

RESPIMAT® Re-usable

ΤΩΡΑ ΜΕ ΒΕΛΤΙΩΜΕΝΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Η Boehringer Ingelheim Ελλάς βρίσκεται στην ευχάριστη θέση να σας ενημερώσει για την κυκλοφορία της **NEΑΣ ΕΠΑΝΑΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΗΣ** εισπνευστικής συσκευής **Respimat®**, που τώρα είναι διαθέσιμη με βελτιωμένα χαρακτηριστικά¹ και είναι σχεδιασμένη για απλούστερο χειρισμό.¹

Η νέα εισπνευστική συσκευή παρέχει **το ίδιο μοναδικό βραδώς κινούμενο εκνέφωμα** όπως και η προηγούμενη **Respimat®** και την αντικαθιστά.

Όπως και με την προηγούμενη εισπνευστική συσκευή **Respimat®**, το μοναδικό εκνέφωμα εισπνέεται με ευκολία και εισχωρεί βαθιά μέσα στους πνεύμονες των ασθενών.²⁻⁵

Η ανανεωμένη σχεδίαση προσφέρει στους ασθενείς βελτιωμένα χαρακτηριστικά.

Η καθημερινή χρήση παραμένει η ίδια

ΤΑ ΙΔΙΑ ΑΠΛΑ ΤΡΙΑ ΒΗΜΑΤΑ
ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΧΡΗΣΗ¹



Τώρα με βελτιωμένα χαρακτηριστικά²

Σχεδιασμένη για χρήση με
πολλαπλά φυσιγγία^{1,2}

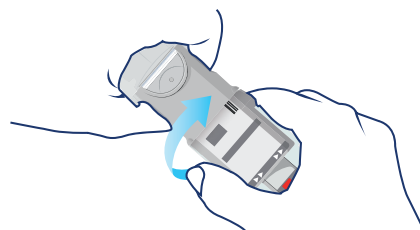


επαναχρησιμοποιούμενη,
με έως 6 φυσιγγία^{1,2}



Βελτιωμένος χειρισμός²

Καλύτερο κράτημα για καθημερινή χρήση²



Απλουστευμένη προετοιμασία
για την πρώτη χρήση²

Απαιτείται λιγότερη δύναμη για την
τοποθέτηση του φυσιγγίου²

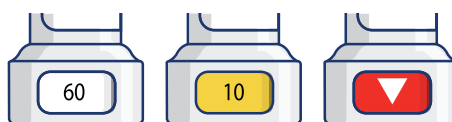


Για απλή αντικατάσταση του
φυσιγγίου²



Ακόμα καλύτερος
δοσομετρητής²

Δείχνει τον αριθμό των
δόσεων που απομένουν²



Ο έγχρωμος δείκτης δίνει σαφή ένδειξη για το πότε
χρειάζεται αντικατάσταση φυσιγγίου

Οι ασθενείς μπορούν αμέσως να αρχίσουν να χρησιμοποιούν τη νέα συσκευή.
Δεν υπάρχει ανάγκη να εκπαιδευτούν εκ νέου στον τρόπο καθημερινής χρήσης.^{1,2}
Απλά θυμηθείτε: Γυρίστε, Ανοίξτε, Πατήστε²



Boehringer
Ingelheim

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.

Λεωφ. Ανδρέα Συγγρού 340, 176 73 Καλλιθέα. Τηλ.: 210 89 06 300.
Γραφείο Μακεδονίας - Θράκης: Αντώνη Τρίτση 15-17 & Μαρίας Κάλλας 6, Πυλαία, 555 35 Θεσσαλονίκη.
Τηλ.: 2310 424 618. E-mail: info@ath.boehringer-ingelheim.com

NEO

Διατίθεται για ολόκληρη την οικογένεια προϊόντων RESPIMAT® 2,6,7 στις παρακάτω συσκευασίες

SPIOLTO® RESPIMAT® Re-usable: Μονή συσκευασία (Συσκευή και φυσιγγίο)



Η παρούσα συσκευασία περιλαμβάνει μία επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή SPIOLTO® RESPIMAT®, καθώς και ένα φυσιγγίο 60 δόσεων για θεραπεία 1 μήνα.

Τη συσκευή τη διατηρεί ο ασθενής για έως και 6 μήνες αλλάζοντας μόνο τα φυσιγγία με τη θεραπευτική δόση του φαρμάκου.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (Περιγραφή στο σύστημα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης της ΗΔΙΚΑ)

SPIOLTO® RESPIMAT INH.SOL (2.5+2.5)MCG/ΕΙΣΠΝΟΗ BT x 1 RESPIMAT REUSABLE INHALER + 1 CARTRIDGE 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις) - Μονή συσκευασία

Λιανική τιμή: 47,53€
Χονδρική τιμή: 34,49€
Νοσοκομειακή τιμή: 30,01€*

Σημείωση: Η συσκευή να μην απορρίπτεται μετά το πέρας του πρώτου μήνα θεραπείας, καθώς πρόκειται για επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως και 6 μήνες.

Μονή συσκευασία επαναπλήρωσης: Ανταλλακτικό φυσιγγίο για τη συσκευή SPIOLTO® RESPIMAT® Re-usable



Λιανική τιμή: 47,53€
Χονδρική τιμή: 34,49€
Νοσοκομειακή τιμή: 30,01€*

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (Περιγραφή στο σύστημα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης της ΗΔΙΚΑ)

SPIOLTO® RESPIMAT INH.SOL (2.5+2.5)MCG/ΕΙΣΠΝΟΗ BT x 1 CARTRIDGE 60 εισπνοών (30 θεραπευτικές δόσεις) - Μονή συσκευασία επαναπλήρωσης

Ο ασθενής μπορεί να χρησιμοποιήσει αυτή την συσκευασία ως **ανταλλακτικό** στην επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή SPIOLTO® RESPIMAT®.

Η παρούσα συσκευασία περιλαμβάνει ένα φυσιγγίο 60 δόσεων για θεραπεία 1 μήνα.

SPIRIVA® RESPIMAT® Re-usable: Μονή συσκευασία (Συσκευή και φυσιγγίο)

Η παρούσα συσκευασία περιλαμβάνει μία επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή SPIRIVA® RESPIMAT®, καθώς και ένα φυσιγγίο 60 δόσεων για θεραπεία 1 μήνα.

Τη συσκευή τη διατηρεί ο ασθενής για έως και 6 μήνες αλλάζοντας μόνο τα φυσιγγία με τη θεραπευτική δόση του φαρμάκου.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (Περιγραφή στο σύστημα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης της ΗΔΙΚΑ)

SPIRIVA® RESPIMAT SOL.INH 2,5MCG/PUFF BT x 1 RESPIMAT REUSABLE INHALER + 1 CARTRIDGE

Σημείωση: Η συσκευή να μην απορρίπτεται μετά το πέρας του πρώτου μήνα θεραπείας, καθώς πρόκειται για επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως και 6 μήνες.

Λιανική τιμή: 31,86€
Χονδρική τιμή: 23,12€
Νοσοκομειακή τιμή: 20,11€*



Μονή συσκευασία επαναπλήρωσης: Ανταλλακτικό φυσιγγίο για τη συσκευή SPIRIVA® RESPIMAT® Re-usable

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (Περιγραφή στο σύστημα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης της ΗΔΙΚΑ)

SPIRIVA® RESPIMAT SOL.INH 2,5MCG/PUFF BT x 1 CARTRIDGE

Η παρούσα συσκευασία περιλαμβάνει ένα φυσιγγίο 60 δόσεων για θεραπεία 1 μήνα.

Ο ασθενής μπορεί να χρησιμοποιήσει αυτή την συσκευασία ως **ανταλλακτικό** στην επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή SPIRIVA® RESPIMAT®.

Λιανική τιμή: 31,86€
Χονδρική τιμή: 23,12€
Νοσοκομειακή τιμή: 20,11€*



STRIVERDI® RESPIMAT® Re-usable: Μονή συσκευασία (Συσκευή και φυσιγγίο)



Η παρούσα συσκευασία περιλαμβάνει μία επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή STRIVERDI® RESPIMAT®, καθώς και ένα φυσιγγίο 60 δόσεων για θεραπεία 1 μήνα.

Τη συσκευή τη διατηρεί ο ασθενής για έως και 6 μήνες αλλάζοντας μόνο τα φυσιγγία με τη θεραπευτική δόση του φαρμάκου.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (Περιγραφή στο σύστημα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης της ΗΔΙΚΑ)

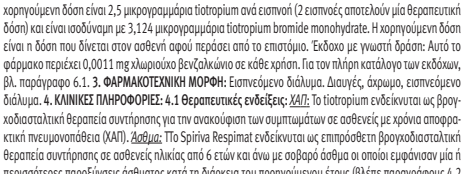
STRIVERDI® RESPIMAT SOL.INH 2.5mcg/ACTUATION BT x 1 RESPIMAT REUSABLE INHALER + 1 CARTRIDGE

Λιανική τιμή: 30,88€
Χονδρική τιμή: 22,41€
Νοσοκομειακή τιμή: 19,49€*

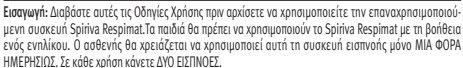
* Τιμές σύμφωνα με το Δελτίο Τιμών Φαρμάκων (ΔΤΦ) που δημοσιεύτηκε την Πέμπτη 17-12-2020.

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στις ΠΧΠ που βρίσκονται σε επόμενη σελίδα του παρόντος εντύπου.

Βιβλιογραφία: 1. Dhand R, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:509-23; 2. SPIOLTO® RESPIMAT® Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. 3. Dalby R, et al. Int J Pharm 2004;283:1-9; 4. Chapman KR, et al. Eur Respir Rev 2005;14(96):117-122; 5. Newman SP, et al. Chest 1998;113:957-63; 6. SPIRIVA® RESPIMAT® Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. 7. STRIVERDI® RESPIMAT® Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.



SPIRIVA® RESPIMAT® - Οδηγίες Χρήσης



- Εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 7 ημέρες, απελευθερώστε μία δόση στο έδαφος.
- Εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 21 ημέρες, επαναλάβετε τα βήματα 4 έως 6 του πεδίου «Προετοιμασία για χρήση» μέχρι να εμφανισθεί ένα νέφος. Ακολουθήστε, επαναλάβετε τα βήματα 4 έως 6 τρεις ακόμη φορές.

Καθαρίστε το επιστόμιο, περιλαμβανομένου και του μεταλλικού τμήματος εντός του επιστομίου, με ένα υγρό πονί ή χαρτομάντιλο μόνο, τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα. Οποιοσδήποτε μικρός αποχρωματισμός του επιστομίου δεν επηρεάζει την απόδοση της επαναχρησιμοποιούμενης συσκευής εισπνοής Spiriva Respimat. Εάν είναι απαραίτητο, ακουσίστε την εξωτερική επιφάνεια της επαναχρησιμοποιούμενης συσκευής εισπνοής Spiriva Respimat με ένα υγρό πονί.

Όταν ο ασθενής έχει χρησιμοποιήσει 6 φασίγγια με τη συσκευή εισπνοής, προμηθευτείτε νέα συσκευή εισπνοής επαναχρησιμοποιούμενης συσκευής Spiriva Respimat που περιέχει συσκευή εισπνοής.



1. Αφαιρέστε τη διαφανή βάση

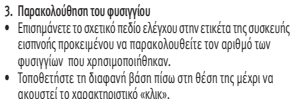
- Κρατήστε το πώμα κλειστό.
- Πατήστε το κουμπί ασφάλισης ενώ τραβάτε τη διαφανή βάση με το άλλο χέρι.

1. Αφαιρέστε τη διαφανή βάση

- Κρατήστε το πώμα κλειστό.
- Πατήστε το κουμπί ασφάλισης ενώ τραβάτε τη διαφανή βάση με το άλλο χέρι.



- Εισάγετε το φυσιγγίο στην συσκευή εισπνοής
- Τοποθετήστε την συσκευή εισπνοής σε μία σταθερή επιφάνεια και πιέστε προς τα κάτω σταθερά μέχρι να ακουστεί το χαρακτηριστικό «κλικ» εισαγωγής.



4. Γυρίστε
- Διατηρήστε το πώμα κλειστό.
 - Γυρίστε τη διαφανή βάση προς την κατεύθυνση που δείχνουν τα βέλη στην ετικέτα έως ότου ακουστεί ο ήχος «κλικ» (μιαή στρόφι).



ΒΕΛΗ

- Διατηρήστε το πόμω κλειστό.
- **ΓΥΡΙΣΤΕ** τη διαφανή βάση προς την κατεύθυνση που δείχνουν τα βέλη στην ετικέτα έως ότου ακουστεί ο ήχος «κλικ» (μιά στροφή).




ΑΕΡΟΘΑΛΑΜΟΣ

ΣΥΝ ΕΞΙΣΤΗΝΟΕΙΣ
ΜΙΑ ΦΟΡΑ
ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ

- Κρατήστε την αντανόη για 10 δευτερόλεπτα ή για όσο περισσότερο μπορείτε χωρίς να δυσκολευθείτε.
- Επαναλάβετε τα βήματα «Γυρίστε», «Ανοίξτε», «Πιέστε» για συνολικά 2 χρήσεις (εισπνοές).
- Κλείστε το πώμα μέχρι η συσκευή εισπνοής χρησιμοποιηθεί ξανά.

 Ο δείκτης δόσεων υποδεικνύει πόσες χρήσεις (εισπνοές) απομένουν στο φυσιγγίο.
Απομένουν 60 χρήσεις (εισπνοές)



 Το φουσίγγιο έχει εξαντληθεί. Τυλίξτε τη σαφάνη ραφή προκειμένου να ελευθερωθεί. Η συσκευή εισπνοής είναι πλέον κλειδωμένη. Τραβήξτε το φουσίγγιο από την συσκευή εισπνοής. Εισάγετε ένα νέο φουσίγγιο (συνεχίστε με το βήμα 2).

4.3 Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στο tiotropium bromide ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στην στρονιίνη ή τα παράγωγά της, π.χ. ιπρατρόπιο ή οξιτρόπιο. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και**

[illegible]

Κατηγορία οργάνου συστήματος/Προτεινόμενος Όρος MedDRA	Συντόπτητα ΧΑΠ	Συντόπτητα Ασθενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θέρμης		
Αφυδάτωση	Μη γνωστή	Μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Ζάλη	Όχι συχνή	Όχι συχνή

Πονοκέφαλος	Όχι συχνά	Όχι συχνά
Αιμία	Σπάνια	Όχι συχνά
Οφθαλμικές διαταραχές		
Γλαύκωμα	Σπάνια	Μην γνωστή
Αυξημένη ενδοφθάλμια Πίεση	Σπάνια	Μην γνωστή
Θάμβος οράσεως	Σπάνια	Μην γνωστή
Καρδιακές διαταραχές		
Κολπική μαρμαρυγή	Σπάνια	Μην γνωστή
Ασθμία πάλιν	Σπάνια	Όχι συχνά
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	Σπάνια	Μην γνωστή
Ταχυκαρδία	Σπάνια	Μην γνωστή

Βήχας	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Φαρυγγίτιδα	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Δυσφωνία	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Επίσπαση	Σπάνια	Σπάνια
Βρογχόσπασμος	Σπάνια	Όχι συχνή
Λαρυγγίτιδα	Σπάνια	Μη γνωστή
Ηνωρίτιδα	Μη γνωστή	Μη γνωστή

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνή	Όχι συχνή
Επιδροσμία	Συχνή	Όχι συχνή
Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνή	Σπάνια
Καντινισμός του στοματοφάρυγγα	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Δυσφαγία	Σπάνια	Μην γνωστί
Γαστροσκοποφική πολιδρόμηση	Σπάνια	Μην γνωστί
Τερνίδονα	Σπάνια	Μην γνωστί
Ουλίτιδα	Σπάνια	Σπάνια
Γλωσσίτιδα	Σπάνια	Μην γνωστί
Στοματίτιδα	Μην γνωστί	Σπάνια
Απόφραξη εντέρου, περιλκυσμένου και του παραλκτικού ελκώδους	Μην γνωστί	Μην γνωστί
Ναυτία	Μην γνωστί	Μην γνωστί

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Εξάνθημα	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Κνίδημα	Όχι συχνή	Σπάνια
Αγγειονευρωτικό οίδημα	Σπάνια	Σπάνια
Κνίδωση	Σπάνια	Σπάνια
Δερματική λοίμωξη/δερματικό έλκος	Σπάνια	Μη γνωστή
Ερπητοδερμία	Σπάνια	Μη γνωστή
Υπερευαίσθηση (περιλαμβανομένων και των αμεσων αντιδράσεων)	Μη γνωστή	Σπάνια
Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστή	Μη γνωστή

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Οίδημα άρθρωσης	Μη γνωστή	Μη γνωστή

Κατακράτηση ούρων	Όχι συχνή	Μη γνωστή
Δυσουρία	Όχι συχνή	Μη γνωστή
Λοίμωξη των ουροφόρων οδών	Σπάνια	Σπάνια

Πρόσφατοι επιδημιολογικοί αναπτυξιακοί ενεργειακοί: Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για τη ΧΑΠ, οι συνέπειες πρόληψης σε ανεπτυγμένες ενεργειακές ήταν ανταγωνιστικές ανεπιθύμητες δράσεις όπως η εξοστέρηση, η οποία συνέβη σε περίπου 2,9% των ασθενών. Για το άσθμα η συχνότητα της εξοστέρησης ήταν 0,83 %. Σε 7 κλινικές μελέτες για τη ΧΑΠ, η εξοστέρηση άσθματος σε διακινητική της θεραπείας σε 3 από τους 3,282 ασθενείς υπό θεραπεία με τιτολάτιο (0,14%) δεν ανανεώθηκε περαιτέρω διακινητική της θεραπείας λόγω εξοστέρησης σε 12 κλινικές μελέτες για το άσθμα (1.930 ασθενείς). Σφοδρές ανεπιθύμητες ενέργειες ως συνέπεια των ανταγωνιστικών δράσεων περιλαμβάνουν βρογχίτιδα, δυσκοιλιότητα, απόφραξη εντέρου περιλαμβανομένου και του παρακολυτικού κόλπου και κατακράτηση ούρων. **Παθολογικές πληροφορίες:** Η βάση δεδομένων σαρκοσας συμπεριλαμβάνει 560 παιδιατρικούς ασθενείς (296 ασθενείς ηλικίας από 11 έως 11 ετών και 264 ασθενείς ηλικίας από 12 έως 17 ετών) από 5 ελεγχόμενες με εικόνα φάρμακο κλινικές μελέτες με πεδίοδο θεραπείας που κυμαίνονται από 12 εβδομάδες έως ένα έτος. Η συνάπτη, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν παρόμοιες με αυτές των ενήλικων. **Αλλάζει κλινική πληροφορία:** Αύξηση των ανταγωνιστικών δράσεων μπορεί να συμβεί με την αύξηση της ηλικίας. **Αναφορά πηλολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πηλολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ από τη χορήγηση άσθματος κυκλοφορική ή φαρμακευτικό προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον είναι σημαντική η σχέση οξείας/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιονδήποτε πηλολογικό ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 68, GR-15562 Χαλκίδα, Αθήνα, Τηλ: +30 213 20430380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπιος: <http://www.edr.gr> Γαλλία: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CR-1475 Λεζερβί, Φαξ: +357 22664944, Ιστοτόπιος: http://www.moh.gov.cy/pms/pms_4_9.asp **Υπερβολικοί:** Μεγάλες δόσεις τιτολάτιο bromide μπορεί να οδηγήσουν σε ανταγωνιστική σπασμική ή οπτική. Εν τούτοις, δεν υπάρχουν αναφορές ανταγωνιστικές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από εφάπαξ εισαγωγή δόσεων άσθματος ή 340 μικρογραμμάρια τιτολάτιο bromide σε ηλικία εβδόμη. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν οξείες ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από εξοστέρηση/Εξοστέρηση στο φάρμακο και εξοστέρηση στο βλεννογόνο της μύτης, σε ηλικία εβδόμη μετά από χορήγηση εισπνοής διαλυμένου τιτολάτιο bromide με δόση άσθματος 40 μικρογραμμάρια για 14 ημέρες, με την εξοστέρηση της έντονης μείωσης της παραγωγή του σπέρματος από την ημέρα 7 και μετά. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για αναπνευστική μνημονοποίηση, εισπνοή, ανταγωνιστική. Κωδικός ATC: R38B04. **Μεταβολισμός:** Το τιτολάτιο bromide είναι ένας ισχυρός δραστικός, ειδικά ανταγωνιστής των μυοκαρδιακών καναλιών. Έχει παρόμοια συγγένεια με τους υποδοχείς M1 έως M5. Στους αραγονισμούς, το τιτολάτιο bromide συνδέεται ανταγωνιστικά και ανταγωνιστικά στους M3-υποδοχείς στους βρογχικούς λείους μυς, ανταγωνίζονται τις καναλικινικές (βρογχοσπασμολυτικές) δράσεις της ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα τη χαλάρωση των λείων μυών των βρόγχων. Το αποτέλεσμα είναι βροσοεξέταση και διήκρινση περσποτόρο από 24 ώρες. Ως Ν-εστέρητασες ανταγωνιστική, το τιτολάτιο bromide είναι τοπικά (βρογχο-) ελκυστικό, όταν χορηγείται μέσω εισπνοής, εκδηλώνοντας αποδοτικό θεραπευτικό εύρος πριν εμφανιστούν οι πιθανές ανεπιθύμητες ανταγωνιστικές επιδράσεις. **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:** Η αποδοτικότητα του τιτολάτιο κυρίως από τους M3-υποδοχείς στον πνεύμονα, παρομοιάζοντας σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο ημής εξοστέρησης από το 24ωρο περίοδο. Η αποδοτικότητα από τους υποδοχείς M2 είναι ταχύτερη από όλο τους M3, σύμφωνα το οποίο σε λειτουργικούς in vitro μελέτες, ευνοούντες ως εκλεκτικότητα (ήτοι κεντρική κίνηση) για τους υποδοχείς υποδοχείς M1 ή τον M2. Η κλινική της, η οποία αρχικά αποδοτικότητα από τον υποδοχέα και η τοπική εισαγωγή με εκλεκτικότητα βρίσκει τον μηχανισμό της συστολής στην αποδοτικότητα και μακρός δράση βρογχοσπασμολυτική σε ασθενείς με ΧΑΠ και άσθμα. **Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφαλεία στην ΧΑΠ:** Η κλινική παρακολούθηση ανάλυσης ΦΑΠ III περιελάμβανε δύο μελέτες διάρκειας ενός έτους, δύο διάρκειας 12 εβδομάδων και δύο 4 εβδομάδων, ταξινομημένες, όλη ημέρες, σε 2.901 ασθενείς με ΧΑΠ (αί 1.308 ασθενείς άσθμα 5 με τιτολάτιο). Το πρόγραμμα ενός έτους συντάσσεται από 10 ελεγχόμενες με εικόνα φάρμακο μελέτες, οι δύο 12 εβδομάδων μελέτες ήταν ελεγχόμενες και με ενεργό θεραπεία αναφοράς (παρατόπιση) και με εικόνα φάρμακο. Και οι 6 μελέτες περιελάμβανε μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας. Επίσης, οι δύο 1 έτους μελέτες περιελάμβανε δείκτες αξιολόγησης της υγείας στον αφορο στο δύσπνοια, το σχετικό μέτρο με την υγεία ποιότητα ζωής και την επίδραση στην παρόριση. **Μελέτες ελεγχόμενες με εικόνα φάρμακο: Πνευμονική λειτουργία:** Το εισπνεόμενο διαλυμένο τιτολάτιο, χορηγούμενο μία φορά την ημέρα, προκάλεσε σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία (βίαια εκνεύνησες όσους σε ένα ευεργετικό και βίαια εισπνεόμενο ζωτική χωρητικότητα) εντός 30 λεπτόν μετά από την πρώτη δόση, σε σύγκριση με το εισπνεόμενο τιτολάτιο (βελτίωση FEV1 σε 30 λεπτόν, 0.113 λίτρα, με διάστημα εισπνοής 95% (CI): 0.102 έως 0.125 λίτρα, p<0.0001). Η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας διατηρήθηκε για 24 ώρες στο υποστηρικτικό κατάσταση σε σύγκριση με το εικόνα φάρμακο (μέση βελτίωση FEV1: 0.122 λίτρα, 95% CI: 0.106 έως 0.138 λίτρα, p<0.0001). Η φαρμακοδυναμική ανταγωνιστική κατάσταση επιτεύχθηκε ενός με εβδόμη, το SpiroResp βελτίωση σημαντικά πριν και απογευματινί PEF (βίαια μέγιστος εκνεύνησες πύλη), σύμφωνα με τη καθημερινή μέτρηση των ασθενών σε σχέση με το εικόνα φάρμακο (μέση βελτίωση της PEF SpiroResp 30 λεπτόν την βελτίωση το πρωί 22 χιλ, 95% CI: 18 έως 55 χιλ, p<0.0001, το βροχίτιτι 26 χιλ, 95% CI: 23 έως 30 χιλ, p<0.0001). Η χρήση του SpiroResp βελτίωση ως αποτέλεσμα της μέτρησης της χρήσης της βρογχοδιασταλτικής βελτίωσης σε σύγκριση με το εικόνα φάρμακο (μέση μέτρηση της βρογχοδιασταλτικής δόσισης σε 0.66 περιπτώσεις 0.25 χιλ, 95% CI: 0.51 έως 0.81 περιπτώσεις ανά ημέρα, p<0.0001). Ο βρογχοδιασταλτική επίδραση του SpiroResp βελτίωσης άσθματος (αί 0.81 χιλ) διακρίνει την βρογχοδιασταλτική χρήση 1 έτος, χωρίς καμία επίδραση για αντίστροφη SpiroResp βελτίωση. **Παθολογικές ΧΑΠ σε μακροχρόνιες μελέτες διάρκειας 1 έτους:** Δύο μελέτες. Το SpiroResp βελτίωση σημαντικά τη δύσπνοια (όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση του Transition Dyspnea Index) σε σύγκριση με το εικόνα φάρμακο (μέση βίαια βελτίωση 1,05 μονάδες, 95% CI: 0.73 έως 1,38 μονάδες, p<0.0001). Αί 1 βελτίωση διατηρήθηκε άσθμα όλη την περίοδο της δοσίωσης. **Παθολογικές ΧΑΠ σε μακροχρόνιες μελέτες διάρκειας 1 έτους:** Η χρήση των ασθενών για την Παθολογία ζωής τους (όπως αξιολογήθηκε με βάση το Εμπειροπλήρο Αναμενόμενο στο St. George) μελέτες του SpiroResp βελτίωση έναντι εικόνα φάρμακο στον τέλος των δύο μελετών διάρκειας 1 έτους ήταν 3,5 μονάδες (95% CI: 2,1 έως 4,9, p<0.0001). Μειώση κατά 4 μονάδες βελτίωση κλινικά σημαντική. **Παροχές ΧΑΠ:** Σε τρεις διάρκειας ενός έτους, ταξινομημένες, όλη-ημέρας, θεραπευτικές με εικόνα φάρμακο κλινικές μελέτες, η χρήση με SpiroResp βελτίωση ως αποτέλεσμα σημαντική μέση μέτρηση μονάδων παροχής ΧΑΠ σε σχέση με το εικόνα φάρμακο. Ο παροχής της ΧΑΠ καθορίστηκε ως «ένα σύνολο τουλάχιστον δύο αναμενόμενων συμβάντων/αποτυχιών» με διάρκεια τρεις ημέρες ή περισσότερο που απαιτούν αλλαγή στη θεραπεία (ανατομογραφική αντίστροφη και/ή) και/ή κορτικοστεροειδών ανατομογραφικών δυνάμει και/ή σημαντική αλλαγή της αντανακλαστικής αναμενόμενης αγωγής». Η βεβαιότητα με SpiroResp βελτίωση ως αποτέλεσμα μειωμένο μονάδες νοσηλείας εξοστέρησης μιας παροχής ΧΑΠ (σημαντικό στην κατάλληλη ιατροπονητική μεγάλη μέτρηση παροχής). Η εξοστέρηση ανάλογα δεδομένων δύο μελετών ΦΑΠ III και 4 χωριστό ανάλυση μιας επιπρόσθετης μελέτης παροχής παροχής παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Όλες οι αναμενόμενες σφαλές εκτός των ανταγωνιστικών και των μακρής δράσης β-αγωνιστών επιπρόσθετα στην αποδοτικότητα αγωγής, δόλ, βροχίτιτι δόση β-αγωνιστές, εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και ξανθίνες. Μακρής δράσης β-αγωνιστές επιπρόσθετα επιπρόσθετα στη μέτρηση παροχής.

Παράγοντες Οργανικοί αντιστήκτες/Ανεπιθύμητοι ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παραπνευμονίες	μη γνωστή
Πνευμονοριτίδα	μη γνωστή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μη γνωστή
Αρθροπάθειες	μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ζάλη	όχι συχνή
Αιμία	σπάνια
Κεφαλαλγία	όχι συχνή
Οφθαλμικές διαταραχές	
Θύμβος ορώσεως	σπάνια
Παύση	μη γνωστή
Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση	μη γνωστή
Καρδιακές διαταραχές	
Κολπική μαρμαρυγή	σπάνια
Ταχυκαρδία	όχι συχνή
Αίσθημα πόνου	σπάνια
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	σπάνια
Άγχιος, διαταραχές	
Ψύχωση	σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Βήχας	όχι συχνή
Δυσπνοία	όχι συχνή
Παρυγνίδια	σπάνια
Φαρυγνίδια	σπάνια
Επίστοση	σπάνια
Βροχοσπασμός	σπάνια
Κολίτιδα	μη γνωστή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Ψευδοπύρε	όχι συχνή
Δυσκοιλιότητα	σπάνια
Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα	σπάνια
Ουλίτιδα	σπάνια
Ναυτία	σπάνια
Αποφραγή του εντέρου - Είλεος παρολτικής	μη γνωστή
Δυσωρία	μη γνωστή
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	μη γνωστή
Λαοστίδα	μη γνωστή
Στοματίτιδα	σπάνια
Θρομβωτική περιτόνια	μη γνωστή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερσυστάθεια	σπάνια
Αγγειοοίδημα	σπάνια
Κνίδωση	σπάνια
Κνίση	σπάνια
Ανοσοληπτική αντίδραση	μη γνωστή
Εξάνθημα	σπάνια
Δερματική λοίμωξη και έλκος δέρματος	μη γνωστή
Σπινθηρίδια	μη γνωστή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αρθραλγία	σπάνια
Οσφυαλγία ¹	σπάνια
Δύσπνοια	σπάνια
Διαταραχές των νερών και των ουροφόρων οδών	
Κατακράτηση ούρων	σπάνια
Ουρολιθίαση	σπάνια
Δυσουρία	σπάνια

1. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Spiolto Respimat, αλλά όχι με τα μεμονωμένα δραστικά συστατικά.

2. Η παραρτίδα επιλέγει μεμονωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες: Το Spiolto Respimat συνδυάζει τις αντινοσηρωτικές και τις β2-αδρενεργικές ιδιότητες λόγω των δραστικών συστατικών του τοπικού και οδολαδερβόλη. **Προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντινοσηρωτικών:** Σε μακρές διάρκειες κλινικές δοκιμές 52 εβδομάδων με το Spiolto Respimat, το πιο συχνά παρατηρούμενη αντινοσηρωτική ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η εφροσμία, η οποία συνέζη σε περίπου 1,3% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Spiolto Respimat και σε 1,7% και 1% στο σκέλος του τοπικού 5 μικρογραμμογρ/μ και της οδολαδερβόλης 5 μικρογραμμογρ/μ αντίστοιχα. Η εφροσμία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 2 από τους 4.968 ασθενείς (0,04%) υπό θεραπεία με Spiolto Respimat. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ως συνέπεια των αντινοσηρωτικών δράσεων περιλαμβάνουν γλαύκωμα, δυσκοιλιότητα, απόφραξη εντέρου περιλαμβανομένης και του παρολτικού έλκους και κατακράτηση ούρων. **Προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών των β2-αδρενεργικών:** Η οδολαδερβόλη, το ένα δραστικό συστατικό του Spiolto Respimat, είναι μέλος της θεραπευτικής ομάδας των μακρής διάρκειας β2-αδρενεργικών αγωγών. Επομένως, η εμφάνιση άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ομάδα των β2-αδρενεργικών αγωγών, που δεν παρουσιάζονται παραπάνω, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, όπως, αρρυθμία, ισχαιμία του μυοκαρδίου, σπασμώδης, υπόταση, τρόμος, νευρική, μυϊκή σπασμώδης, κόπωση, σπασμώδης ακούσια, υποκαλιμία, υπεργλυκαιμία και μεταβολική όξυνση. **Δ. Άλλες ειδικές πληροφορίες:** Αύξηση των αντινοσηρωτικών δράσεων μπορεί να συμβεί με την αύξηση της ηλικίας. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οφείλει να κοινοδοθεί στο φαρμακευτικό προϊόν. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε κωλυσιφορία του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανή- λογιώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθν. Δίκτυο Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκίδα, Αθήνα. Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 66549585, Ιστοτόπος: <http://www.edr.gr> Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY, 14755 Λευκωσία. Φαξ: +357 22608649, Ιστοτόπος: <http://www.moh.gov.cy/cy/phs>. **4.9 Υπερδοσολογία:** Υπάρκουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με το Spiolto Respimat. Το Spiolto Respimat έχει μελετηθεί σε δόση έως 5 μικρογραμμογρ/μ (10 μικρογραμμογρ/μ (τοπικό) / οδολαδερβόλη) σε ασθενείς με ΧΑΠ και έως 10 μικρογραμμογρ/μ (40 μικρογραμμογρ/μ (τοπικό) / οδολαδερβόλη) σε υγιή άτομα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις. Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολικές αναπνευστικές επιδράσεις του τοπικού και/ή υπερβολικές επιδράσεις β2-αγώνων της οδολαδερβόλης. Συμπτώματα: Υπερδοσολογία του αντινοσηρωτικού/τοπικού: Μεγάλες δόσεις υπερδοσολογίας μπορεί να οδηγήσουν σε αντινοσηρωτική αμεία και αναπνοή. Ενδεικνύονται υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία. Το σοβαρό περτωτικό θα πρέπει να νοσηλεύονται. Μπορεί να ληφθεί υπόψη η χρήση καρδιοεκλεκτικών β- αποκλειστών, αλλά μόνο υπό εξειδικευμένη προακή καθώς η χρήση της οδολαδερβόλης σε β2-αδρενεργικές αποκλειστές μπορεί να προκαλέσει βρογχοσπασμό. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών, αδρενεργικά σε συνδυασμό με αντινοσηρωτική. Κωδικός ATC: R03AL06. **Μεταφραστικές δράσεις:** Spiolto Respimat: Το Spiolto Respimat είναι ένα εισπνεόμενο διάλυμα σταθερού συνδυασμού δόσεων που περιέχει ένα μικρογραμμογρ/μ δόση δόσης αναγινωσκτών των μυοκαρδιακών οδών, το τοπικό και ένα μικρογρ/μ δόση δόσης β2-αδρενεργικών αγωγών, την οδολαδερβόλη (LAMA/ LABA), το οποίο μεταφέρεται μέσω της αναπνευστικής συσκευής λεπτού εισπνεόμενου του Spiolto Respimat. Το δύο δραστικά συστατικά προωθούν επιπρόσθετα παραρτίδιαση λόγω του

διαφορετικό τρόπο δράσης τους. Εφόσον οι ανοσοκαρμικοί υποδοχείς φαίνονται περισσότερο κυρίαρχοι στις κεντρικές αεραφόρους οδούς ενώ οι β2-αδρενεργικοί υποδοχείς είναι μεγαλύτερο επίθετο εστιασμένοι στους περιφερικούς αεραγωγούς, ο συνδυασμός του τοπικού και της ολοδότερηλης θα πρέπει να παρέχει τη βέλτιστη βρογχοσπαστική σε όλες τις περιοχές των πνευμόνων. Τοποτόμο: Το βρωμικό τοποτόμο είναι ένα μακρός δράσης, ελκός αντανακλάται με τον ανοσοκαρμικό υποδοχέα. Εξαι παράδοσις αντεγνείναι με τους υποδοχέτες των δρο-αδρενεργικών υποδοχέων, 1 μλ έως 5μς. Στους αεραγωγούς, το βρωμικό τοποτόμο αντέδρατι αντανακλάται και αντανακλάται με τους υποδοχέτες M3 των βρογικών κώνων, αντανακλάται στους χολινεργικούς (βρογχοσπαστική) επίδοσις επιδοσις της ατεκνωλίκης, με αποτέλεσμα να πάλωσι των βρογικών κώνων. Το αποτέλεσμα ήταν δοσοεξαρτώμενο και διήρκεσε περισσότερο των 24 ωρών. Οι Η-εταροπείδες αντανακλάται, το βρωμικό τοποτόμο είναι τοπικό (βρογχο) εκλεκτικό, όταν χορηγείται μέσω εισπνοής, εκδηλώνονται αποδοτικό θεραπευτικό εφελος πριν εμφανισθούν οι πιθανές συστηματικές αντανακλαστικές επιδοσις. Ολοδότερηλη: Η ολοδότερηλη είναι υψιλή αντεγνείναι και εκλεκτική με τους ανδρενεργικούς β2-αδρενεργικούς υποδοχές. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η ολοδότερηλη έχει 241 φορές μεγαλύτερη δράση ανησινάτι στους β2-αδρενεργικούς υποδοχές σε σύγκριση με τους β1-αδρενεργικούς υποδοχές και 2.299 φορές μεγαλύτερη δράση ανησινάτι σε σύγκριση με τους β2-αδρενεργικούς υποδοχές. Η δραστική ουσία οακεί της φαρμακολογικής δράσης 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 κυκλώσεως, ενός ενζύμου που μεταβολάει στη σύνδεση της 3,5-κυκλικής μονοφωσφορικής αδενωσικής (cAMP). Το αυξημένο επίπεδο του cAMP επάγει την βρογχοσπαστική μέσω χαλάρωσης των λείων μυών των αεραγωγών. Η ολοδότερηλη είναι το προκλινικό προφίλ ενός μακρός διάρκειας εκλεκτικού ανησινάτι του του ΗΚΤ. Ολοδότερηλη: Η δράση της ολοδότερηλης στο διαστήμα Q/T διαστήμα Q/T σε ΗΚΤ μελετήθηκε σε 24 υγιείς υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές σε μια διπλή-τυφλή, τυφλή, αντιστοιχισμένη, ελεγχόμενη με ανοσοκαρμικό φάρμακο (αλβουτερόλη), μελέτη. Η ολοδότερηλη σε μονές δόσεις των 10, 20, 30 και 50 μικρογραμμάρια έδειξε ότι, σε σύγκριση με το εκονικό φάρμακο, οι μέσες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο διαστήμα Q/T πάνω από 20 λεπτά έως 2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης αυξήθηκαν δοσοεξαρτώμενα από 1,6 (10 μικρογραμμάρια) έως 6,5 μς (50 μικρογραμμάρια ολοδότερηλη), σε το ανώτερο όριο του δυο-πλάσιου διαστήματος εμποτισμού σε ένα ήνα λιγότερο από 10 μς σε όλα τα επίπεδα δόσεων για το ανεξάρτητο διαβημένο διαστήμα Q/T (QTc). Η δράση των 5 μικρογραμμάρια 5 μικρογραμμάρια ολοδότερηλης στην καρδιακή συχνότητα και ρυθμό εκτιμήθηκε με τη χρήση της ανισοακής 24ωρης καταγραφής ΗΚΤ (παροαολοχικό Holter) σε ένα υποσύνολο 772 ανδρών στην 4ην εβδομάδα των ελεγχόμενων με εκονικό φάρμακο δοσών Φάσις 3. Δες παρατηρήθηκαν δύο χρονο-ακτινωτικές τάσεις η πρώτη για το εύρος των μέσων μεταβολών στην καρδιακή συχνότητα ή σε εκονικές συστολές. Οι μεταβολές από την τιμή αναφοράς έως τη τέλος της θεραπείας σε εκονικές συστολές δεν έδειξαν σημαντική ανισοαγή μεταξύ της ολοδότερηλης 5 μικρογραμμάρια, 10 μικρογραμμάρια και εκονικού φαρμάκου. Spiolto Resimat: Δύο υπο-ισοτιστοιχισμένες, διπλές τυφλές, δοκίμας 52 εβδομάδων δοκιμές με τη χρήση του Spiolto Resimat εντάσσον 5.162 ανδρών με ΧΑΠ. Σε μία συγκριτική ανάλυση ο αριθμός των ατόμων με μεταβολές από τη τιμή αναφοράς στο διαβημένο Q/Tc (διάρκεια κατά Friedrich) διάστημα 30 msec σε 40 λεπτά μετά τη δόση την ημέρα 85, 169, και 365, είχε ούτως από 3,1%, 4,7%, και 3,6% για την ομάδα του Spiolto Resimat σε σύγκριση με 4,1%, 4,4%, και 3,6% για την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια και 3,4%, 2,3%, και 4,6% για την ομάδα του τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια, αντίστοιχα. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφαλή: Το κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης Φάσις III για το Spiolto Resimat περιελάμβανε τρεις υποκομπίσμενες, διπλή-τυφλές δοκιμές: 1) δύο πανομοιότυπες, παράλληλες ομάδες, 52 εβδομάδων δοκιμές, συγκρίνοντας το Spiolto Resimat με τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια και ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια (1.029 έλαβαν Spiolto Resimat) (Δοκίμας 1 και 2). 1) Μία 6 εβδομάδων δοκιμή με διαταυρισμένη λήψη, συγκρίνοντας το Spiolto Resimat με τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια και ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια και εκονικό φάρμακο (139 έλαβαν Spiolto Resimat) (Δοκίμα 3). Στις δοκιμές αυτές, το υπό συγκριση τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια, ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια και εκονικό φάρμακο χορηγήθηκαν μέσω της εισπνευστικής συσκευής Resimat. Χαρακτηριστικά ασφαλή: Η ηλιόφωσις των 5.162 ανδρών που συμμετείχαν στις δοκιμές, 52 εβδομάδων δοκιμές (Δοκίμας 1 και 2) ήταν άνδρες (73%), ηλικία (71%) η Ασίατες (25%), με μέση ηλικία το 64 έτη. Ο μέσος μέσος βρογχοσπαστικός FEV1 ήταν 1,37 (GOLD 3) [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]. Η μέση αποκορύφωση μετά β2-αγωνιστή ήταν 16,6% της τιμής αναφοράς (0,171 L). Οι θετικές για το αναπνευστικό επηρεάζονται οι συγκριτικοί μεν θεραπευτικοί συμπεριλαμβανομένων των εισπνευσμένων στεροειδών (47% και των Ενδονών [10%]). Η 6 εβδομάδων δοκιμή (Δοκίμα 3) διεξήχθη στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Η ηλιόφωσις των 219 ανδρών που συμμετείχαν ήταν άνδρες (59%) και ηλικιακή (99%), με μέση ηλικία το 61,1 έτη. Ο μέσος μέσος βρογχοσπαστικός FEV1 ήταν 1,55 L (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). Η μέση αποκορύφωση μετά β2-αγωνιστή ήταν 15,9% της τιμής αναφοράς (0,193 L). Οι θετικές για το αναπνευστικό επηρεάζονται οι συγκριτικοί μεν θεραπευτικοί συμπεριλαμβανομένων των εισπνευσμένων στεροειδών (41%) και των Ενδονών [4%]). Επιδόσεις στην πνευμονική λειτουργία: Στις 52 εβδομάδων δοκιμές, το Spiolto Resimat χορηγήθηκε μέσω μιας ημερήσιας τοπικής, παρέχει σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία εντός 5 λεπτών από την πρώτη δόση σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια (μέση αύξηση 0,137 L στο FEV1 για το Spiolto Resimat έναντι 0,058 L για το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια [p<0,0001] και 0,125 L για την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια [p<0,16]). Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στην FEV1-4h απόκριση και την καλύτερη FEV1 απόκριση μετά από 24 εβδομάδες (κυρία τελική ομερία της πνευμονικής λειτουργίας) για το Spiolto Resimat σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια και την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια (Πίνακας 1). Πίνακας 1: Δοσολογία στην FEV1-4h και την καλύτερη FEV1 απόκριση για το Spiolto Resimat σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια, την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια μετά από 24 εβδομάδες (Δοκίμας 1 και 2):

	FEV1-4h/Cr-3h απόκριση			
	Δοκίμα 1		Δοκίμα 2	
	n	Μέση τιμή	n	Μέση τιμή
Spiolto Resimat έναντι:	522	—	502	—
Τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια	526	0,117 L	500	0,103 L
Ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια	525	0,123 L	507	0,132 L
Καλύτερη FEV1 απόκριση				
	Δοκίμα 1		Δοκίμα 2	
	n	Μέση τιμή	n	Μέση τιμή
Spiolto Resimat έναντι:	521	—	497	—
Τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια	520	0,071 L	498	0,050 L
Ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια	519	0,082 L	503	0,088 L

τιμή αναφοράς FEV1 πριν την αγωγή: Δοκίμα 1 = 1,16 L, Δοκίμα 2 = 1,15 L
p < 0,0001 για όλες τις συγκρίσεις
n = αριθμός ανδρών

Ανδρες με υψηλότερο βαθμό αντανακλαστικότητας στην έναρξη πέτυχαν γενικά υψηλότερο βαθμό βρογχοσπαστικής απόκρισης με το Spiolto Resimat σε σχέση με ανδρες με χαμηλότερο βαθμό αντανακλαστικότητας στην έναρξη. Οι αυξημένες βρογχοσπαστικές δράσεις του Spiolto Resimat σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια και την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής περιόδου των 52 εβδομάδων. Το Spiolto Resimat βελτίωσε επίσης τον πρωινό και βραδινό PEF (ρυθμός μέγιστης εκπνευστικής ροής) σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια και την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια σε σύγκριση από τη μετρήσιμη αρχή των ανδρών. Στην 6 εβδομάδων δοκιμή, το Spiolto Resimat έδειξε σημαντική μεγαλύτερη απόκριση του FEV1 σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια, την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια και το εκονικό φάρμακο (p<0,0001) κατά τη διάρκεια της ανισοακής 24ωρης διαστήματος μεταξύ της λήψης της κάθε δόσης (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Μέσες τιμές διαφοράς στο FEV1 (Δ) μετά από 3 ώρες, 12 ώρες και 24 ώρες και διαφορά στην καλύτερη τιμή FEV1 (Δ) για το Spiolto Resimat σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια, την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια και το εκονικό φάρμακο μετά από 6 εβδομάδες (Δοκίμα 3):

	n	Μέση τιμή 3 ωρών	n	Μέση τιμή 12 ωρών	Μέση τιμή 24 ωρών ¹	Καλύτερη τιμή
Spiolto Resimat έναντι:	138	—	138	—	—	—
Τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Εκονικό φάρμακο	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

τιμή αναφοράς πριν την αγωγή FEV1 = 1,30 L
1: κυρία τελική ομερία
p<0,0001 για όλες τις συγκρίσεις
n = αριθμός ανδρών

Δοκίμας: Μετά από 24 εβδομάδες (Δοκίμας 1 και 2), ο μέσος όρος της συγκριτικής βρογχοσπαστικής του δείκτη TDI (Transition Dyspnea Index) ήταν 1,98 μονάδες για το Spiolto Resimat, με σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή διαφοράς 0,36, p=0,008) και την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή διαφοράς 0,42, p=0,002). Οι περισσότεροι ανδρες που έλαβαν αγωγή με το Spiolto Resimat είχαν κλινικά σημαντική βελτίωση στην συγκριτική βρογχοσπαστική του TDI (MCD, καθορισμένο ως τιμή τουλάχιστον 1 μονάδα) σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια (54,9% έναντι 50,6%, p=0,054) και την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια (54,9% έναντι 48,2%, p=0,0026). Ξεχωριστά μελέτη με την Υγεία Παιδιάτα Ζωής: Το Spiolto Resimat έδειξε

βελτίωση στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως φαίνεται στη μείωση της συνολικής βρογχοσπαστικής του δείκτη ST (Georgie Respiratory Questionnaire SGRQ). Μετά από 24 εβδομάδες, υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη μέση συνολική βρογχοσπαστική του δείκτη SGRQ για το Spiolto Resimat σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια και την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια (Πίνακας 3). Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε όλες τις παραμέτρους του δείκτη SGRQ. Οι περισσότεροι ανδρες που έλαβαν αγωγή με Spiolto Resimat είχαν κλινικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βρογχοσπαστική του δείκτη SGRQ (MCD, καθορισμένο ως μέγιστο τουλάχιστον 4 μονάδες από την τιμή αναφοράς) σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 48,7%, p=0,0001) και την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 44,8%, p<0,0001). Χρήση Αλβουτερόλης: Ανδρες που έλαβαν αγωγή με Spiolto Resimat χρησιμοποίησαν λιγότερο αλβουτερόλη ως θεραπεία δόσεων, κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά τη διάρκεια της νύκτας, σε σύγκριση με τους ανδρες που έλαβαν τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια και ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια (μέση τιμή χρήσης αγωγής δόσεων κατά τη διάρκεια της ημέρας για το Spiolto Resimat 0,76 περιπτώσεις την ημέρα σε σύγκριση με 0,97 περιπτώσεις την ημέρα για το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια και 0,87 περιπτώσεις την ημέρα για την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια, p<0,0001, μέση τιμή χρήσης αγωγής δόσεων κατά τη διάρκεια της νύκτας για το Spiolto Resimat 1,24 περιπτώσεις την ημέρα σε σύγκριση με 1,69 περιπτώσεις την ημέρα για το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια και 1,52 περιπτώσεις την ημέρα για την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια, p<0,0001, Δοκίμας 1 και 2). Παραγωγή Βαθμολογίας Ανδρών: Ανδρες που έλαβαν αγωγή με Spiolto Resimat εμφάνισαν σημαντικότερη βελτίωση στην αναπνευστική τους κατάσταση σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια και την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια, όπως μετρήθηκε με την κλίμακα της Πυκνωτικής Βαθμολογίας Ανδρών (PGR) (Δοκίμας 1 και 2). Προσέγγιση: Το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια έχει προ-πνευμονικές δεξίες στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου παραβίασης της ΧΑΠ σε σύγκριση με το εκονικό φάρμακο. Οι παραβίασεις της ΧΑΠ είναι συμπεριλαμβανόμενες ή/και επιρροή του τελικού σκόου της ηλικιακής δόσης των 52 εβδομάδων (Δοκίμας 1 και 2). Στο συνδυασμένο σύνολο δεδομένων, το ποσοστό των ανδρών που εμφάνισαν τουλάχιστον μία μέρα/συνδυασμό παραβίασης της ΧΑΠ ήταν 27,7% για το Spiolto Resimat και 28,8% για το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια (p=0,39). Αυτές οι μελέτες δεν είναι σχετικές ειδικά για το αεραγωγικό ή επίσημο των θε-ρικών επι-παραβίασεων της ΧΑΠ. Σε μια υποκομπίσμενη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, παράλληλη ομάδα κλινική δοκιμή διάρκειας ενός έτους (Δοκίμα 9), συγκρίνοντας το Spiolto Resimat με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια, στις παραβίασεις της ΧΑΠ, οι παράλληλες ομάδες θεραπευτικές αγωγής, επιρροήσαν όλες οι φαρμακευτικές αγωγές για το αναπνευστικό, εκτός από τη αναπνευστική, τους μακρός δράσης, β2-αγωνιστές και τους συνδυασμούς αυτών, δηλαδή τους δύο τύπους δράσης, β2-αγωνιστές, το εισπνεόμενο κορτικοστεροειδή και τις Ενδονές. Κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν το επίσημο ποσοστό μετρήτων παραβίασεων ΧΑΠ (3,939 ανδρες/έτος) έλαβαν Spiolto Resimat και 3,941 ανδρες/έτος έλαβαν τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια. Στην τελευταία δόση το ανδρες ήταν άνδρες (71,4%) και Καυκάσιος (79,3%). Μέση ηλικία ήταν 66,4 έτη, ο μέσος FEV1 μετά από βρογχοσπαστική ήταν 1,187 L (SD 0,381) ενώ 29,4% των ανδρών είχαν ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιαγγειακής νόσου. Οι μέτρες προ-σφαρές παραβίασης της ΧΑΠ ορίστηκε η συνολική αριθμότητα/συμπτωμάτων του καλύτερου αναπνευστικού συστήματος (αύξηση ή μείωση), σχετιζόμενη με την υποκείμενη ΧΑΠ, με διάρκεια τρεξ ή ή/και υποκείμενες μέρες, που στασιάζει την έναρξη/ανάπτυξη αντιβιοτικών και/ή συστηματικών χορηγούμενων στεροειδών και/ή νοσηρίων. Η θεραπευτική αγωγή με τη χρήση του Spiolto Resimat είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 7% το επίσημο ποσοστό μετρήτων προ-σφαρών παραβίασεων της ΧΑΠ σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια (αναλογία ποσοστών (RR) 0,93, 99% διαστήμα εμπιστοσύνης (CI), 0,85-1,02, p=0,0498). Το προκαθορισμένο επίσημο στατιστικό σημαντικότητας της μελέτης, p<0,01 δεν επιτεύχθηκε. Ξεχωριστά μελέτη με την υγεία παιδιών: Η χρήση του Spiolto Resimat εκτέλεσε βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, σύμφωνα με τη μέτρηση της συνολικής τιμής του ερωτηματολογίου SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire). Μετά από 24 εβδομάδες λήψης του Spiolto Resimat (Δοκίμας 1 και 2), υπήρξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στη μέση συνολική τιμή SGRQ σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια και την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια (Πίνακας 3). Οι βελτιώσεις ήταν ευμενές σε όλα τα τελικά του SGRQ. Οι περισσότεροι ανδρες που έλαβαν Spiolto Resimat εμφάνισαν κλινικά σημαντική βελτίωση στη συνολική τιμή SGRQ (MCD, ορίζοντο ως μέγιστο τουλάχιστον 4 μονάδες από την αρχική τιμή) σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 48,7%, p<0,0001) και την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια (57,5% έναντι 44,8%, p<0,0001).

Πίνακας 3: Συνολική Βαθμολογία του δείκτη SGRQ μετά από 24 εβδομάδες: Θεραπείες:

	n	Μέση τιμή θεματικής (μεταβολή από την αρχική τιμή)	Διαφορά με το Spiolto Resimat (μέσος όρος (τιμή p))
Συνολική Βαθμολογία	Τιμή αναφοράς	43,5	
Spiolto Resimat	979	36,7 (-6,8)	—
Τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)
Ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0,002)

n=αριθμός ανδρών

Σε δύο αντιβιοτικές κλινικές δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενες με εκονικό φάρμακο (Δοκίμας 7 και 8), η συνολική τιμή SGRQ στις 12 εβδομάδες περιλαμβανόταν επίσης ως κύριο τελικό σημείο, ως μέτρο της ποιότητας ζωής σχετιζόμενη με την υγεία. Στις δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων, το Spiolto Resimat επέδειξε βελτίωση σε σύγκριση με το εκονικό φάρμακο κατά την εβδομάδα 12 στη μέση συνολική τιμή SGRQ (κύριο τελικό σημείο) από -4,9 (95%CI: -6,9, -2,9, p<0,0001) και -4,6 (95% CI: -6,5, -2,6, p<0,0001). Σε μία συγκριτική υποπληρωτική ανάλυση των δοκιμών διάρκειας 12 εβδομάδων, η ανάλυση των δεδομένων με κλινικά σημαντικό μείωση στη συνολική τιμή SGRQ (ορίζοντο ως μέγιστο τουλάχιστον 4 μονάδες από την αρχική τιμή) κατά την εβδομάδα 12 ήταν μεγαλύτερη για το Spiolto Resimat (52% [206/393]) σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια (41% [159/384], νόσος πιθανότητας: 1,56 (95% CI: 1,17, 2,07), p = 0,0022) και το εκονικό φάρμακο (32% [118/370], νόσος πιθανότητας: 2,35 (95% CI: 1,75, 3,16), p<0,0001). Επιστημονικά χαρακτηριστικά, διαφορά στην αγωγή και αγωγή στην αγωγή: Η επάρκεια του Spiolto Resimat στην επιστημονική χωρητικότητα, τη διαφορά στην αναπνοή και την λόγω υποκείμενων περιερισμών ανάκτη στην άσκηση διερευνήθηκε σε τρεις τυποποιημένες, διπλή-τυφλές δοκιμές σε ανδρες με ΧΑΠ: (i) δύο πανομοιότυπες, 6 εβδομάδων με διαταυρισμένη λήψη δοκιμές που ανέρχονται το Spiolto Resimat με το τοποτόμο 5 μικρο-γραμμάρια, την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια και το εκονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια ποδηλάτου με σταθερό ρυθμό (450 έλαβαν Spiolto Resimat) (Δοκίμας 4 και 5) (ii) μία 12 εβδομάδων παράλληλων ομάδων δοκιμή που ανέρχεται το Spiolto Resimat με το εκονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια ποδηλάτου με σταθερό ρυθμό (139 έλαβαν Spiolto Resimat) και βολισμούς σταθερού ταχύτητας (υπο-αόξια ανδρών) (Δοκίμα 6). Το Spiolto Resimat βελτίωσε σημαντικά την επιστημονική χωρητικότητα κατά την ανάπτυξη, δύο ώρες μετά τη δόση, σε σύγκριση με το τοποτόμο 5 μικρογραμμάρια (0,114 L, p<0,0001, Δοκίμα 4, 0,088 L, p=0,0005, Δοκίμα 5), την ολοδότερηλη 5 μικρογραμμάρια (0,119 L, p<0,0001, Δοκίμα 4, 0,080 L, p=0,0015, Δοκίμα 5) και το εκονικό φάρμακο (0,244 L, p<0,0001, Δοκίμα 4, 0,265 L, p<0,0001, Δοκίμα 5) μετά από 6 εβδομάδες. Στις δοκιμές 4 και 5, το Spiolto Resimat βελτίωσε σημαντικά το χρόνο ανταχής κατά τη διάρκεια ποδηλάτου με σταθερό ρυθμό σε σύγκριση με το εκονικό φάρμακο μετά από 6 εβδομάδες (Δοκίμα 4: γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου ανταχής 454 s για το Spiolto Resimat σε σύγκριση με 375 δευτερόλεπτα για το εκονικό φάρμακο [βελτίωση 20,9%, p<0,0001, Δοκίμα 5: γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου ανταχής 466 δευτερόλεπτα για το Spiolto Resimat σε σύγκριση με 375 δευτερόλεπτα για το εκονικό φάρμακο [βελτίωση 13,4%, p<0,0001]. Στη Δοκίμα 6, το Spiolto Resimat βελτίωσε σημαντικά το χρόνο ανταχής κατά τη διάρκεια ποδηλάτου με σταθερό ρυθμό σε σύγκριση με το εκονικό φάρμακο μετά από 12 εβδομάδες (γεωμετρικός μέσος όρος χρόνου ανταχής 528 δευτερόλεπτα για το Spiolto Resimat σε σύγκριση με 464 δευτερόλεπτα για το εκονικό φάρμακο [βελτίωση 13,8%, p=0,021]. Διαδικαστικές πληροφορίες: Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των σχετικών πληροφοριών μελέτης με το Spiolto Resimat σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην κλινική αποδοτικότητα με τον υποδοχέα (OAT) σύμφωνα με την απόφαση για τις απαλλαγές κατηγοριών φαρμάκων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). 5.2 Φαρμακοκινετική, Φάρμακα α Ελκική Ελκική: Όταν το τοποτόμο και η ολοδότερηλη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό μέσω της εισπνευστικής οδού, οι φαρμακοκινετικές παράμετροι για το κάθε δραστικό συστατικό ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν όταν κάθε δραστική ουσία χορηγήθηκε ξεχωριστά. Το τοποτόμο και η ολοδότερηλη παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινετική εντός του θεραπευτικού εύρους. Σε επαναλαμβανόμενες 7η ή 14η ημερήσιας χορήγηση με εισπνοή, σταθεροποιημένη κατάσταση του τοποτόμο επιτυγχάνεται έως την 7η ημέρα. Η σταθεροποιημένη κατάσταση της ολοδότερηλης επιτυγχάνεται από 8 ημέρες με από-πνευστική εισπνοή, και η συσσώρευση είναι έως 1,8 φορές σε σύγκριση με μία μόνο δόση. β) Γενικά Χαρακτηριστικά της Δραστικής Ουσίας μετά από Χορήγηση του Φαρμακευτικού Προϊόντος. Απορρόγηση: Τοποτόμο: Στον άσκηση σκέψης, δια της των ούρων από νέους υγιείς εθελοντές υποδεικνύονται ότι περίπου το 33% της εισπνευσμένης δόσης μέσω της εισπνευστικής εισπνοής RESMAT γίνεται στην συστηματική κυκλοφορία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από ένα από του στόματος χορηγούμενο διάλυμα φαίνεται να είναι 2-3%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος του τοποτόμο παρατηρήθηκαν 5-7 λεπτά μετά την εισπνοή μέσω RESMAT. Σε υγιείς εθελοντές η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ολοδότερηλης μετά την εισπνοή εκτιμήθηκε να είναι περίπου 30%, ενώ η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν λιγότερο από 1% όταν χορηγήθηκε ως πόσιμο διάλυμα. Γενικά οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της ολοδότερηλης επιτυγχάνονται μεταξύ 10 και 20 λεπτών ύστερα από την εισπνοή του φαρμάκου μέσω RESMAT. Κατανομή: Το τοποτόμο συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 72% και εμφανίζει όγκο κατανομής ίσο με 32 L/kg. Μελέτες σε έμψιμες έδειξαν ότι το τοποτόμο δεν διεισδύει τον αμνοεπικαρδιακό φραγμό σε οποιοδήποτε σημαντικό βαθμό. Η ολοδότερηλη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 60% περίπου και εμφανίζει όγκο κατανομής ίσο με 1.110 L. Η ολοδότερηλη είναι υποπάρωμα για τους BCRP, OAT1, OAT3 και OCT1 μεταφορείς. Η ολοδότερηλη δεν είναι υποπάρωμα για τους παρκακτι μεταφορείς: P-gp, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT3. Βιομετασχηματισμός: Τοποτόμο: Το μέγεθος του μεταβολισμού είναι μικρό. Αυτό είναι εμφανές από την απεικόνιση του φαρμάκου δια της ούρων κατά 74% ως αμεταβλητό μετά από ενδοφλέβια δόση. Ο εστέρας του τοποτόμο δεν διασπάται ενζυμικά προς τα συστατικά του αλκοόλη και οξύ (N-methylglycine και diethylglycolic acid, αντίστοιχα), και τα δύο μη συνδυασμένα με τους παρακινάτι μεταφορείς BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-8, OCT2 και OCT

φάρμακο, ρ0,0001), μέση αύξηση 0,071 L σε 24 ώρες στον ελάχιστο FEV1 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ρ0,0001). Οι βελτιώσεις στην πνευμονική λειτουργία ήταν εμφανείς τόσο στους χρήστες τυποποίησης όσο και στους μη χρήστες τυποποίησης. Η τάση μεγένθος της βρογχοδιασταλτικής δράσης της ολοδτερόλης (απόκριση FEV1 AUC0-3h) εξαρτάται από το βαθμό αναστεννωμότητας του περιορισμού της ροής αέρα από την τιμή αναφοράς (ελέγχθηκε με χορήγηση ενός βρογχοδιασταλτικού β-αγωνιστή βραχείας διάρκειας). Οι ασθενείς με υψηλότερο βαθμό αναστεννωμότητας από την τιμή αναφοράς γενικά επέδειξαν υψηλότερη βρογχοδιασταλτική απόκριση με την ολοδτερόλη από τους ασθενείς με χαμηλότερο βαθμό αναστεννωμότητας από την τιμή αναφοράς. Τόσο για την ολοδτερόλη όσο και για το φάρμακο εισπνοής, 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 περιόδου θεραπείας των 48 εβδομάδων. Το Striverdi Respimat βελτίωσε επίσης τον πρωινό και βραδυνο PEFR (μέγιστο ρυθμό εκπνευστικής ροής) όπως μετρήθηκε από τα ημερήσια αρχεία των ασθενών συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο. Στις 6 εβδομάδες δοκιμής, το Striverdi Respimat έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη απόκριση FEV1 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ρ0,0001) 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 AUC0-3h σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ρ0,0001, μέση αύξηση 0,137 L [δοκιμές 5 και 6] και 0,168 L [δοκιμές 7 και 8] στο FEV1 AUC0-3h σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ρ0,0001, 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, ρ0,0001). Οι βελτιώσεις στην πνευμονική λειτουργία ήταν συγκρίσιμες με τη φαρματεπάρτη χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως [δοκιμές 5 και 6, μέση αύξηση 0,205 L στο FEV1 AUC0-3h σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μέση αύξηση 0,108 L στον ελάχιστο FEV1 24ωρου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ρ0,0001)] και με το Handihaler (τις πρώτες 12 εβδομάδες χορηγούμενο μία φορά ημερησίως [δοκιμές 7 και 8, μέση αύξηση 0,211 L στο FEV1 AUC0-3h σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μέση αύξηση 0,129 L στον ελάχιστο FEV1 24ωρου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ρ0,0001)]. **Διάγραμμα 1: Δείκτες Transition Dyspnea Index (TDI)** και το εμπνηματολόγιο για το αναπνευστικό του St. George (SGRQ) συμπεριλήφθηκαν επίσης στις παρανοήσεις, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δραστηρί, 48 εβδομάδων, δοκιμές [δοκιμές 1 και 2]. Μετά από 24 εβδομάδες, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ Striverdi Respimat, φαρματεπάρτη και εικονικού φαρμάκου στη συγκριτική 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 διακρίσεις ασθενών από τη θεραπεία, η διαφορά μεταξύ Striverdi Respimat και εικονικού φαρμάκου ήταν σημαντική.

Πίνακας 1: Συγκριτική βαθμολογία του δείκτη TDI μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας

		Μέση τιμή ανά θεραπεία	Διαφορά ως προς το εικονικό φάρμακο Μέσος (Τμή p)
Πρωταρχική ανάλυση	Εικονικό φάρμακο Ολοδτερόλη 5μg μία φορά ημερησίως Φαρματεπάρτη 12μg δύο φορές ημερησίως	1,5 (0,2) 1,9 (0,2)	0,3 (p=0,1704)
		1,8 (0,2)	0,2 (p=0,3718)
Μεταγενέστερη ανάλυση	Εικονικό φάρμακο Ολοδτερόλη 5μg μία φορά ημερησίως Φαρματεπάρτη 12μg δύο φορές ημερησίως	1,5 (0,2) 2,0 (0,2)	0,5 (p=0,0270)
		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%, ρ0,0001).

Πίνακας 2: Συνολικές βαθμολογίες του δείκτη SGRQ μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας

		Μέση τιμή ανά θεραπεία (μεταβολή από την τιμή αναφοράς)	Διαφορά ως προς το εικονικό φάρμακο Μέσος (Τμή p)
Συνολική βαθμολογία	Τύπη αναφοράς Εικονικό φάρμακο	44,4	
	Ολοδτερόλη 5μg μία φορά ημερησίως	41,6 (2,8) 38,8 (5,6)	-2,8 (p=0,0034)
	Φαρματεπάρτη 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 νύκτας σολβιταμόλη ως θεραπεία διάσωσης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε κάθε μία από τις 48 εβδομάδες δοκιμής, 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 Παιδικής Βαθμολογίας Ασθενών (PGR). **Παράδειγμα 1: Παιδικός πληθυσμός:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απολαγή 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 ολοδτερόλης

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και

Αναφέρατε
ΌΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΌΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την
“ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ”

προήλθαν από υγιή άτομα, ασθενείς με ΧΑΠ και άσθμα που έλαβαν εισπνοές από το στόμα δόσεων ίσων και πάνω από τη θεραπευτική δόση. Η ολοδτερόλη έδειξε γραμμική φαρμακοκινητική με μία αύξηση της συστηματικής έκθεσης ανάλογη της δόσης μετά από λήψη εφάπαξ εισπνεόμενων δόσεων των 5 έως 70 μικρογραμμίων και πολλώνών μία φορά ημερησίως εισπνεόμενων δόσεων των 2 έως 20 μικρογραμμίων. Σε επαναλαμβανόμενη μία φορά ημερησίως εισπνοή η σταθεροποιημένη κατάσταση των συγκεντρώσεων πλάσματος της ολοδτερόλης επετεύχθησαν μετά από 8 ημέρες και η έκταση της έκθεσης αυξήθηκε έως 1,8 φορές σε σύγκριση με μια μονή δόση. β) Γενικά Χαρακτηριστικά της Δραστικής Ουσίας μετά τη Χορήγηση του Φαρμακευτικού Προϊόντος, Απορρόφηση: Η ολοδτερόλη 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 ολοδτερόλης μετά από εισπνοή εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 30% ενώ η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν κάτω από 1% όταν χορηγήται ως πόσιμο διάλυμα. Επομένως, η συστηματική διαθεσιμότητα της ολοδτερόλης μετά από εισπνοή καθορίζεται κυρίως από την πνευμονική απορρόφηση. Κατανόηση: Η ολοδτερόλη επεκτείνει κινητική πολυδισμερματικής κατανόησης μετά από εισπνοή καθώς και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Ο όγκος κατανόησης είναι υψηλός (1.110 L), υποδηλώνοντας εκτεταμένη κατανόηση στον ιστό. Η σύνδεση in vitro [°C] της ολοδτερόλης με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης και είναι περίπου 60%. Η ολοδτερόλη είναι υπόσπασμα για τους P-gp, OAT1, OAT3 και OCT1 μεταφορές. Η ολοδτερόλη δεν είναι υπόσπασμα για τους παροκτώμετες: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 και OCT3. Διαμετασχηματισμός: Η ολοδτερόλη μεταβολίζεται πλήρως μέσω άμεσης γλυκουρονίδωσης και μέσω Ο-απομεθυλίωσης στο μεθόξυ τμήμα του μορίου ακολουθούμενη από οξείωση. Από τους έξι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν, μόνο το οξείζικο προϊόν της απομεθυλίωσης συνδέεται με τους β2-υποδοχείς. Αυτός ο μεταβολίτης ωστόσο δεν είναι ανικνέσιμος στο πλάσμα μετά από χρόνια εισπνοή της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης ή δόσεων υψηλότερων έως 4 φορές. Επομένως η ολοδτερόλη θεωρείται το μόνο στατικό που σκετίζεται με τη φαρμακολογική δράση. Το ισοένζυμο CYP2C9 και CYP2C8 του κυτοχρώματος P450, με αμελτέα συνδρομή του CYP3A4, εμπλέκονται στην Ο-απομεθυλίωση της ολοδτερόλης, ενώ οι ισομορφές της διωσφορικής ουριδίνης γλυκοζίλο τρανσφεράσης UGT2B7, UGT1A1, 1A7 και 1A9 φάνηκε να εμπλέκονται στη σύνθεση των γλυκουρονιδίων της ολοδτερόλης. Αποβολή: Η συνολική κάθαρση της ολοδτερόλης σε υγιείς εθελοντές είναι 872 mL/min και η νεφρική κάθαρση είναι 173 mL/min. Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση επισημασμένης με [14C] ολοδτερόλης, το 38% της ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και το 53% στα κόπρανα. Η ποσότητα της αμετάβλητης ολοδτερόλης που ανακτήθηκε στα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 19%. Έπειτα από του στόματος χορήγηση, μόνο το 9% της ραδιενέργειας (0,7% αμετάβλητη ολοδτερόλη) ανακτήθηκε στα ούρα, ενώ το μεγαλύτερο μέρος ανακτήθηκε στα κόπρανα (84%). Περισσότερο από 90% της δόσης απεκκρίθηκε μέσα σε 6 και 5 ημέρες έπειτα από την ενδοφλέβια και την από του στόματος χορήγηση, αντίστοιχα. Έπειτα από εισπνοή, η απέκκριση της αμετάβλητης ολοδτερόλης 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 ολοδτερόλης μετά από εισπνοή ελατώνονται κατά πολυμορικό τρόπο με τελική ημίσεια ζωή περίπου 45 ωρών. γ) Χαρακτηριστικά σε Άσθενείς: Μια φαρμακοκινητική μετα-ανάλυση διεξήχθη με τη χρήση δεδομένων από 2 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που συμπεριλάμβαναν 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 υπάρχουν κλινικά σχετικές αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. **Ηπατική ανεπάρκεια:** Δεν υπάρχουν στοιχεία για διαφορές στην αποβολή της ολοδτερόλης, 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 τόσο για υψηλότερη συστηματική έκθεση σε Παπανάου και άλλους Ασιάτες από ότι σε Καυκάσιους. Δεν εντοπίστηκαν θέματα ασφαλείας 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 λειτουργικών μεσοσποθικών παρατηρήθηκε σε αρσενικούς και λειτουργικών και λειτουργικών μεσοσποθικών μήτρας στους επίμους. 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 τεταγμένες δόσεις μετά από εισπνοή δόσεων έως 1.054 μικρογραμμίων/kg/ημέρα (περίπου 1.600 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη καθημερινή δόση για εισπνοή (maximum recommended human daily inhalation dose, MRHDID) σε ενήλικες (5 μικρογραμμία) σε βάση mg/m³). Σε εγκυμονούντες λευκούς κύνες Νέας Ζηλανδίας (NZW) η χορηγούμενη εισπνεόμενη δόση των 2.489 μικρογραμμίων/kg/ημέρα (πολλαπλή έκθεση έναντι του MRHDID του > 3.500 στο AUC0-24h) ολοδτερόλης επέδειξε εμβρυϊκή τοξικότητα που χαρακτηριστικά προέκυψε από διέγερση του β-αδρενεργικού υποδοχέα. Αυτά συμπεριλάμβαναν ανομοιομορφή σκετοποίηση, κοντά/ κυρτά σπτά, μερικές ανοικτό σφδαλμό, λυκόστομα, καρδιαγγειακές ανωμαλίες, δεν εμφανίσθηκαν σημαντικές επιδράσεις σε εισπνεόμενη δόση των 974 μικρογραμμίων/kg/ημέρα (περίπου 1.580 φορές το MRHDID σε ενήλικες σε μία βάση mg/m³). **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Βενζαλκόνιο χλωριούχο, Αιθυλενοδιαμινοτετραεξικό διντρίο οξείας, Ύδρω κεκαθαρμένο, Κιτρικό οξύ (άνυδρο). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. Χρόνος ζωής συγγίγιο κατά τη χρήση: 3 μήνες. Χρόνος ζωής συσκευής εισπνοής κατά τη χρήση: 1 έτος. Συνιστώμενη χρήση: 6 φυσιγγία ανά συσκευή εισπνοής. Σημείωση: Η λειτουργικότητα της επαναχρησιμοποιούμενης συσκευής εισπνοής RESPIRANT έχει καταδειχθεί σε ελέγχους για 540 χρήσεις (οι οποίες αντιστοιχούν σε 9 φυσιγγία). **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:** Μην καταψύχεται. **6.5 Όψη και συστατικά του περιέκτη:** Είδος και υλικό του περιέκτη που έρχεται σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν: Το διάλυμα τοποθετείται σε ένα φυσιγγίο πολυαιθυλενίου/πολυπροπυλενίου με πώμα από πολυπροπυλένιο και ενσωματωμένο δοκίμιο σφράγισης από σιλκόν. Το φυσιγγίο εισαλείεται σε έναν κύλινδρο από αλουμίνιο. Κάθε φυσιγγίο περιέχει 4 mL εισπνεόμενο διάλυμα. Μεγέθη συσκευασιών και παρεχόμενες συσκευές: Μονή συσκευασία: 1 επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή εισπνοής Respimat και 1 φυσιγγίο, για 60 χρήσεις (εισπνοές) (30 θεραπευτικές δόσεις). Τριπλή συσκευασία: 1 επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή εισπνοής Respimat και 3 φυσιγγία, για 60 χρήσεις (εισπνοές) (30 θεραπευτικές δόσεις) το καθένα. Μονή συσκευασία επαναπλήρωσης: 1 φυσιγγίο για 60 χρήσεις (εισπνοές) (30 θεραπευτικές δόσεις). Τριπλή συσκευασία επαναπλήρωσης: 3 φυσιγγία για 60 χρήσεις (εισπνοές) (30 θεραπευτικές δόσεις) το καθένα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε ακραπομποίτη 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:** Ελλάδα: 77602/18-06-2019. Κύπρος: 22003. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: Ελλάδα: 13-6-2014. Κύπρος: 11-04-2014. Ημερομηνία ανανέωσης: Ελλάδα: 18-06-2019. Κύπρος: . **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Οκτώβριος 2018. **11. ΔΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ:** Συσκευασία 1 συσκευή Respimat + 1 φυσιγγίο: 30,88€. Χορηγείται με ιατρική συνταγή.