



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº **0028**

BUENOS AIRES, **02 ENE 2017**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015502-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHTINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, representante en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SPIOLTO RESPIMAT / TIOTROPIO - OLODATEROL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INHALAR, TIOTROPIO 2,5 mcg (equivalente a 3,124 mcg de bromuro de tiotropio monohidrato) - OLODATEROL 2,5 mcg (equivalente a 2,736 mcg de clorhidrato de olodaterol), aprobada por Certificado Nº 57.983.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

UP
5



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0028

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma BOEHTINGER INGELHEIM INTERNACIONAL GMBH, representante en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SPIOLTO RESPIMAT / TIOTROPIO - OLODATEROL, Forma farmacéutica y



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0028

concentración: SOLUCION PARA INHALAR, TIOTROPIO 2,5 mcg (equivalente a 3,124 mcg de bromuro de tiotropio monohidrato) - OLODATEROL 2,5 mcg (equivalente a 2,736 mcg de clorhidrato de olodaterol), los nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente que constan de fojas 95 a 125, 138 a 168 y 181 a 211, para los prospectos y de fojas 126 a 137, 169 a 180 y 212 a 223, para la información para el paciente, desglosando de fojas 95 a 125 y 126 a 137.

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.983, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015502-16-1

DISPOSICIÓN N°

JFS I

0028


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

-----Información al Profesional-----

0028

SPIOLTO® RESPIMAT®**TIOTROPIO
OLODATEROL**

02 ENE 2017

Solución para inhalación

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Composición**Cada pulsación contiene:**

Tiotropio2,5 mcg (equivalente a 3,124 mcg de bromuro de tiotropio monohidrato)

Olodaterol.....2,5 mcg (equivalente a 2,736 mcg de clorhidrato de olodaterol).

La dosis administrada por cada puff o pulsación es de 2,5 mcg de Tiotropio (equivalente a 3,124 mcg de bromuro de tiotropio monohidrato) y 2,5 mcg de olodaterol (equivalente a 2,736 mcg de clorhidrato de olodaterol).

2 puff o pulsaciones conforman una dosis medicinal.

Excipientes:

Cloruro de benzalconio 1,1 mcg, edetato disódico 1,1 mcg, ácido clorhídrico 1M c.s.p. PH 2,9 y agua purificada c.s.p. 11,05 mg.

La dosis administrada es la dosis que llega al paciente luego de atravesar la boquilla.

SPIOLTO® RESPIMAT® es un inhalador que administra una neblina aerosolizada suave de la solución inhalatoria de tiotropio + olodaterol.

Acción Terapéutica: Fármacos para las enfermedades obstructivas de las vías aéreas, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos**CODIGO ATC: R03AL****Indicaciones:**

SPIOLTO® RESPIMAT® está indicado para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo en un régimen de administración diaria en pacientes con EPOC.

Acción Farmacológica:



ORIGINAL

0028

Mecanismo de acción

El tiotropio, un antagonista muscarínico de acción prolongada, y olodaterol, un agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada, se administran en forma conjunta en el inhalador de neblina aerosolizada suave SPIOLTO[®] RESPIMAT[®]. Estos dos principios activos confieren un efecto sumatorio de broncodilatación al producto, gracias a sus diferentes modos de acción y la diferente localización anatómica de los receptores pulmonares sobre los que actúan.

Tiotropio:

El bromuro de tiotropio es un antagonista de los receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA, por su sigla en inglés), a menudo conocido en la práctica clínica con el nombre de anticolinérgico. Tiene una afinidad similar por los subtipos de receptores muscarínicos M₁ a M₅. En las vías aéreas, la inhibición de los receptores M₃ en la musculatura lisa produce su relajación. La índole competitiva y reversible del antagonismo quedó demostrada en receptores de origen humano y animal y en preparados aislados de órganos. En estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* se observó que los efectos broncoprotectores eran dependientes de la dosis y duraban más de 24 horas. La prolongada duración del efecto probablemente se deba a que la disociación del tiotropio de los receptores M₃ es muy lenta, con una vida media de disociación significativamente más prolongada que la observada en el caso del ipratropio. Por ser un anticolinérgico N-cuaternario, el tiotropio es tópicamente (bronco-) selectivo cuando se lo administra mediante inhalación, y presenta un rango terapéutico aceptable antes de dar lugar a efectos anticolinérgicos sistémicos. La disociación de los receptores M₂ es más rápida que de los receptores M₃, lo cual, en los estudios *in vitro* funcionales, se tradujo en una selectividad (controlada cinéticamente) por el subtipo de receptores M₃ mayor que por aquellos de tipo M₂.

La elevada potencia y la lenta disociación de los receptores tuvieron como correlato clínico una broncodilatación significativa y prolongada en los pacientes con EPOC.

La broncodilatación que se produce tras la inhalación del tiotropio es primordialmente un efecto localizado (sobre las vías aéreas), y no un efecto sistémico.

Olodaterol:

Olodaterol posee un alto grado de afinidad y un alto grado de selectividad por los adrenorreceptores beta₂ humanos. Los estudios *in vitro* han demostrado que olodaterol ejerce sobre los adrenorreceptores beta₂ una actividad agonista que es 241 veces mayor que la que ejerce sobre los adrenorreceptores beta₁, y una actividad agonista que es 2299 mayor en comparación con la ejercida sobre los adrenorreceptores beta₃. El compuesto ejerce sus efectos farmacológicos mediante la unión a los adrenorreceptores beta₂, y su consiguiente activación, tras la administración tópica mediante inhalación.

La activación de estos receptores en las vías aéreas conduce a una estimulación de la adenilciclase intracelular, una enzima que participa como mediadora en la síntesis de la



ORIGINAL

adenosina 3',5'-monofosfato cíclica (cAMP). Los niveles elevados de cAMP inducen la broncodilatación mediante la relajación de las células de la musculatura lisa de las vías aéreas. Olodaterol tiene el perfil preclínico de un agonista selectivo de los adrenorreceptores beta₂ de acción prolongada, con un inicio de acción rápido y una duración de acción de 24 horas como mínimo.

Los adrenorreceptores beta se dividen en tres subtipos: los adrenorreceptores beta₁ se expresan predominantemente sobre la musculatura lisa cardíaca, los adrenorreceptores beta₂ se expresan predominantemente en la musculatura lisa de las vías respiratorias y los adrenorreceptores beta₃ se expresan predominantemente en el tejido adiposo. Los beta₂ agonistas provocan broncodilatación. Si bien los adrenorreceptores beta₂ es el tipo de receptor adrenérgico predominante en la musculatura lisa de las vías aéreas, también está presente en la superficie de varias otras células, incluidas las células epiteliales y las células endoteliales, y en el corazón. No se sabe con exactitud cuál es la función de los receptores beta₂ en el corazón, pero su presencia plantea la posibilidad de que hasta los agonistas beta₂ adrenérgicos altamente selectivos puedan tener efectos cardíacos.

Estudios clínicos

Efectos sobre la electrofisiología cardíaca

Tiotropio:

El efecto del tiotropio (polvo inhalable, 18 y 54 microgramos una vez al día) sobre el intervalo QT/QTc del ECG se investigó en 56 voluntarios sanos de sexo masculino y femenino en un estudio doble ciego, aleatorizado, comparativo con placebo y con control activo (moxifloxacina). Los cambios medios respecto del nivel basal en el intervalo QT a lo largo de 5 minutos a 2 horas después de la administración el día 12 fueron -1,4 mseg para el placebo, +0,6 mseg para el tiotropio en dosis de 18 microgramos y -2,1 mseg para el tiotropio en dosis de 54 microgramos; el límite superior de los intervalos de confianza del 95 % unilaterales de la diferencia respecto del nivel basal con ajuste para el placebo fue inferior a 10 mseg para ambas dosis de tiotropio (+4,9 mseg para tiotropio en dosis de 18 microgramos, +2,2 mseg para tiotropio en dosis de 54 microgramos).

Olodaterol:

El efecto de olodaterol sobre el intervalo QT/QTc del ECG se investigó en 24 voluntarios sanos de sexo masculino y femenino en un estudio doble ciego, aleatorizado, comparativo con placebo y con control activo (moxifloxacina). Olodaterol en dosis únicas de 10, 20, 30 y 50 microgramos fue comparable al placebo, con cambios medios respecto del nivel basal en el intervalo QT en un lapso de 20 minutos a 2 horas luego de la administración de la dosis que se incrementaron de manera dependiente de la dosis de 1,6 mseg (10 microgramos de olodaterol) a 6,5 mseg (50 microgramos de olodaterol), con un límite superior para los intervalos de confianza del 90 % bilaterales de menos de 10 mseg en todos los niveles de dosis.



Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

El efecto de 5 microgramos y de 10 microgramos de olodaterol sobre la frecuencia y el ritmo cardíacos se evaluó mediante un estudio electrocardiográfico continuo de 24 horas (monitoreo Holter) en un subconjunto de 772 pacientes en los estudios de Fase 3 comparativos con placebo de 48 semanas de duración. No se observó ninguna tendencia ni ningún patrón relacionados con la dosis o con el tiempo en relación con las magnitudes de los cambios medios de la frecuencia cardíaca o los latidos prematuros. Los cambios entre el nivel basal y el fin del tratamiento en los latidos prematuros no indicaron ninguna diferencia significativa entre olodaterol 5 microgramos, olodaterol 10 microgramos y el placebo.

Spiolto Respimat

En dos estudios aleatorizados, doble ciego, de 52 semanas, de SPIOLTO[®] RESPIMAT[®], en los que se enrolaron 5162 pacientes con EPOC, se realizaron evaluaciones de ECG luego de la dosis en los días 1, 85, 169 y 365. En un análisis combinado del número de sujetos con cambios respecto del intervalo QT corregido en función del nivel basal de >30 mseg usando tanto la fórmula de Bazett (QTcB) como la de Fredericia (QTcF), las correcciones del QT para la frecuencia cardíaca se ubicaron en el rango de 4,9-6,4% (QTcB) y de 3,3-4,7% (QTcF) para el grupo de SPIOLTO[®] RESPIMAT[®], en tanto que dichos valores fueron 5,0-6,0% (QTcB) y 3,4-4,4% (QTcF) para olodaterol 5 microgramos y 5,3-6,5% (QTcB) y 3,0-4,7% (QTcF) para tiotropio 5 microgramos en las evaluaciones realizadas.

Datos clínicos de eficacia y seguridad

El programa de desarrollo clínico de Fase III de SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] incluyó tres estudios aleatorizados de diseño doble ciego:

- (i) dos estudios replicados, de grupos paralelos, de 52 semanas, en los cuales se comparó SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos (1029 recibieron SPIOLTO[®] RESPIMAT[®]) [Estudios 1 y 2]
- (ii) un estudio de diseño cruzado de 6 semanas en el cual se comparó SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo (139 recibieron SPIOLTO[®] RESPIMAT[®]) [Estudio 3]

En estos estudios, los productos comparadores, tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo, fueron administrados mediante el inhalador RESPIMAT[®].

Todos los estudios incluyeron mediciones de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo, FEV₁). En los estudios de 52 semanas, la función pulmonar se midió hasta las 3 horas posdosis (12 horas posdosis en un subconjunto de pacientes) y a las 23-24 horas posdosis; los criterios de valoración primarios de eficacia para la función pulmonar fueron el cambio respecto del valor basal previo al tratamiento (respuesta) en el AUC_{0-3h} del FEV₁ y el valor valle de FEV₁ luego de 24 semanas. En el estudio de 6 semanas, la función pulmonar se midió hasta las 12 horas post-dosis y a las 22-24 horas post-dosis; el criterio de valoración de eficacia primario fue la respuesta en términos de AUC_{0-24h} de FEV₁ al cabo de 6



ORIGINAL

semanas. Los estudios de 52 semanas también incluyeron el uso del Cuestionario Respiratorio de St. George's (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) como criterio de valoración primario, como parámetro de medida de la calidad de vida relacionada con la salud, y el Índice de Disnea Transicional (*Transition Dyspnoea Index*, TDI) de Mahler como criterio de valoración secundario clave, como parámetro de medida de la disnea.

Los pacientes que se enrolaron en el programa de Fase III tenían 40 años de edad o más, un diagnóstico clínico de EPOC, antecedentes de tabaquismo de más de 10 años-paquete e insuficiencia pulmonar entre moderada y muy severa (valor de FEV₁ post-broncodilatador inferior al 80 % del valor normal pronosticado (Estadio GOLD 2-4); razón FEV₁ a FVC post-broncodilatador de menos del 70 %).

Características de los pacientes

La mayoría de los 5162 pacientes reclutados en los estudios internacionales de 52 semanas de duración [Estudios 1 y 2] fueron sujetos de sexo masculino (73%), de raza blanca (71%) o asiática (25%), con una edad promedio de 64 años. El FEV₁ post-broncodilatador medio fue 1,37 L (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). La respuesta media a los agonistas β_2 fue 16,6 % del valor basal (0,171 L). Las medicaciones pulmonares permitidas como terapia concomitante incluyeron esteroides inhalables [47 %] y xantinas [10 %].

El estudio de 6 semanas [Estudio 3] fue llevado a cabo en Europa y en América del Norte. La mayoría de los 219 pacientes reclutados fueron sujetos de sexo masculino (59 %) y de raza blanca (99 %), con una edad promedio de 61,1 años. El FEV₁ post-broncodilatador medio fue 1,55 L (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). La respuesta media a los agonistas β_2 fue 15,9% del valor basal (0,193 L). Las medicaciones pulmonares permitidas como terapia concomitante incluyeron esteroides inhalables [41%] y xantinas [4%].

Función pulmonar

En los estudios de 52 semanas, SPIOLTO[®] RESPIMAT[®], administrado una vez al día por la mañana, brindó una clara mejoría en la función pulmonar dentro de los 5 minutos posteriores a la primera dosis, en comparación con tiotropio 5 microgramos (aumento medio del FEV₁ de 0,137 L para SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] frente a 0,058 L para tiotropio 5 microgramos [$p < 0,0001$] y 0,125 L para olodaterol 5 microgramos [$p = 0,16$]). En los dos estudios se observaron mejorías significativas en la respuesta de AUC_{0-3h} de FEV₁ y en la respuesta de valor valle de FEV₁ al cabo de 24 semanas (criterios de valoración primarios de función pulmonar) para SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos (Tabla 1).

Tabla 1 Diferencia en respuesta de AUC_{0-3h} de FEV₁ y respuesta de valor valle de FEV₁ para SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] en comparación con tiotropio 5





ORIGINAL

002

microgramos y olodaterol 5 microgramos al cabo de 24 semanas (Estudios 1 y 2)

	Respuesta de AUC _{0-3h} de FEV ₁				Respuesta de FEV ₁ valle			
	Estudio 1		Estudio 2		Estudio 1		Estudio 2	
	n	Media	N	Media	n	Media	n	Media
SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] versus	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotropio 5 microgramos	526	0,117 L	500	0,103 L	520	0,071 L	498	0,050 L
Olodaterol 5 microgramos	525	0,123 L	507	0,132 L	519	0,082 L	503	0,088 L

Valor basal de FEV₁ previo al tratamiento: Estudio 1 = 1,16 L; Estudio 2 = 1,15 L

p ≤ 0,0001 para todas las comparaciones

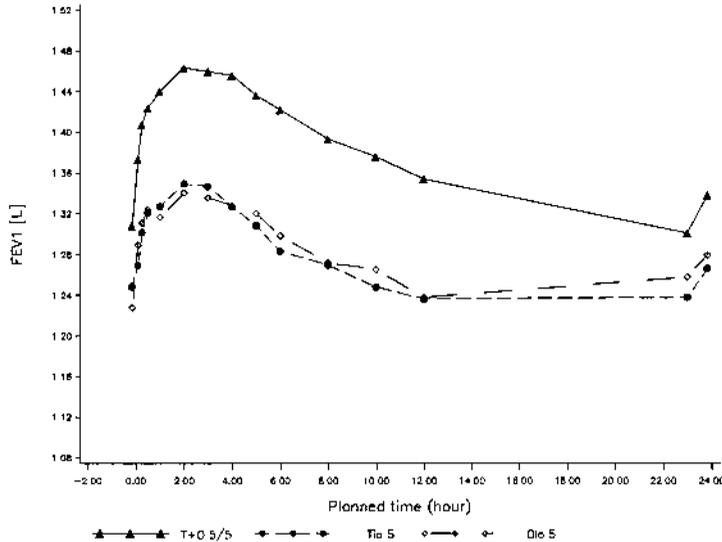
Los mayores efectos broncodilatadores observados con SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos se mantuvieron a lo largo de todo el período de tratamiento de 52 semanas. SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] también mejoró los valores matutinos y vespertinos de la tasa de flujo espiratorio máximo (*peak expiratory flow rate*, PEFR) en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos según lo determinado sobre la base de los registros diarios de los pacientes.

En el subconjunto de pacientes que completaron las mediciones de función pulmonar extendidas hasta las 12 horas postdosis, SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] evidenció una respuesta de FEV₁ significativamente mayor en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos a lo largo de todo el intervalo de dosis de 24 horas (Figura 1, Tabla 2).

S

ORIGINAL

Figura 1 Perfil de FEV₁ para SPIOLTO® RESPIMAT®, tiotropio 5 microgramos olodaterol 5 microgramos a lo largo de un intervalo de dosis ininterrumpido de 24 horas al cabo de 24 semanas (subconjunto de función pulmonar de 12 horas de los Estudios 1 y 2; conjunto de datos combinados)



Referencias de la Figura 1:

Planned time (hour): Momento programado (hora)

Tabla 2 Diferencia en FEV₁ para SPIOLTO® RESPIMAT® en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos a lo largo de un intervalo de dosis ininterrumpido de 24 horas al cabo de 24 semanas (subconjunto de función pulmonar de 12 horas de los Estudios 1 y 2; conjunto de datos combinados)

	N	Promedio 12 horas	Promedio 24 horas
SPIOLTO® RESPIMAT® versus	167		
Tiotropio 5 microgramos	160	0,123	0,106
Olodaterol 5 microgramos	194	0,118	0,098

[†] FEV₁ basal previo al tratamiento = 1,17 L

p < 0,0001 para todas las comparaciones

En el estudio de 6 semanas, SPIOLTO® RESPIMAT® evidenció una respuesta de FEV₁ significativamente mayor en comparación con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo a lo largo de todo el intervalo de dosis de 24 horas (Figura 2, Tabla 3).





Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

0028

clínicamente significativa en el puntaje total de SGRQ (MCID [*minimal clinically important difference*; diferencia mínima clínicamente importante], definida como una reducción de al menos 4 unidades respecto del nivel basal), en comparación con tiotropio 5 microgramos (57,5 % frente a 48,7 %, $p = 0,0001$) y olodaterol 5 microgramos (57,5 % frente a 44,8 %, $p < 0,0001$).



ORIGINAL

0028

Tabla 4: Puntaje total del SGRQ y puntajes de los dominios al cabo de 24 semanas de tratamiento

		n	Media del tratamiento (cambio respecto del nivel basal)	Diferencia respecto de SPIOLTO® RESPIMAT®
				Media (valor p)
Puntaje total	Nivel basal		43,5	
	SPIOLTO® RESPIMAT®	979	36,7 (-6,8)	
	Tiotropio 5 microgramos	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)
	Olodaterol 5 microgramos	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0,002)
Síntomas	Nivel basal		51,9	
	SPIOLTO® RESPIMAT®	982	42,6	
	Tiotropio 5 microgramos	957	45,5	-2,94 (p=0,0008)
	Olodaterol 5 microgramos	958	45,0	-2,48 (p=0,0046)
Actividades	Nivel basal		58,0	
	SPIOLTO® RESPIMAT®	981	51,9	
	Tiotropio 5 microgramos	959	53,2	-1,34 (p=0,052)
	Olodaterol 5 microgramos	958	54,0	-2,11 (p=0,002)
Impacto	Nivel basal		32,6	
	SPIOLTO® RESPIMAT®	983	26,1	
	Tiotropio 5 microgramos	960	26,8	-0,67 (p=0,283)
	Olodaterol 5 microgramos	959	27,2	-1,11 (p=0,075)

En otros dos estudios clínicos, comparativos con placebo, de 12 semanas de duración, el puntaje total del SGRQ a la semana 12 también se incluyó como criterio de valoración primario, como una medida de la calidad de vida relacionada con la salud.



ORIGINAL

0028

En los estudios de 12 semanas, SPIOLTO® RESPIMAT® mostró una mejoría en comparación con placebo en la semana 12, en el puntaje total medio del SGRQ (criterio de valoración primario) de -4,9 (IC del 95%: -6,9, -2,9; $p < 0,0001$) y -4,6 (IC del 95%: -6,5, -2,6; $p < 0,0001$). En un análisis de datos combinados de los estudios de 12 semanas, la proporción de pacientes con una disminución clínicamente significativa en el puntaje total del SGRQ (definido como una disminución de al menos 4 unidades respecto al nivel basal) en la semana 12 fue mayor para SPIOLTO® RESPIMAT® (52%) en comparación con tiotropio 5 microgramos (41%; cociente de probabilidades: 1,56 (IC del 95%: 1,17, 2,07), $p = 0,0022$) y placebo (32%; cociente de probabilidades: 2,35 (IC del 95%: 1,75; 3,16), $p < 0,0001$).

Disnea

Al cabo de 24 semanas, SPIOLTO® RESPIMAT® mejoró significativamente la media del puntaje focal de TDI en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos (Tabla 5). Un mayor número de pacientes tratados con SPIOLTO® RESPIMAT® tuvo una mejoría clínicamente significativa en el puntaje focal de TDI (MCID, definido como un valor de al menos 1 unidad), en comparación con tiotropio 5 microgramos (54,9% frente a 50,6%, $p = 0,0546$) y olodaterol 5 microgramos (54,9 % frente a 48,2 %, $p = 0,0026$).

Tabla 5: Puntaje focal de TDI luego de 24 semanas de tratamiento

	n	Media del tratamiento	Diferencia respecto de SPIOLTO® RESPIMAT®
			Media (valor p)
SPIOLTO® RESPIMAT®	992	1,98	
Tiotropio 5 microgramos	978	1,63	0,36 ($p = 0,008$)
Olodaterol 5 microgramos	984	1,56	0,42 ($p = 0,002$)

Uso de medicación de rescate

Los pacientes tratados con SPIOLTO® RESPIMAT® tuvieron un menor uso diurno y nocturno de terapia de rescate de salbutamol en comparación con los pacientes tratados con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos.

Calificación general del paciente

Los pacientes tratados con SPIOLTO® RESPIMAT® percibieron una mayor mejoría en su afección respiratoria en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos, según lo medido por la escala de Calificación General del Paciente (*Patient's Global Rating, PGR*).

Exacerbaciones



ORIGINAL

0028

Ya se había demostrado anteriormente que tiotropio 5 microgramos ofrece una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de una exacerbación de la EPOC en comparación con el placebo. El criterio de valoración de exacerbaciones de la EPOC fue incluido como un criterio de evaluación adicional en los estudios pivotaes de 52 semanas (Estudios 1 y 2). En el conjunto de datos combinados, la proporción de pacientes que tuvieron una exacerbación moderada/severa de la EPOC fue 27,7 % para SPIOLTO® RESPIMAT® y 28,8 % para tiotropio 5 microgramos.

Capacidad inspiratoria, molestia respiratoria y resistencia al ejercicio

El efecto de SPIOLTO® RESPIMAT® sobre la capacidad inspiratoria, la molestia respiratoria y la resistencia al ejercicio limitada por síntomas fue investigado en tres estudios aleatorizados de diseño doble ciego en pacientes con EPOC:

- (i) dos estudios replicados de diseño cruzado de 6 semanas en los cuales se comparó SPIOLTO® RESPIMAT® con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo durante una sesión de cicloergometría con carga de trabajo constante (450 recibieron SPIOLTO® RESPIMAT®) [Estudios 4 y 5]
- (ii) un estudio de grupos paralelos de 12 semanas en el cual se comparó SPIOLTO® RESPIMAT® con placebo durante una sesión de cicloergometría con carga de trabajo constante (139 recibieron SPIOLTO® RESPIMAT®) y una sesión de caminata a velocidad constante (subconjunto de pacientes) [Estudio 6]

SPIOLTO® RESPIMAT® mejoró significativamente la capacidad inspiratoria en comparación con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo al cabo de 6 semanas (Estudios 4 y 5; Tabla 6) y en comparación con el placebo luego de 12 semanas (0,234 L, $p < 0,0001$; Estudio 6).

Tabla 6 Diferencia en capacidad inspiratoria (*inspiratory capacity*, IC) en reposo (L) para SPIOLTO® RESPIMAT® en comparación con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo luego de 6 semanas (Estudios 4 y 5)

	n	Estudio 4 ¹	N	Estudio 5 ²
SPIOLTO® RESPIMAT® versus	219		218	
Tiotropio 5 microgramos	213	0,114 ($p < 0,0001$)	208	0,088 ($p = 0,0005$)
Olodaterol 5 microgramos	214	0,119 ($p < 0,0001$)	208	0,080 ($p = 0,0015$)
Placebo	211	0,244 ($p < 0,0001$)	202	0,265 ($p < 0,0001$)

¹ Nivel basal previo al tratamiento: 2,53 L

² Nivel basal previo al tratamiento: 2,59 L





ORIGINAL

En los Estudios 4 y 5, SPIOLTO® RESPIMAT® mejoró el tiempo de resistencia durante una sesión de cicloergometría con carga de trabajo constante en un 20,9 % y un 13,4 % en comparación con el placebo (Tabla 7). En el Estudio 6, SPIOLTO® RESPIMAT® mejoró el tiempo de resistencia durante una sesión de cicloergometría con carga de trabajo constante en un 12,6 % luego de la primera dosis (en un subconjunto de pacientes), en un 22,9 % luego de 6 semanas y en un 13,8 % luego de 12 semanas en comparación con el placebo, e incrementó en tiempo de resistencia durante una sesión de caminata a velocidad constante (en un subconjunto de pacientes) en un 20,6 % luego de 6 semanas y en un 20,9 % luego de 12 semanas en comparación con el placebo (Tabla 8).

Tabla 7 Medias geométricas del tiempo de resistencia durante una ergometría de cicloergometría con carga de trabajo constante para SPIOLTO® RESPIMAT® en comparación con el placebo luego de 6 semanas (Estudios 4 y 5)

	N	Estudio 4 ¹	N	Estudio 5 ²
SPIOLTO® RESPIMAT®	212	454,1	216	465,7
Placebo	209	375,5	205	410,8
Razón		1,209 (p < 0,0001)		1,134 (p < 0,0001)

¹ Nivel basal previo al tratamiento: 460,0 seg

² Nivel basal previo al tratamiento: 434,3 seg

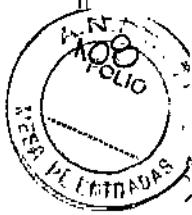
Tabla 8 Medias geométricas del tiempo de resistencia (segundos) durante una sesión de cicloergometría con carga de trabajo constante y una sesión de caminata a una velocidad constante para SPIOLTO® RESPIMAT® en comparación con el placebo después de la primera dosis y luego de 6 y 12 semanas (Estudio 6)

	Cicloergometría					Caminata		
	n	Primera dosis ¹	N	6 semanas ²	12 semanas ^{2,3}	n	6 semanas ⁴	12 semanas ^{4,5}
SPIOLTO® RESPIMAT®	80	538,8	135	525,6	527,5	59	376,2	376,4
Placebo	77	478,6	121	427,7	463,6	50	312,0	311,4
Razón		1,126 (p=0,025)		1,229 (p=0,0002)	1,138 (p=0,021)		1,206 (p=0,058)	1,209 (p=0,055)

¹ Nivel basal previo al tratamiento: 461,5 seg

² Nivel basal previo al tratamiento: 443,0 seg; ³ Criterio de valoración primario

⁴ Nivel basal previo al tratamiento: 311,2 seg; ⁵ Criterio de valoración secundario clave



ORIGINAL

0028

En los Estudios 4 y 5, SPIOLTO® RESPIMAT® redujo la pendiente de disnea durante la sesión de cicloergometría con carga de trabajo constante en comparación con el placebo ($p < 0,0005$; Tabla 9).

Tabla 9 Pendiente de disnea (unidades Borg/seg) durante una cicloergometría con carga de trabajo constante para SPIOLTO® RESPIMAT® en comparación con el placebo luego de 6 semanas (Estudios 4 y 5)

	N	Estudio 4 ¹	n	Estudio 5 ²
SPIOLTO® RESPIMAT®	212	0,016	216	0,015
Placebo	209	0,018	205	0,018
Diferencia		-0,003 ($p=0,0004$)		-0,003 ($p<0,0001$)

¹ Nivel basal previo al tratamiento: 0,015 unidades Borg/seg

² Nivel basal previo al tratamiento: 0,016 unidades Borg/seg

Farmacocinética

Cuando el tiotropio y el olodaterol se administraron en combinación por vía inhalatoria, los parámetros farmacocinéticos de cada componente fueron similares a los observados cuando cada principio activo se administró por separado.

El tiotropio y el olodaterol evidencian una farmacocinética lineal dentro del rango terapéutico. Con la administración repetida por vía inhalatoria en un régimen de una dosis al día, el estado de equilibrio dinámico del tiotropio se alcanza para el día 7. El estado de equilibrio de olodaterol se logra al cabo de 8 días tras la administración una vez al día por vía inhalatoria, y la acumulación es de hasta 1,8 veces en comparación con una dosis única.

Absorción

Tiotropio: Los datos de excreción urinaria obtenidos de voluntarios sanos jóvenes sugieren que aproximadamente el 33 % de la dosis inhalada mediante el inhalador RESPIMAT® llega a la circulación sistémica. La biodisponibilidad absoluta de una solución administrada por vía oral fue del 2–3 %. Las concentraciones plasmáticas máximas del tiotropio se observan 5-7 minutos después de la inhalación mediante el dispositivo inhalador RESPIMAT®.

Olodaterol: En los voluntarios sanos, para la biodisponibilidad absoluta de olodaterol luego de la inhalación se estimó un valor de aproximadamente 30 %, mientras que la biodisponibilidad absoluta fue inferior al 1 % cuando el fármaco se administró como una solución oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de olodaterol generalmente se alcanzan 10 a 20 minutos después de la inhalación del fármaco mediante el dispositivo inhalador RESPIMAT®.

Distribución



Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

El *tiotropio* tiene un grado de unión a las proteínas plasmáticas del 72 % y presenta un volumen de distribución de 32 L/kg. Los estudios en ratas demostraron que el tiotropio no penetra la barrera hematoencefálica en un grado relevante.

El *olodaterol* tiene un grado de unión a las proteínas plasmáticas de aproximadamente un 60 % y presenta un volumen de distribución de 1110 L.

Biotransformación

Tiotropio: El grado de metabolismo es reducido. Esto se evidencia por el hecho de que el 74 % de una dosis intravenosa se excreta en la orina como fármaco inalterado. El éster tiotropio experimenta una escisión no enzimática con la consecuente transformación en su componente alcohol y ácido (N-metilescopina y ácido ditienilglicólico, respectivamente), ninguno de los cuales se une a los receptores muscarínicos. Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que otra fracción del fármaco (< 20 % de la dosis tras la administración intravenosa) es metabolizada por un proceso de oxidación dependiente de la vía del citocromo P450 (CYP) 2D6 y 3^a4 y posterior conjugación con glutatión con la consecuente formación de diversos metabolitos de fase II.

El *olodaterol* es metabolizado principalmente por glucuronidación directa y por O-desmetilación en la fracción metoxi, seguidas de conjugación. De los seis metabolitos identificados, sólo el producto de desmetilación no conjugado (SOM 1522) se une a los receptores β_2 ; este metabolito, sin embargo, no es detectable en el plasma tras la inhalación crónica de la dosis terapéutica recomendada o bien de dosis hasta 4 veces más altas que la dosis terapéutica recomendada. Las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C8 del citocromo P450, con una contribución insignificante de CYP3A4, están involucradas en la O-desmetilación de olodaterol, mientras que, según se ha comprobado, las isoformas uridina difosfato glucosil transferasas UGT2B7, UGT1A1, 1^a7 y 1^a9 están involucradas en la formación de los conjugados glucurónidos del olodaterol.

Eliminación

Tiotropio: Cuando se administra por vía intravenosa, el tiotropio se excreta mayormente inalterado en la orina (74 %). La depuración total en los voluntarios sanos es 880 ml/min. Tras la inhalación en pacientes con EPOC hasta alcanzar el estado de equilibrio dinámico, la excreción urinaria es del 18,6 % de la dosis; el resto del fármaco básicamente no experimenta absorción a nivel intestinal y se elimina a través de las heces. La depuración renal del tiotropio es superior a la tasa de filtración glomerular, lo cual indica una excreción activa en la orina. La semivida efectiva del tiotropio tras la inhalación en pacientes con EPOC se ubica en el rango de 27 a 45 horas.



Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

00281

Olodaterol: La depuración total del olodaterol en los voluntarios sanos es 872 ml/min, y la depuración renal es 173 ml/min. La semivida terminal tras la administración intravenosa es de 22 horas. En contraste, la semivida terminal luego de la inhalación es de aproximadamente 45 horas, lo cual indica que este último parámetro está determinado por la absorción más que por los procesos de eliminación.

Luego de la administración intravenosa de olodaterol radiomarcado con [14 C], el 38 % de la dosis radioactiva se recuperó en la orina y el 53 % se recuperó en las heces. La cantidad de olodaterol inalterado que se recuperó en la orina tras la administración intravenosa fue del 19 %. Luego de la administración por vía oral, sólo el 9 % de la radioactividad se recuperó en la orina, mientras que la mayor parte se recuperó en las heces (84 %). Más del 90 % de la dosis se excretó dentro de los 6 días y los 5 días subsiguientes a la administración por vía intravenosa y oral, respectivamente. Tras la inhalación, la excreción de olodaterol inalterado en la orina dentro del intervalo de dosis en los sujetos voluntarios en estado de equilibrio dinámico representó el 5-7 % de la dosis.

Características en los pacientes

Tiotropio: Tal como es dable esperar con todos los fármacos cuya excreción se produce predominantemente por vía renal, el incremento de la edad estuvo asociado con una disminución de la depuración renal del tiotropio de 347 ml/min, en los pacientes con EPOC < 65 años de edad, a 275 ml/min, en los pacientes con EPOC \geq 65 años de edad. Esto no se tradujo en un consecuente incremento de los valores de $AUC_{0-6,ss}$ ni de $C_{max,ss}$.

Olodaterol: Un metaanálisis de farmacocinética realizado en base a datos de 2 estudios clínicos controlados que incluyeron 405 pacientes con EPOC y 296 pacientes con asma indicó que no es necesario ningún ajuste de la dosis en función de los efectos de la edad, el sexo o el peso corporal sobre la exposición sistémica a olodaterol.

La comparación de los datos de farmacocinética dentro de un mismo estudio y entre los diversos estudios realizados con olodaterol reveló una tendencia hacia una mayor exposición sistémica en los japoneses y otros asiáticos que en los caucásicos.

No se ha identificado ninguna inquietud en torno a la seguridad del fármaco en estudios clínicos con olodaterol en caucásicos y asiáticos de hasta un año de duración realizados con dosis de olodaterol de hasta el doble de la dosis terapéutica recomendada.

Insuficiencia renal

Tiotropio: Tras la administración de tiotropio en un régimen de una dosis diaria mediante inhalación hasta alcanzar el estado de equilibrio dinámico en pacientes con EPOC, en presencia de un deterioro leve de la función renal (CL_{CR} 50-80 ml/min), se observaron valores ligeramente más altos de $AUC_{0-6,ss}$ (entre 1,8 % y 30 % más altos) y valores de $C_{max,ss}$



ORIGINAL

0028

similares en comparación con los pacientes con función renal normal ($Cl_{CR} > 80$ ml/min). En sujetos con insuficiencia renal moderada a severa ($Cl_{CR} < 50$ ml/min), la administración por vía intravenosa de tiotropio se tradujo en una exposición total dos veces más alta (AUC_{0-4h} un 82 % más alto y C_{max} un 52 % más alto) en comparación con los sujetos con función renal normal, lo cual fue confirmado por observaciones realizadas tras la inhalación del polvo seco.

Olodaterol: En los sujetos con insuficiencia renal severa ($Cl_{CR} < 30$ ml/min), la exposición sistémica al olodaterol se vio incrementada a razón de un promedio de 1,4 veces. La magnitud del incremento de la exposición no plantea ninguna inquietud en torno a la seguridad en vista de la experiencia que existe en relación con el tratamiento con olodaterol en estudios clínicos durante un lapso de hasta un año en dosis hasta dos veces más altas que la dosis terapéutica recomendada.

Insuficiencia hepática

Tiotropio: No se prevé que la insuficiencia hepática tenga ninguna incidencia importante sobre la farmacocinética del tiotropio. El tiotropio se depura predominantemente por eliminación renal (un 74 % en los voluntarios jóvenes sanos) y mediante escisión simple no enzimática del éster con consiguiente formación de productos farmacológicamente inactivos.

Olodaterol: La exposición sistémica a olodaterol no resultó afectada en los sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada. El efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la exposición sistémica al olodaterol no ha sido investigado.

Interacciones medicamentosas

Olodaterol: Los estudios de interacciones medicamentosas fueron llevados a cabo utilizando fluconazol como inhibidor modelo de la CYP 2C9 y utilizando ketoconazol como un inhibidor potente de la P-gp y la CYP.

Fluconazol : La co-administración de 400 mg de fluconazol una vez al día durante 14 días no ejerció ningún efecto relevante sobre la exposición sistémica al olodaterol.

Ketoconazol : La co-administración de 400 mg de ketoconazol una vez al día durante 14 días incrementó el C_{max} y el AUC_{01} de olodaterol en un 66 % y un 68 %, respectivamente.

Posología y forma de administración

La dosis recomendada para los adultos es 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol administrada como dos aplicaciones (*puffs*) del inhalador Respimat una vez al día a la misma hora del día (ver "Instrucciones de uso").

Pacientes de edad avanzada





Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

Los pacientes de edad avanzada pueden usar SPIOLTO® RESPIMAT® en la dosis recomendada.

0028

Insuficiencia hepática e insuficiencia renal

SPIOLTO® RESPIMAT® contiene tiotropio, que es un fármaco cuya principal vía de excreción es la renal, y olodaterol, que es primordialmente metabolizado en el hígado.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada pueden usar SPIOLTO® RESPIMAT® en la dosis recomendada.

No existen datos disponibles para el uso de olodaterol en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal pueden usar SPIOLTO® RESPIMAT® en la dosis recomendada.

SPIOLTO® RESPIMAT® contiene tiotropio, que es un fármaco que se excreta principalmente por la vía renal. Por lo tanto, se deberá efectuar un estrecho control del uso de SPIOLTO® RESPIMAT® en los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

Población pediátrica

No hay ningún uso relevante de SPIOLTO® RESPIMAT® en la población pediátrica en la indicación de EPOC. La seguridad y la eficacia de SPIOLTO® RESPIMAT® en la población pediátrica no han sido determinadas.

Instrucciones de uso

Introducción

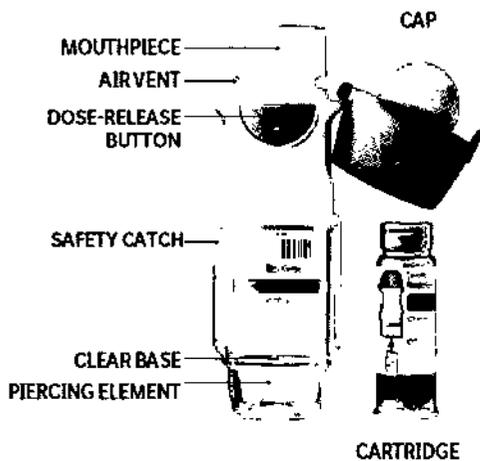
SPIOLTO® RESPIMAT® (bromuro de tiotropio y olodaterol). Lea estas instrucciones de uso antes de empezar a usar SPIOLTO® RESPIMAT®.

Debe usar este inhalador solo UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que lo utilice, realice DOS APLICACIONES.



ORIGINAL

0028



Referencias de la imagen:

Cap = Tapa; *Mouthpiece* = Boquilla; *Air vent* = Orificio de ventilación; *Dose release button* = Botón de liberación de dosis; *Safety catch* = Cierre de seguridad; *Clear base* = Base transparente; *Piercing element* = Punta perforante; *Cartridge*: Cartucho

Cómo y dónde guardar SPIOLTO® RESPIMAT®

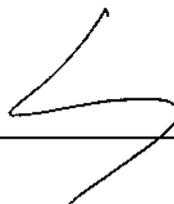
- Mantenga SPIOLTO® RESPIMAT® fuera de la vista y el alcance de los niños.
- No guarde SPIOLTO® RESPIMAT® en el congelador.
- Si deja pasar más de 7 días sin usar SPIOLTO® RESPIMAT®, presiónelo una vez apuntándolo al suelo.
- Si deja pasar más de 21 días sin usar SPIOLTO® RESPIMAT®, repita los pasos 4 a 6 de la sección "Preparación para la primera utilización", presionando hasta que se forme una nube. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.
- No use SPIOLTO® RESPIMAT® después de la fecha de vencimiento.
- No toque la parte punzante de la base transparente.

Cuidado del SPIOLTO® RESPIMAT®

Limpie la boquilla, incluida la parte metálica de su interior, solamente con un paño o papel tisú húmedo, al menos una vez a la semana.

Las decoloraciones mínimas de la boquilla no afectan el rendimiento del inhalador SPIOLTO® RESPIMAT®.

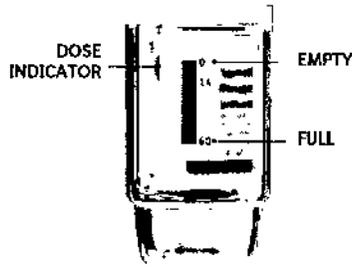
Cuándo renovar el SPIOLTO® RESPIMAT®





ORIGINAL

0028



Dose indicator = indicador de dosis; *Empty* = vacío; *Full* = lleno.

- ~~Asumiendo que~~ Si se utiliza del modo indicado (dos aplicaciones/una vez al día), el inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® contiene 60 aplicaciones (30 dosis).
- El indicador de dosis muestra la cantidad aproximada de medicamento que queda.
- Cuando el indicador entra en la zona roja de la escala, es necesario obtener una nueva receta, porque queda medicamento suficiente para aproximadamente 7 días (14 aplicaciones).
- Una vez que el indicador llegue al final de la escala roja, el inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® se trabará automáticamente y no se podrá aplicar ninguna dosis más. Llegado ese momento, no se podrá volver a girar la base transparente.
- Tres meses después del primer uso, se debe desechar el SPIOLTO® RESPIMAT®, aunque no se haya utilizado.

Preparación para el primer uso

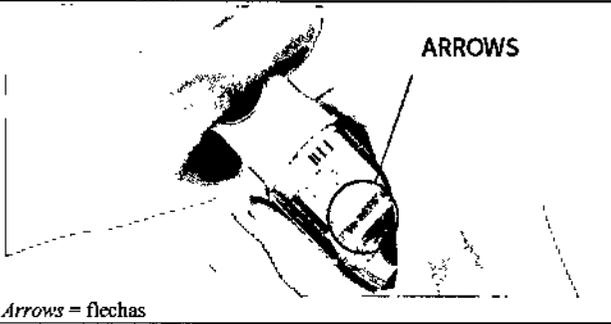
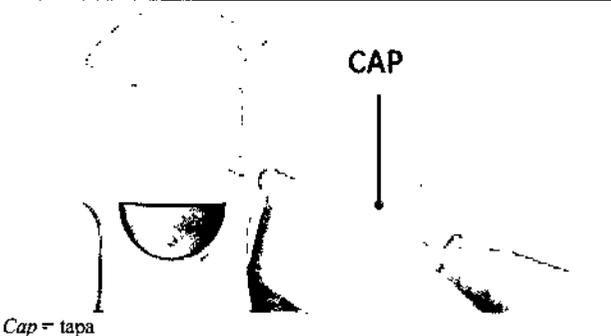
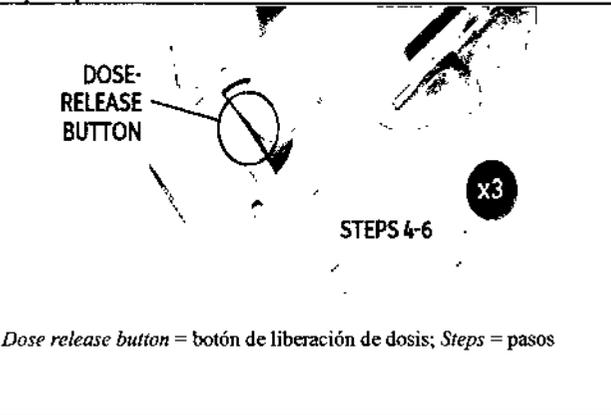
<p>1. Retirar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenga la tapa cerrada. • Presione el cierre de seguridad con firmeza mientras retira la base transparente con la otra mano. 	<p><i>Safety catch</i> = cierre de seguridad; <i>Clear base</i> = base transparente</p>
<p>2. Insertar el cartucho</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inserte el extremo más estrecho del cartucho en el inhalador. • Coloque el inhalador sobre una superficie firme y empuje con firmeza hasta que encastre en su lugar. 	<p>"CLICK"</p>



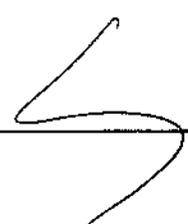


ORIGINAL

0028

<p>3. Volver a colocar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none">• Coloque la base transparente en su lugar; tiene que hacer clic.	 <p>CLEAR BASE</p>
<p>4. Girar la base</p> <ul style="list-style-type: none">• Mantenga la tapa cerrada.• Gire la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).	 <p>ARROWS</p> <p><i>Arrows = flechas</i></p>
<p>5. Abrir</p> <ul style="list-style-type: none">• Saque la tapa hasta que salga por completo.	 <p>CAP</p> <p><i>Cap = tapa</i></p>
<p>6. Presionar</p> <ul style="list-style-type: none">• Apunte el inhalador hacia el suelo.• Presione el botón de liberación de dosis.• Ponga la tapa.• Repita los pasos 4 a 6 hasta que se forme una nube visible.• Una vez que se forme una nube visible, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.	 <p>DOSE-RELEASE BUTTON</p> <p>STEPS 4-6</p> <p>x3</p> <p><i>Dose release button = botón de liberación de dosis; Steps = pasos</i></p>

Uso diario





ORIGINAL

0028

GIRAR LA BASE

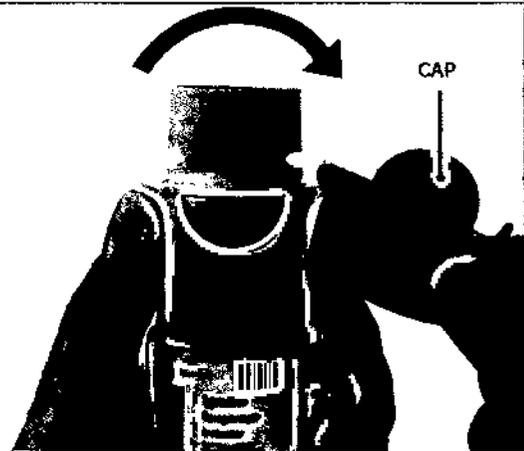
- Mantenga la tapa puesta.
- **GIRE** la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).



Arrows: flechas

ABRA

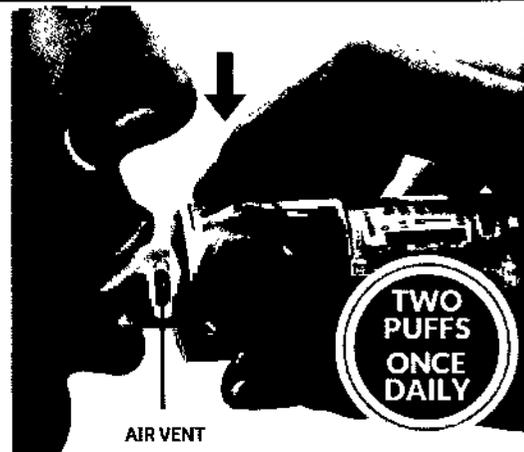
- **SAQUE** la tapa hasta que salga por completo.



Cap: tapa

PRESIONAR

- Exhale lentamente todo el aire de los pulmones.
- Coloque los labios alrededor de la boquilla sin cubrir los orificios de ventilación.
- Inhalando lenta y profundamente por la boca, **PRESIONE** el botón de liberación de dosis y continúe inhalando.
- Contenga la respiración unos 10 segundos o hasta que empiece a sentir dificultades.
- Repita los pasos “girar la base”, “abrir” y “presionar” hasta completar 2 aplicaciones.



Air vent = Orificio de ventilación

DOS PULSACIONES UNA VEZ AL DÍA

Preguntas frecuentes





ORIGINAL

0028

Me cuesta insertar cartucho hasta el fondo.

¿Giró accidentalmente la base transparente antes de insertar el cartucho? Abra la tapa, presione el botón dosificador, luego, inserte el cartucho.

¿Insertó el cartucho por el lado más ancho? Inserte el cartucho por el lado más angosto.

No puedo presionar el botón dosificador.

¿Giró la base transparente? Si no la giró, gírela de un solo movimiento hasta que haga clic (media vuelta).

¿El indicador de dosis de SPIOLTO® RESPIMAT® está señalando el cero? El inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® queda bloqueado tras 60 inhalaciones (30 dosis medicinales). Prepare y use un inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® nuevo.

No logro girar la base transparente.

¿Ya giró la base transparente?

Si ya había girado la base transparente, siga los pasos "ABRA" y "PRESIONE" de la sección "Uso diario". Eso bastará para que salga el medicamento.

¿El indicador de dosis de SPIOLTO® RESPIMAT® está señalando el cero?

El inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® queda bloqueado tras 60 inhalaciones (30 dosis medicinales). Prepare y use un inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® nuevo.

El indicador de dosis de SPIOLTO® RESPIMAT® llega a cero antes de lo esperable.

¿Usó SPIOLTO® RESPIMAT® como se indica (dos inhalaciones / una vez al día)?

Aplicando dos inhalaciones una vez al día, SPIOLTO® RESPIMAT® dura 30 días.

¿Giró la base transparente antes de insertar el cartucho? El indicador de dosis cuenta todas las veces que se gira la base transparente, haya o no un cartucho inserto.

¿Hizo varias atomizaciones al aire para ver si estaba funcionando el SPIOLTO® RESPIMAT®?

Una vez que preparó el SPIOLTO® RESPIMAT®, mientras lo use todos los días, no necesita hacer ninguna atomización de prueba.

¿Insertó el cartucho en un SPIOLTO® RESPIMAT® usado?

Siempre inserte un cartucho nuevo en un SPIOLTO® RESPIMAT® NUEVO.

Mi SPIOLTO® RESPIMAT® se dispara solo.

¿Tenía la tapa abierta cuando giró la base transparente? Cierre la tapa y luego gire la base transparente.

¿Presionó el botón dosificador al girar la base transparente? Cierre la tapa bien, para que quede cubierto el botón dosificador y luego gire la base transparente.

¿Dejó de girar la base transparente antes de que hiciera clic? Gire la base transparente de un solo movimiento hasta que haga clic (media vuelta).

No sale nada de mi SPIOLTO® RESPIMAT®.

¿Insertó un cartucho? Si no insertó un cartucho, insértelo.

¿Repitió los pasos "Gire", "Abra" y "Presione" menos de tres veces después de insertar el cartucho?

ORIGINAL**0028**

Repita los pasos “Gire”, “Abra” y “Presione” tres veces tras insertar el cartucho, tal como se muestra en los pasos 4 a 6 de la sección “Preparación para la primera utilización”.

¿El indicador de dosis de SPIOLTO® RESPIMAT® está señalando el 0?

Si el indicador de dosis señala el 0, ya se le gastó el medicamento, y el inhalador queda bloqueado.

Una vez armado el SPIOLTO® RESPIMAT®, no quite la base transparente ni el cartucho.

Siempre inserte un cartucho nuevo en un SPIOLTO® RESPIMAT® NUEVO.

Contraindicaciones

El uso de SPIOLTO® RESPIMAT® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al tiotropio o al olodaterol o a cualquiera de los excipientes del producto.

SPIOLTO® RESPIMAT® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la atropina o sus derivados, p. ej., ipratropio u oxitropio.

Advertencias y precauciones especiales

Advertencias generales

SPIOLTO® RESPIMAT® no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día.

SPIOLTO® RESPIMAT® no debe utilizarse en los cuadros de asma. La eficacia y la seguridad de SPIOLTO® RESPIMAT® en el asma no han sido estudiadas.

Broncoespasmo agudo

SPIOLTO® RESPIMAT® no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Hipersensibilidad

Al igual que con todos los medicamentos, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de SPIOLTO® RESPIMAT®.

Broncoespasmo paradójico

Tal como sucede también con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que SPIOLTO® RESPIMAT® provoque un broncoespasmo paradójico, cuadro éste que puede ser potencialmente fatal. En el caso de producirse un broncoespasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de SPIOLTO® RESPIMAT® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria

En concordancia con lo que es dable esperar en vista de la actividad anticolinérgica que posee el tiotropio, SPIOLTO® RESPIMAT® debe ser utilizado con precaución en pacientes con





Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

002/8

glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria.

Pacientes con insuficiencia renal

Por ser el tiotropio un fármaco cuya principal vía de excreción es la renal, SPIOLTO® RESPIMAT® debe ser utilizado con un estrecho monitoreo del paciente en los casos de insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina de < 50 ml/min) [5-7] (sírvese ver la sección “Posología y administración”).

Síntomas oculares

Se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar SPIOLTO® RESPIMAT®. Debe tenerse la precaución de evitar que la solución o la vaporización entre en contacto con los ojos. La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se presentara alguna combinación de estos síntomas, se deberá consultar de inmediato a un especialista.

Los colirios mióticos no son considerados un tratamiento efectivo.

Efectos sistémicos

SPIOLTO® RESPIMAT® contiene un agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada. Los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada deben ser administrados con precaución en los pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente en casos de insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertensión; en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, en los pacientes con prolongación conocida o sospechada del intervalo QT; y en los pacientes que en general no responden a las aminas simpatomiméticas.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas beta₂ adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, según lo medido por incrementos en el pulso, la presión arterial y/o los síntomas. De producirse dichos efectos, puede ser necesario suspender el tratamiento. Asimismo, se han informado cambios electrocardiográficos (ECG) como consecuencia de los agonistas beta-adrenérgicos, como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significancia clínica de estas observaciones.

Hipopotasemia

Los agonistas beta₂ adrenérgicos pueden producir grados significativos de hipopotasemia en algunos pacientes, cuadro éste que tiene el potencial de provocar efectos cardiovasculares adversos. El descenso provocado en los niveles séricos de potasio es usualmente transitorio y no requiere de suplementación. En los pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede





Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

0028

verse potenciada por la hipoxia y por el tratamiento concomitante (véase la sección “Interacciones”), lo cual puede incrementar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Hiper glucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta₂ adrenérgicos puede producir incrementos en los niveles plasmáticos de glucosa. [9,13]

SPIOLTO® RESPIMAT® no debe utilizarse en forma conjunta con otros medicamentos que contengan agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada. A los pacientes que hayan estado recibiendo agonistas beta₂ adrenérgicos de acción breve inhalables en forma regular (p. ej., cuatro veces al día) debe indicárseles que los usen únicamente para el alivio sintomático de los síntomas respiratorios agudos.

Si bien no se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas, el bromuro de tiotropio se ha usado en forma concomitante con otros medicamentos que se prescriben comúnmente para el tratamiento de la EPOC, incluyendo metilxantinas y esteroides orales e inhalables, sin que se observara evidencia clínica de interacciones medicamentosas. [14-20] La coadministración crónica de bromuro de tiotropio con otros fármacos anticolinérgicos no ha sido estudiada. Por lo tanto, se desaconseja la coadministración crónica de otros anticolinérgicos junto con SPIOLTO® RESPIMAT®.

Agentes adrenérgicos

La administración concomitante de otros adrenérgicos puede potenciar los efectos indeseables de SPIOLTO® RESPIMAT®.

Derivados xantínicos, esteroides o diuréticos

El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el efecto hipopotasémico de los agonistas adrenérgicos (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

Betabloqueantes

Los bloqueantes beta adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del olodaterol. Debe considerarse el uso de beta bloqueantes cardioselectivos, si bien los mismos deben administrarse con precaución.

Inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y fármacos que prolongan el QTc

Los inhibidores de la monoamino oxidasa, los antidepresivos tricíclicos u otros fármacos con un efecto conocido de prolongación del intervalo QTc pueden potenciar la acción de SPIOLTO® RESPIMAT® sobre el sistema cardiovascular.

Interacciones medicamentosas farmacocinéticas

En un estudio de interacción con fármacos realizado con olodaterol en el cual se utilizó el inhibidor potente dual de CYP y P-gp ketoconazol, se observó un incremento de 1,7 veces en



ORIGINAL

0028

la exposición sistémica (véase la sección “Farmacocinética”). No se identificó ninguna inquietud en torno a la seguridad del fármaco en estudios clínicos de hasta un año de duración realizados con olodaterol en dosis de hasta el doble de la dosis terapéutica recomendada. No es necesario ningún ajuste de la dosis para el uso de SPIOLTO® RESPIMAT®.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso del tiotropio en las mujeres embarazadas. No existen datos clínicos disponibles sobre la exposición al olodaterol durante el embarazo.

Los estudios preclínicos realizados con tiotropio no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que respecta a la toxicidad para la reproducción en las dosis clínicamente relevantes.

Los datos preclínicos obtenidos en relación con el olodaterol revelaron efectos que son los típicos de los agonistas beta adrenérgicos administrados en múltiples elevados de las dosis terapéuticas^[FB1].

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de SPIOLTO® RESPIMAT® durante el embarazo.

Debe tomarse en consideración el efecto inhibitorio que ejercen los agonistas beta adrenérgicos, como es el olodaterol, uno de los componentes de SPIOLTO® RESPIMAT®, sobre las contracciones uterinas.

Lactancia

No existen datos clínicos disponibles en torno a la exposición al tiotropio y/o al olodaterol en mujeres en período de lactancia.

En estudios en animales, se ha detectado la presencia de tiotropio y olodaterol y/o sus metabolitos en la leche de las ratas en período de lactancia, pero se desconoce si el tiotropio y/o el olodaterol pasa/n a la leche materna en los seres humanos.

Por lo tanto, SPIOLTO® RESPIMAT® no debe ser usado en mujeres en período de lactancia, a menos que el beneficio previsto supere todo posible riesgo para el lactante.

Fertilidad

No existen disponibles datos clínicos sobre el efecto en la fertilidad para el tiotropio ni para el olodaterol, y tampoco para la combinación de estos dos componentes. Los estudios preclínicos realizados con los componentes tiotropio y olodaterol, cada uno por separado, no reveló indicio alguno de efectos adversos sobre la fertilidad



Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

Trastornos vasculares:

Hipertensión

0028

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Tos

Epistaxis

Faringitis

Disfonía

Broncoespasmo

Laringitis

Sinusitis

Trastornos gastrointestinales:

Boca seca, usualmente de intensidad leve

Estreñimiento

Candidiasis orofaríngea

Disfagia

Enfermedad de reflujo gastroesofágico

Gingivitis

Glositis

Estomatitis

Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Exantema

Prurito

Edema angioneurótico

Urticaria

Infección de piel, y úlcera de piel

Piel seca

Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Artralgia

Inflamación de articulaciones

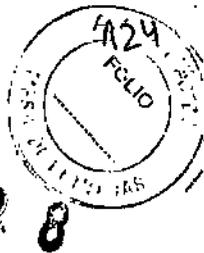
Dolor de espalda¹

Trastornos renales y urinarios:

Retención urinaria (usualmente en hombres con factores predisponentes)

Disuria

Infección de las vías urinarias



ORIGINAL

1 Efectos indeseados informados con SPIOLTO[®] RESPIMAT[®], pero no así con los componentes individuales.

Muchos de los efectos indeseables citados pueden ser atribuidos ya sea a las propiedades anticolinérgicas del tiotropio o bien a las propiedades β -adrenérgicas del olodaterol, los componentes de SPIOLTO[®] RESPIMAT[®].

Asimismo, debe tomarse en consideración la ocurrencia de otros efectos indeseables relacionados con la clase de los agonistas beta-adrenérgicos, los cuales no están incluidos en el listado anterior, como ser arritmia, isquemia de miocardio, angina de pecho, hipotensión, temblores, cefalea, nerviosismo, náuseas, espasmos musculares, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

No obstante ello, debe informarse a los pacientes que se han informado mareos y visión borrosa con el uso de SPIOLTO[®] RESPIMAT[®]. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria. Si los pacientes tuvieran dichos síntomas, deberán evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir vehículos u operar maquinaria.

Sobredosificación

Síntomas

Las dosis altas de tiotropio pueden conducir a la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos.

No se observaron efectos adversos relevantes, excepto sequedad de la boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, cuya incidencia fue dependiente de la dosis [10-40 μ g diarios], luego de la administración durante 14 días de dosis de hasta 40 μ g de solución inhalable de tiotropio en voluntarios sanos, a excepción de una pronunciada reducción de la salivación desde el día 7 en adelante [22]. No se ha observado ningún efecto indeseado significativo en seis estudios a largo plazo realizados en pacientes con EPOC tratados con una dosis diaria de 10 μ g de solución inhalable de tiotropio durante 4 a 48 semanas.

Una sobredosis de olodaterol probablemente conducirá a manifestaciones exageradas de los efectos típicos de los agonistas beta₂ adrenérgicos, es decir, isquemia de miocardio,

ORIGINAL

hipertensión o hipotensión, taquicardia, arritmias, palpitaciones, mareos, nerviosismo, insomnio, ansiedad, cefalea, temblores, boca seca, espasmos musculares, náuseas, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica.

Tratamiento de la sobredosis

Debe suspenderse el tratamiento con SPIOLTO® RESPIMAT®. En estos casos, está indicado el tratamiento de soporte y sintomático. Los casos serios requieren hospitalización. Puede considerarse el uso de beta bloqueantes cardioselectivos, pero únicamente cuando su uso se implemente con suma precaución, ya que el uso de medicación bloqueante de los receptores beta adrenérgicos puede provocar broncoespasmos.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

Después de insertar el cartucho en el inhalador usar dentro de los 3 meses.

No almacenar a temperatura ambiente superior a 25°C.

No congelar.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

PRESENTACION:

Envase con un cartucho con 4,0 ml de solución para inhalar + dispositivo inhalador RESPIMAT®

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH,
Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Binger strasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Industria Alemana

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel. (011) 4704-8333

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de última revisión:



Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

0028

-----**Información para el Paciente**-----

Lea cuidadosamente el prospecto completo antes de comenzar a usar el medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Guarde el prospecto. Es posible que necesite leerlo nuevamente.
- Si usted tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted. No debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos secundarios que no aparecen en este prospecto. Lea la Sección 4.

SPIOLTO® RESPIMAT®
TIOTROPIO
OLODATEROL

Solución para inhalación

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Composición

Cada pulsación contiene:

- Tiotropio2,5 mcg (equivalente a 3,124 mcg de bromuro de tiotropio monohidrato)
- Olodaterol.....2,5 mcg (equivalente a 2,736 mcg de clorhidrato de olodaterol).

La dosis administrada por cada puff o pulsación es de 2,5 mcg de Tiotropio (equivalente a 3,124 mcg de bromuro de tiotropio monohidrato) y 2,5 mcg de olodaterol (equivalente a 2,736 mcg de clorhidrato de olodaterol).

2 puff o pulsaciones conforman una dosis medicinal.

Excipientes:

Cloruro de benzalconio 1,1 mcg, edetato disódico 1,1 mcg, ácido clorhídrico 1M c.s.p. PH 2,9 y agua purificada c.s.p. 11,05 mg.

Contenido del prospecto

1. Qué es Spiolto Respimat y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Spiolto Respimat
3. Cómo usar Spiolto Respimat
4. Posibles efectos secundarios
- 5 Conservación de Spiolto Respimat
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Spiolto Respimat y para qué se utiliza



Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

0028

Qué es Spiolto Respimat

Spiolto Respimat contiene dos principios activos llamados tiotropio y olodaterol que pertenecen al grupo de los broncodilatadores de acción prolongada. Tiotropio corresponde al subgrupo de los anticolinérgicos; olodaterol corresponde al subgrupo de los agonistas beta-2 de acción prolongada.

Para qué se utiliza Spiolto Respimat

Spiolto Respimat ayuda a los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a respirar con mayor facilidad. La EPOC es una enfermedad pulmonar crónica que causa dificultad para respirar y tos. El término EPOC está asociado con bronquitis crónica y enfisema.

Spiolto Respimat ayuda a abrir las vías aéreas y permite tomar y expulsar aire de los pulmones más fácilmente. Además, el uso periódico de Spiolto Respimat puede ayudarlo cuando usted tiene falta de aire permanente relacionada con su enfermedad y minimizará los efectos de la enfermedad en su vida cotidiana. Debido a que la EPOC es una enfermedad crónica, Spiolto Respimat debe usarse diariamente para prevenir cualquier trastorno respiratorio u otros síntomas de la EPOC.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Spiolto Respimat

No use Spiolto Respimat

- si es alérgico al tiotropio o al olodaterol o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento (excipientes),
- si es alérgico a la atropina o las sustancias relacionadas, por ejemplo el ipratropio o el oxitropio.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Spiolto Respimat

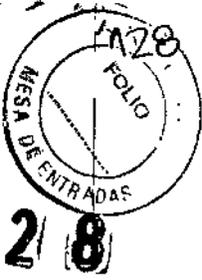
- si padece asma (no debe usar Spiolto Respimat para el tratamiento del asma).
- si sufre de cardiopatías.
- si tiene presión arterial alta.
- si tiene epilepsia.
- si tiene un problema específico de la glándula tiroides denominado tirotoxicosis.
- si tiene un ensanchamiento anormal de una arteria denominado aneurisma.
- si tiene diabetes.
- si tiene deterioro hepático grave.
- si tiene deterioro renal.
- si tiene una cirugía programada.
- si tiene un problema ocular denominado glaucoma de ángulo estrecho.
- si tiene problemas de próstata o dificultades para orinar.

Durante el tratamiento con Spiolto Respimat

- **Suspenda el uso del medicamento y consulte de inmediato a su médico** si experimenta opresión en el pecho, tos, sibilancia o dificultad al respirar inmediatamente después de usar el medicamento. Estos pueden ser signos de un broncoespasmo (véase la Sección 4).
- Si su respiración ha empeorado o si usted presenta erupción, hinchazón o picazón directamente después de usar el inhalador, deje de usarlo y póngase en contacto con su médico de inmediato.
- Si experimenta cualquier efecto secundario que afecta su corazón (aumento del pulso, aumento de la presión arterial y/o aumento de síntomas como dolor torácico), consulte de inmediato al médico (véase la Sección 4).
- Si siente espasmo muscular, debilidad muscular o ritmo cardíaco anormal, consulte a su médico porque estos síntomas pueden estar relacionados con bajas concentraciones de potasio en sangre (véase la Sección 4).



Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

Cuando use Spiolto Respimat, tenga cuidado de no permitir que el medicamento entre en sus ojos. Esto puede provocar dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas junto con enrojecimiento de los ojos (es decir, glaucoma de ángulo estrecho). Los síntomas oculares pueden estar acompañados de cefalea, náuseas o vómitos. Lave los ojos con agua tibia, suspenda el uso de Spiolto Respimat y consulte inmediatamente a su médico para que le aconseje qué medida adoptar.

Spiolto Respimat está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **Este medicamento no debe usarse para tratar un ataque repentino de dificultad al respirar o sibilancia.**

No use Spiolto Respimat junto con otros medicamentos que contienen agonistas beta de acción prolongada como salmeterol o formoterol.

Si usted toma habitualmente agonistas beta de acción corta como salbutamol, continúe usándolos solo para aliviar síntomas agudos como dificultad al respirar.

La sequedad de boca que se ha observado con el tratamiento anticolinérgico puede asociarse a largo plazo con caries dentales. Por lo tanto, recuerde prestar atención a su higiene oral.

No use Spiolto Respimat más de una vez al día.

Niños y adolescentes

Spiolto Respimat **no** está recomendado para **niños y adolescentes (menores de 18 años)**.

Uso de Spiolto Respimat con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando, o bien ha tomado recientemente, otros medicamentos.

Especialmente, informe a su médico si usted está utilizando:

- cualquier medicamento similar a Spiolto Respimat (que contenga principios activos similares como anticolinérgicos o agonistas beta). Es muy probable que experimente efectos secundarios.

- betabloqueantes para la presión arterial alta u otros trastornos cardíacos (p. ej., propranolol) o para los trastornos oculares como glaucoma (p. ej., timolol). Estos medicamentos pueden anular el efecto de Spiolto Respimat.

- medicamentos que disminuyen la cantidad de potasio en la sangre, a saber:

- esteroides (p. ej., prednisolona),
- diuréticos,
- medicamentos para trastornos respiratorios como la teofilina.

Si usted toma estos medicamentos junto con Spiolto Respimat, es posible que experimente síntomas de espasmo muscular, debilidad muscular o ritmo cardíaco anormal.

- antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) (p. ej., selegilina o moclobemida) que se usan para el tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos como la enfermedad de Parkinson o la depresión. El uso de estos medicamentos aumentará la probabilidad de experimentar efectos secundarios que afectan el corazón.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o amamantando, cree estar embarazada o planea quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Usted no debe usar este medicamento a menos que haya sido específicamente recomendado por su médico.

Conducción y uso de maquinarias



Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

0028

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. experimenta mareos o visión borrosa durante el uso de Spiolto Respimat, evite conducir y utilizar maquinarias.

3. Cómo usar Spiolto Respimat

Siga exactamente las instrucciones de su médico para tomar el medicamento. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico o farmacéutico.

Spiolto Respimat es solo para uso inhalatorio.

Posología

La dosis recomendada es:

Spiolto Respimat es eficaz durante 24 horas por lo que necesitará usar Spiolto Respimat solo **UNA VEZ AL DÍA**, si es posible a la misma hora del día. Cada vez que lo use, realice **DOS PULSACIONES**.

Dado que la EPOC es una enfermedad crónica, use Spiolto Respimat todos los días y no solo cuando experimente problemas respiratorios. No use una dosis mayor a la recomendada.

Uso en niños y adolescentes

No hay un uso relevante de Spiolto Respimat en la población pediátrica (menores de 18 años).

Asegúrese de que sabe cómo utilizar correctamente el inhalador Spiolto Respimat. (Ver instrucciones de uso del inhalador Spiolto Respimat).

Si usa Spiolto Respimat más veces de lo debido

Puede tener mayor riesgo de sufrir un efecto secundario como boca seca, estreñimiento, dificultad para orinar, visión borrosa, dolor torácico, presión arterial alta o baja, latido cardíaco irregular o más veloz o sensación de latido, mareos, nerviosismo, dificultad para dormir, ansiedad, cefalea, temblor, calambres musculares, náuseas, fatiga, malestar, niveles de potasio en sangre bajos (que pueden provocar síntomas de espasmo muscular, debilidad muscular o ritmo cardíaco anormal), glucemia alta o gran cantidad de ácido en la sangre (que puede provocar síntomas de náuseas, vómitos, debilidad, calambres musculares y respiración agitada).

Si olvidó usar Spiolto Respimat

Si olvidó inhalar una dosis, inhale solo una dosis a la misma hora el día siguiente.

No administre una dosis doble para recuperar la dosis omitida.

Si interrumpe el tratamiento con Spiolto Respimat

Antes de interrumpir el tratamiento con Spiolto Respimat, hable con su médico o farmacéutico. Los signos y síntomas de la EPOC pueden empeorar si interrumpe el tratamiento con Spiolto Respimat. Ante cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos secundarios si bien no todas las personas los sufren.

Las reacciones alérgicas inmediatas como erupción, urticaria, hinchazón de la boca y del rostro o dificultades repentinas para respirar (edema angioneurótico) u otras reacciones de hipersensibilidad (p. ej., disminución repentina de la presión arterial o mareos) pueden ocurrir individualmente o como parte de una reacción alérgica grave (reacción anafiláctica) tras la administración de Spiolto Respimat. En caso de experimentar cualquiera de ellas, **suspenda el uso del medicamento** y consulte de inmediato al médico.



ORIGINAL

Los efectos secundarios a continuación están basados en la experiencia de personas que han tomado este medicamento y están listados de acuerdo con su frecuencia. **0028**

Frecuentes (afectana 1 de cada 10 pacientes)

- boca seca

Poco frecuentes (afectan a 1 de cada 100 pacientes)

- mareos
- dificultad para dormir (insomnio)
- cefalea
- hipertensión
- latidos cardíacos irregulares (fibrilación auricular)
- sentir los latidos del corazón (palpitaciones)
- latidos cardíacos más rápidos (taquicardia)
- tos
- estreñimiento

Raros (afectan a 1 de cada 1000 pacientes)

- nasofaringitis
- dolor de garganta (faringitis)
- inflamación de la laringe (laringitis)
- inflamación de las encías (gingivitis)
- ronquera (disfonía)
- sangrado de la nariz (epistaxis)
- micosis en la boca y en la garganta (candidiasis orofaríngea)
- visión borrosa
- latidos cardíacos rápidos (taquicardia supraventricular)
- sensación de mareo (náuseas)
- dolor articular (artralgia)
- dolor de espalda
- dificultad para orinar (retención urinaria)
- dolor al orinar (disuria)
- hipersensibilidad, incluidas las reacciones inmediatas
- reacción alérgica seria que provoca inflamación de la boca y cara o garganta (edema angioneurótico)
- picazón (prurito)
- urticaria

Frecuencia desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- halos visuales o imágenes coloreadas junto con enrojecimiento de los ojos (glaucoma)
- aumento de la presión ocular
- opresión en el pecho, junto con tos, sibilancia o dificultad para respirar inmediatamente después de la inhalación (broncoespasmo)
- inflamación de la lengua (glositis)
- caries dental
- inflamación de los senos nasales (sinusitis)
- inflamación de la boca (estomatitis)



Boehringer
Ingelheim



0028

ORIGINAL

- dificultades para tragar (disfagia)
- ardor de estómago (reflujo gastroesofágico)
- obstrucción intestinal o ausencia de movimiento intestinal (obstrucción intestinal, incluido íleo paralítico)
- erupción
- reacción alérgica grave (reacción anafiláctica)
- piel seca
- infección o ulceración de la piel
- deshidratación
- infección del tracto urinario
- inflamación de las articulaciones

También es posible que ocurran los efectos secundarios que provocan algunos medicamentos para trastornos respiratorios similares a Spiolto Respimat (agonistas beta), tales como latidos cardíacos irregulares, dolor torácico, presión arterial baja, temblor, nerviosismo, calambres musculares, fatiga, malestar general, bajos niveles de potasio en sangre (que pueden causar síntomas de calambres musculares, debilidad muscular o ritmo cardíaco anormal), glucemia alta o gran cantidad de ácido en la sangre (que puede provocar síntomas de náuseas, vómitos, debilidad, calambres musculares y respiración agitada).

Además, como con todos los medicamentos inhalados, algunos pacientes pueden experimentar opresión en el pecho, tos, sibilancia o dificultad para respirar inmediatamente después de la inhalación (broncoespasmo).

Notificación de efectos secundarios

En caso de experimentar cualquier efecto secundario, incluso aquellos no incluidos en estas listas, contáctese con su médico o farmacéutico. Al notificar los efectos secundarios, usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

5. Conservación de Spiolto Respimat

Conservar fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en la etiqueta del inhalador. La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica.

No congelar.

El inhalador Spiolto Respimat debe desecharse como máximo 3 meses después de la primera utilización.

6. Contenido del envase e información adicional

Spiolto Respimat se compone de un cartucho con la solución para inhalación y un inhalador Respimat. El cartucho debe insertarse en el inhalador antes de la primera utilización.

Instrucciones de uso

Introducción

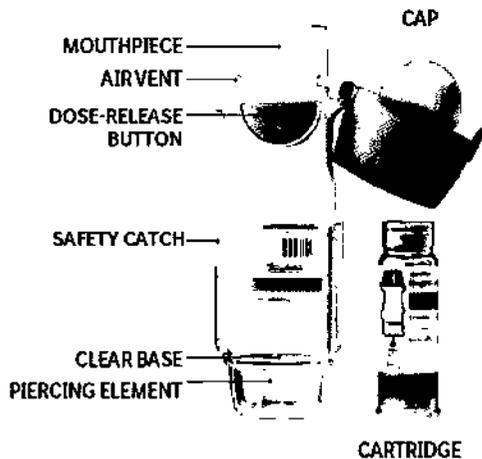


ORIGINAL

SPIOLTO® RESPIMAT® (bromuro de tiotropio y olodaterol). Lea estas instrucciones de uso antes de empezar a usar SPIOLTO® RESPIMAT®.

Debe usar este inhalador solo UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que lo utilice, realice DOS APLICACIONES.

0028



Referencias de la imagen:

Cap = Tapa; *Mouthpiece* = Boquilla; *Air vent* = Orificio de ventilación; *Dose release button* = Botón de liberación de dosis; *Safety catch* = Cierre de seguridad; *Clear base* = Base transparente; *Piercing element* = Punta perforante; *Cartridge*: Cartucho

Cómo y dónde guardar SPIOLTO® RESPIMAT®

- Mantenga SPIOLTO® RESPIMAT® fuera de la vista y el alcance de los niños.
- No guarde SPIOLTO® RESPIMAT® en el congelador.
- Si deja pasar más de 7 días sin usar SPIOLTO® RESPIMAT®, presiónelo una vez apuntándolo al suelo.
- Si deja pasar más de 21 días sin usar SPIOLTO® RESPIMAT®, repita los pasos 4 a 6 de la sección "Preparación para la primera utilización", presionando hasta que se forme una nube. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.
- No use SPIOLTO® RESPIMAT® después de la fecha de vencimiento.
- No toque la parte punzante de la base transparente.

Cuidado del SPIOLTO® RESPIMAT®

Limpie la boquilla, incluida la parte metálica de su interior, solamente con un paño o papel tisú húmedo, al menos una vez a la semana.

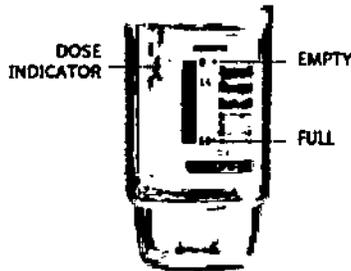


ORIGINAL

Las decoloraciones mínimas de la boquilla no afectan el rendimiento del inhalador SPIOLTO® RESPIMAT®.

0028

Cuándo renovar el SPIOLTO® RESPIMAT®



Dose indicator = indicador de dosis; *Empty* = vacto; *Full* = lleno.

- ~~Asumiendo que~~ Si se utiliza del modo indicado (dos aplicaciones/una vez al día), el inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® contiene 60 aplicaciones (30 dosis).
- El indicador de dosis muestra la cantidad aproximada de medicamento que queda.
- Cuando el indicador entra en la zona roja de la escala, es necesario obtener una nueva receta, porque queda medicamento suficiente para aproximadamente 7 días (14 aplicaciones).
- Una vez que el indicador llegue al final de la escala roja, el inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® se trabará automáticamente y no se podrá aplicar ninguna dosis más. Llegado ese momento, no se podrá volver a girar la base transparente.
- Tres meses después del primer uso, se debe desechar el SPIOLTO® RESPIMAT®, aunque no se haya utilizado.

Preparación para el primer uso

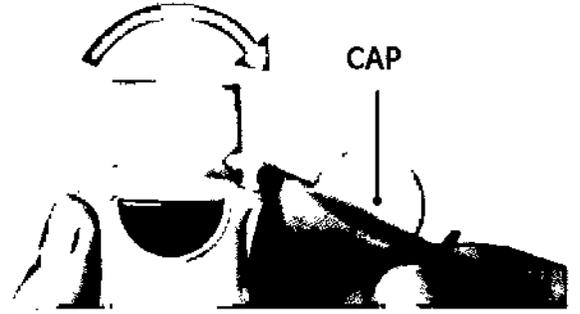
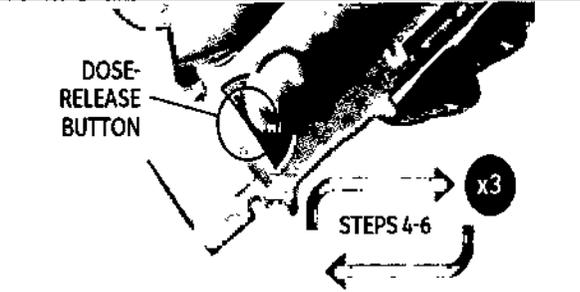
<p>1. Retirar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenga la tapa cerrada. • Presione el cierre de seguridad con firmeza mientras retira la base transparente con la otra mano. 	 <p><i>Safety catch</i> = cierre de seguridad; <i>Clear base</i> = base transparente</p>
<p>2. Insertar el cartucho</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inserte el extremo más estrecho del cartucho en el inhalador. • Coloque el inhalador sobre una superficie firme y empuje con firmeza hasta que encastre en su lugar. 	 <p>"CLICK"</p>





ORIGINAL

0028

<p>3. Volver a colocar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> Coloque la base transparente en su lugar; tiene que hacer clic. 	
<p>4. Girar la base</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenga la tapa cerrada. Gire la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). 	 <p><i>Arrows = flechas</i></p>
<p>5. Abrir</p> <ul style="list-style-type: none"> Saque la tapa hasta que salga por completo. 	 <p><i>Cap = tapa</i></p>
<p>6. Presionar</p> <ul style="list-style-type: none"> Apunte el inhalador hacia el suelo. Presione el botón de liberación de dosis. Ponga la tapa. Repita los pasos 4 a 6 hasta que se forme una nube visible. Una vez que se forme una nube visible, repita los pasos 4 a 6 tres veces más. 	 <p><i>Dose release button = botón de liberación de dosis; Steps = pasos</i></p>

Uso diario



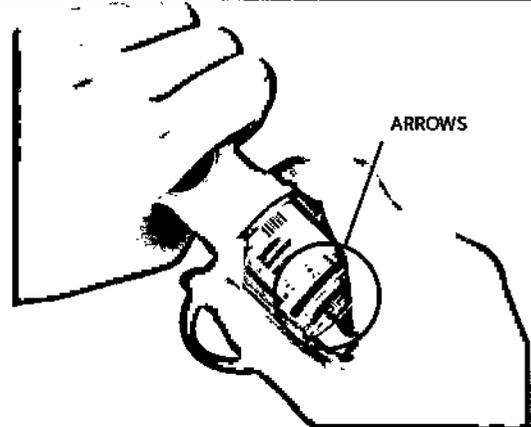


ORIGINAL

0028

GIRAR LA BASE

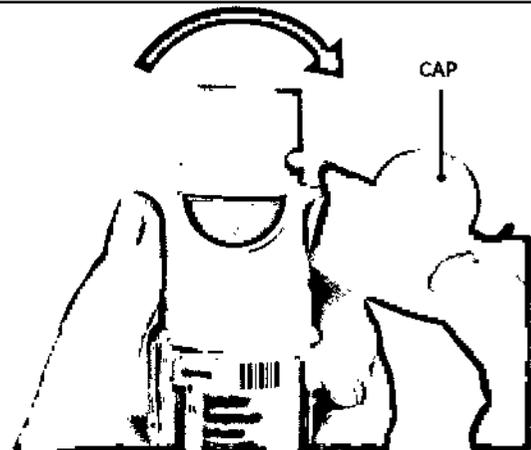
- Mantenga la tapa puesta.
- **GIRE** la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).



Arrows: flechas

ABRA

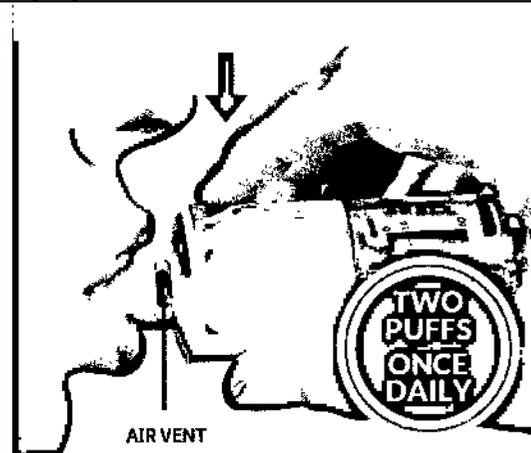
- **SAQUE** la tapa hasta que salga por completo.



Cap: tapa

PRESIONAR

- Exhale lentamente todo el aire de los pulmones.
- Coloque los labios alrededor de la boquilla sin cubrir los orificios de ventilación.
- Inhalando lenta y profundamente por la boca, **PRESIONE** el botón de liberación de dosis y continúe inhalando.
- Contenga la respiración unos 10 segundos o hasta que empiece a sentir dificultades.
- Repita los pasos "girar la base", "abrir" y "presionar" hasta completar 2 aplicaciones.



Air vent = Orificio de ventilación

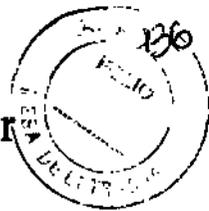
DOS PULSACIONES UNA VEZ AL DÍA

Preguntas frecuentes





Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

0028

Me cuesta insertar cartucho hasta el fondo.

¿Giró accidentalmente la base transparente antes de insertar el cartucho? Abra la tapa, presione el botón dosificador, luego, inserte el cartucho.

¿Insertó el cartucho por el lado más ancho? Inserte el cartucho por el lado más angosto.

No puedo presionar el botón dosificador.

¿Giró la base transparente? Si no la giró, gírela de un solo movimiento hasta que haga clic (media vuelta).

¿El indicador de dosis de SPIOLTO® RESPIMAT® está señalando el cero? El inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® queda bloqueado tras 60 inhalaciones (30 dosis medicinales).

Prepare y use un inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® nuevo.

No logro girar la base transparente.

¿Ya giró la base transparente?

Si ya había girado la base transparente, siga los pasos "ABRA" y "PRESIONE" de la sección "Uso diario". Eso bastará para que salga el medicamento.

¿El indicador de dosis de SPIOLTO® RESPIMAT® está señalando el cero?

El inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® queda bloqueado tras 60 inhalaciones (30 dosis medicinales). Prepare y use un inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® nuevo.

El indicador de dosis de SPIOLTO® RESPIMAT® llega a cero antes de lo esperable.

¿Usó SPIOLTO® RESPIMAT® como se indica (dos inhalaciones / una vez al día)?

Aplicando dos inhalaciones una vez al día, SPIOLTO® RESPIMAT® dura 30 días.

¿Giró la base transparente antes de insertar el cartucho? El indicador de dosis cuenta todas las veces que se gira la base transparente, haya o no un cartucho inserto.

¿Hizo varias atomizaciones al aire para ver si estaba funcionando el SPIOLTO® RESPIMAT®?

Una vez que preparó el SPIOLTO® RESPIMAT®, mientras lo use todos los días, no necesita hacer ninguna atomización de prueba.

¿Insertó el cartucho en un SPIOLTO® RESPIMAT® usado?

Siempre inserte un cartucho nuevo en un SPIOLTO® RESPIMAT® NUEVO.

Mi SPIOLTO® RESPIMAT® se dispara solo.

¿Tenía la tapa abierta cuando giró la base transparente? Cierre la tapa y luego gire la base transparente.

¿Presionó el botón dosificador al girar la base transparente? Cierre la tapa bien, para que quede cubierto el botón dosificador y luego gire la base transparente.

¿Dejó de girar la base transparente antes de que hiciera clic? Gire la base transparente de un solo movimiento hasta que haga clic (media vuelta).

No sale nada de mi SPIOLTO® RESPIMAT®.

¿Insertó un cartucho? Si no insertó un cartucho, insértelo.

¿Repitió los pasos "Gire", "Abra" y "Presione" menos de tres veces después de insertar el cartucho?



Boehringer
Ingelheim



ORIGINAL

Repita los pasos "Gire", "Abra" y "Presione" tres veces tras insertar el cartucho, tal como se muestra en los pasos 4 a 6 de la sección "Preparación para la primera utilización".

¿El indicador de dosis de SPIOLTO® RESPIMAT® está señalando el 0?

Si el indicador de dosis señala el 0, ya se le gastó el medicamento, y el inhalador queda bloqueado.

Una vez armado el SPIOLTO® RESPIMAT®, no quite la base transparente ni el cartucho.

Siempre inserte un cartucho nuevo en un SPIOLTO® RESPIMAT® NUEVO.

Sobredosificación

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Después de insertar el cartucho en el inhalador usar dentro de los 3 meses.

No almacenar a temperatura ambiente superior a 25°C

No congelar.

PRESENTACION:

Envase con un cartucho con 4,0 ml de solución para inhalar + dispositivo inhalador RESPIMAT®

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH,
Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Binger strasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Industria Alemana

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel. (011) 4704-8333

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de última revisión: