικής έκθεσης μετά από λήψη μονών εισπνεόμενων δόσεων των 5 έως 70 μικρογραμμαρίων και πολλαπλών μία φορά ημερησίως εισπνεόμενων δόσεων των 2 έως 20 μικρογραμμαρίων.

Σε επαναλαμβανόμενη μία φορά ημερησίως εισπνοή η σταθεροποιημένη κατάσταση των συγκεντρώσεων πλάσματος της ολοδατερόλης επετεύχθησαν μετά από 8 ημέρες και η έκταση της έκθεσης αυξήθηκε έως 1,8 φορές σε σύγκριση με μία μονή δόση.

β. Γενικά Χαρακτηριστικά της Δραστικής Ουσίας μετά από Χορήγηση του Φαρμακευτικού Προϊόντος

*Απορρόφηση*

Η ολοδατερόλη γενικά φτάνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος μέσα σε 10 έως 20 λεπτά μετά από την εισπνοή του φαρμάκου. Σε υγιείς εθελοντές η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ολοδατερόλης μετά από εισπνοή εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 30% ενώ η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν κάτω από 1% όταν χορηγείται ως πόσιμο διάλυμα. Επομένως, η συστηματική διαθεσιμότητα της ολοδατερόλης μετά από εισπνοή καθορίζεται κυρίως από την πνευμονική απορρόφηση.

*Κατανομή*

Η ολοδατερόλη επιδεικνύει κινητική πολυδιαμερισματικής κατανομής μετά από εισπνοή καθώς και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Ο όγκος κατανομής είναι υψηλός (1.110 L), υποδηλώνοντας εκτεταμένη κατανομή στον ιστό. Η σύνδεση *in vitro* [14C] τηςολοδατερόλης με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης και είναι περίπου 60%.

Η ολοδατερόλη είναι υπόστρωμα για τους P-gp, OAT1, OAT3 και OCT1 μεταφορείς. Η ολοδατερόλη δεν είναι υπόστρωμα για τους παρακάτω μεταφορείς: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 και OCT3.

*Βιομετασχηματισμός*

Η ολοδατερόλη μεταβολίζεται πλήρως μέσω άμεσης γλυκουρονιδίωσης και μέσω Ο-απομεθυλίωσης στο μέθοξυ τμήμα του μορίου ακολουθούμενη από σύζευξη. Από τους έξι μεταβολίτες που αναγνωρίσθηκαν, μόνο το ασύζευκτο προϊόν της απομεθυλίωσης συνδέεται με τους β2-υποδοχείς. Αυτός ο μεταβολίτης ωστόσο δεν είναι ανιχνεύσιμος στο πλάσμα μετά από χρόνια εισπνοή της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης ή δόσεων υψηλότερων έως 4 φορές. Επομένως η ολοδατερόλη θεωρείται το μόνο συστατικό που σχετίζεται με τη φαρμακολογική δράση.

Τα ισοένζυμα CYP2C9 και CYP2C8 του κυτοχρώματος P450, με αμελητέα συνδρομή του CYP3A4, εμπλέκονται στην Ο-απομεθυλίωση της ολοδατερόλης, ενώ οι ισομορφές της διφωσφορικής ουριδίνης γλυκοζύλο τρανσφεράσης UGT2B7, UGT1A1, 1A7 και 1Α9 φάνηκε να εμπλέκονται στη σύνθεση των γλυκουρονιδίων της ολοδατερόλης.

*Αποβολή*

Η συνολική κάθαρση της ολοδατερόλης σε υγιείς εθελοντές είναι 872 mL/min και η νεφρική κάθαρση είναι 173 mL/min.

Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση επισημασμένης με [14C] ολοδατερόλης, το 38% της ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και το 53% στα κόπρανα. Η ποσότητα της αμετάβλητης ολοδατερόλης που ανακτήθηκε στα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 19%. Έπειτα από του στόματος χορήγηση, μόνο το 9% της ραδιενέργειας (0,7% αμετάβλητη ολοδατερόλη) ανακτήθηκε στα ούρα, ενώ το μεγαλύτερο μέρος ανακτήθηκε στα κόπρανα (84%). Περισσότερο από 90% της δόσης εκκρίθηκε μέσα σε 6 και 5 ημέρες έπειτα από την ενδοφλέβια και την από του στόματος χορήγηση, αντίστοιχα. Έπειτα από εισπνοή, η έκκριση της αμετάβλητης ολοδατερόλης στα ούρα μέσα στο διάστημα μεταξύ της λήψης της κάθε δόσης σε υγιείς εθελοντές σε σταθεροποιημένη κατάσταση αναλογούσε στο 5-7% της δόσης.

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ολοδατερόλης μετά από εισπνοή ελαττώνονται κατά πολυφασικό τρόπο με τελική ημίσεια ζωή περίπου 45 ωρών.

γ. Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς

Μια φαρμακοκινητική μετα-ανάλυση διεξήχθη με τη χρήση δεδομένων από 2 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που συμπεριελάμβαναν 405 ασθενείς με ΧΑΠ και 296 ασθενείς με άσθμα που έλαβαν αγωγή με Striverdi Respimat.

Η ανάλυση έδειξε ότι δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης με βάση την επίδραση της ηλικίας, του φύλου, του γένους και του σωματικού βάρους στη συστηματική έκθεση σε ασθενείς με ΧΑΠ μετά από εισπνοή του Striverdi Respimat.

*Νεφρική Ανεπάρκεια*

Δεν υπήρχαν κλινικά σχετικές αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

*Ηπατική ανεπάρκεια*

Δεν υπάρχουν στοιχεία για διαφορές στην αποβολή της ολοδατερόλης, ούτε η σύνδεση με τις πρωτεΐνες διαφέρει, μεταξύ ατόμων με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και του υγιούς πληθυσμού ελέγχου. Δε διεξήχθη μελέτη σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

*Φυλή*

Η σύγκριση των φαρμακοκινητικών δεδομένων εντός και σε όλη την έκταση των μελετών αποκάλυψε τάση για υψηλότερη συστηματική έκθεση σε Γιαπωνέζους και άλλους Ασιάτες από ότι σε Καυκάσιους.

Δεν εντοπίστηκαν θέματα ασφάλειας σε κλινικές μελέτες με Καυκάσιους και Ασιάτες διάρκειας έως ενός χρόνου με λήψη Striverdi Respimat σε δόσεις έως διπλάσιες της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Μελέτες του δυναμικού γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

Αυξημένη συχνότητα λειομυώματος μεσοωοθηκών παρατηρήθηκε σε αρουραίους και λειομυώματος και λειομυωσαρκώματος μήτρας στους επίμυες. Αυτό θεωρείται μια επίδραση της κατηγορίας των φαρμάκων η οποία παρατηρείται σε τρωκτικά μετά από μακροχρόνια έκθεση σε υψηλές δόσεις των β2-αγωνιστών. Μέχρι τώρα, οι β2-αγωνιστές δεν έχουν συσχετισθεί με καρκίνο σε ανθρώπους.

Στον επίμυ, δεν εμφανίσθηκαν τερατογόνες δράσεις μετά από εισπνοή δόσεων έως 1.054 μικρογραμμάρια/kg/ημέρα (περίπου 1.600 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη καθημερινή δόση για εισπνοή (MRHDID) σε ενήλικες (5 μικρογραμμάρια) σε βάση mg/m2). Σε εγκυμονούντες λευκούς κόνικλους Νέας Ζηλανδίας (NZW) η χορηγούμενη εισπνεόμενη δόση των 2.489 μικρογραμμάρια/ kg/ ημέρα (πολλαπλή έκθεση έναντι του MRHDID του > 3.500 στο AUC0-24) ολοδατερόλης επέδειξε εμβρυϊκή τοξικότητα που χαρακτηριστικά προέρχεται από διέγερση του β-αδρενεργικού υποδοχέα. Αυτά συμπεριελάμβαναν ανομοιόμορφη οστεοποίηση, κοντά/ κυρτά οστά, μερικώς ανοιχτό οφθαλμό, λυκόστομα, καρδιαγγειακές ανωμαλίες.

Δεν εμφανίσθηκαν σημαντικές επιδράσεις σε εισπνεόμενη δόση των 974 μικρογραμμαρίων/ kg/ημέρα (περίπου 1.580 φορές το MRHDID σε ενήλικες σε μια βάση mg/m2).

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Βενζαλκώνιο χλωριούχο

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας

Ύδωρ κεκαθαρμένο

Κιτρικό οξύ (άνυδρο)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Χρόνος ζωής κατά τη χρήση: 3 μήνες

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μην καταψύχετε.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Είδος και υλικό του περιέκτη που έρχεται σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν:

Το διάλυμα τοποθετείται σε ένα φυσίγγιο πολυαιθυλενίου/πολυπροπυλενίου με πώμα από πολυπροπυλένιο και ενσωματωμένο δακτύλιο σφράγισης από σιλικόνη. Το φυσίγγιο εσωκλείεται σε έναν κύλινδρο από αλουμίνιο.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 4 ml εισπνεόμενο διάλυμα.

Μεγέθη συσκευασιών και παρεχόμενες συσκευές:

Μονή συσκευασία: 1 εισπνευστική συσκευή Respimat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Διπλή συσκευασία: 2 μονές συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 1 εισπνευστική συσκευή Respimat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Τριπλή συσκευασία: 3 μονές συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 1 εισπνευστική συσκευή Respimat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Οκταπλή συσκευασία: 8 μονές συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 1 εισπνευστική συσκευή Respimat και 1 φυσίγγιο, για τη χορήγηση 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Γερμανία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**