



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-90405314-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-90405314-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto 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 (COMO TIOTROPIO BROMURO MONOHIDRATO 3,124 mcg) – OLODATEROL 2,5 mcg (COMO OLODATEROL CLORHIDRATO 2,736 mcg); aprobado por Certificado N° 57.983.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SPIOLTO RESPIMAT / TIOTROPIO – OLODATEROL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INHALAR, TIOTROPIO 2,5 mcg (COMO TIOTROPIO BROMURO MONOHIDRATO 3,124 mcg) – OLODATEROL 2,5 mcg (COMO OLODATEROL CLORHIDRATO 2,736 mcg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-99203781-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-99206594-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- 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 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-90405314-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.10.29 14:59:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.29 14:59:26 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
**SPIOLTO® RESPIMAT®
 TIOTROPIO
 OLODATEROL**

Solución para inhalación
 Para inhalación por vía oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN
Cada pulsación contiene:

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)

La dosis administrada por cada 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 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 TERAPEUTICA

Fármacos para las enfermedades obstructivas de las vías aéreas, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos.

Código ATC: RO3AL

INDICACIONES

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción

2021 Boehringer Ingelheim, Argentina.

Página 20 de 59

Todos los derechos reservados.

PROYECTO DE PROSPECTO

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 veces 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 adenosina 3',5'-monofosfato cíclica (cAMP). Los niveles elevados de cAMP inducen la

PROYECTO DE PROSPECTO

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 en 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 el adrenorreceptor 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.

PROYECTO DE PROSPECTO

El efecto de 5 microgramos y de 10 microgramos de olodaterol sobre la frecuencia y el ritmo cardíaco 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 relacionado 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 con 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 1,3-4,7% (QTcF) para el grupo de SPIOLTO[®] RESPIMAT[®], en tanto que dichos valores fueron 5,0-6,0% (QTcB) y 1,3-4,4% (QTcF) para olodaterol 5 microgramos y 5,3-6,5% (QTcB) y 2,1-4,6% (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, VEF₁). En los estudios de 52 semanas, la función pulmonar se midió hasta las 3 horas post-dosis (12 horas post-dosis en un subconjunto de pacientes) y a las 23-24 horas post-dosis; 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 VEF₁ y el valor valle de VEF₁ 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 VEF₁ al cabo de 6

PROYECTO DE PROSPECTO



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 paquetes-año e insuficiencia pulmonar entre moderada y muy severa (valor de VEF₁ post-broncodilatador inferior al 80 % del valor normal pronosticado (Estadio GOLD 2-4); razón VEF₁ 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 VEF₁ post-broncodilatador medio fue 1,37 L (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). La respuesta media a los agonistas beta₂ 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 VEF₁ post-broncodilatador medio fue 1,55 L (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). La respuesta media a los agonistas beta₂ 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 VEF₁ 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 VEF₁ y en la respuesta de valor valle de VEF₁ 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 VEF₁ y respuesta de valor valle de VEF₁ para SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] en comparación con tiotropio 5

PROYECTO DE PROSPECTO



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

	Respuesta de AUC _{0-3h} de VEF ₁				Respuesta de VEF 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 VEF₁ previo al tratamiento: Estudio 1 = 1,16 L; Estudio 2 = 1,15 L

$p \leq 0,0001$ para todas las comparaciones

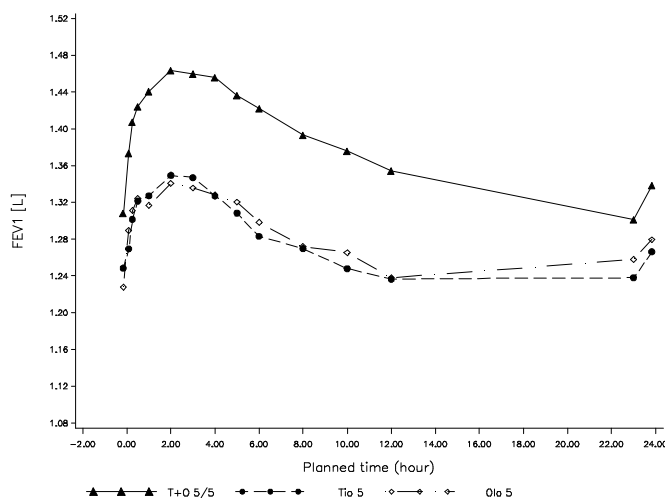
Los mayores efectos broncodilatadores observados con SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos se mantuvieron a lo largo de todo el período de tratamiento de 52 semanas. SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] también mejoró los valores matutinos y vespertinos de la 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 post-dosis, SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] evidenció una respuesta de VEF₁ 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).

PROYECTO DE PROSPECTO



Figura 1 Perfil de VEF₁ para SPIOLTO® RESPIMAT®, 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)



Referencias de la Figura 1:

FEV₁: VEF₁

Planned time (hour): Momento programado (hora)

Tabla 2 Diferencia en VEF₁ 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

¹ VEF₁ basal previo al tratamiento = 1,17 L

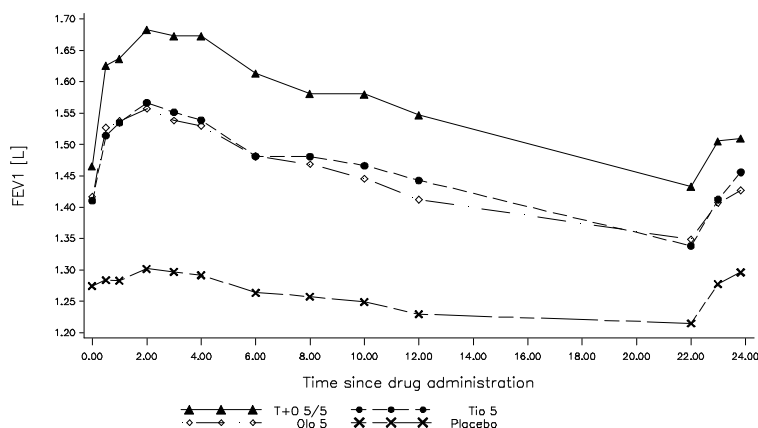
p < 0,0001 para todas las comparaciones

En el estudio de 6 semanas, SPIOLTO® RESPIMAT® evidenció una respuesta de VEF₁ 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).

PROYECTO DE PROSPECTO



Figura 2 Perfil de VEF₁ para SPIOLTO[®] RESPIMAT[®], tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo a lo largo de un intervalo de dosis ininterrumpido de 24 horas al cabo de 6 semanas (Estudio 3)



Referencias de la Figura 2:

FEV₁: VEF₁

Time since drug administration: Tiempo desde la administración del medicamento

Tabla 3 Diferencia en VEF₁ (L) para SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] en comparación con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo a lo largo de un intervalo de dosis ininterrumpido de 24 horas al cabo de 6 semanas (Estudio 3)

	n	3 horas promedio	n	12 horas promedio	24 horas promedio ¹	Valle
SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] versus	138		138			
Tiotropio 5 microgramos	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Olodaterol 5 microgramos	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Placebo	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

Valor basal de VEF₁ previo al tratamiento = 1,30 L

¹ Criterio de valoración primario

p < 0,0001 para todas las comparaciones

Disnea

Al cabo de 24 semanas, (Estudios 1 y 2) SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] mejoró significativamente la media del puntaje focal de TDI en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos (Tabla 4). Un mayor número de pacientes tratados con SPIOLTO[®]

PROYECTO DE PROSPECTO



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 4: Puntaje focal de TDI luego de 24 semanas de tratamiento (Estudios 1 y 2)

	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 (Estudios 1 y 2).

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) (Estudios 1 y 2).

Exacerbaciones

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.

En un estudio clínico doble ciego aleatorizado controlado con tratamiento activo de grupos paralelos, de un año de duración (Estudio 9), se comparó SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] con tiotropio 5 microgramos en relación con las exacerbaciones de la EPOC. Todos los medicamentos respiratorios, excepto los anticolinérgicos, los agonistas beta de acción prolongada y sus combinaciones, se permitieron como tratamiento concomitante, es decir, los

PROYECTO DE PROSPECTO

agonistas beta de acción corta, corticosteroides inhalables y xantinas. El criterio de valoración primario fue la tasa anual de exacerbaciones de moderadas a severas de la EPOC (3939 pacientes recibieron SPIOLTO® RESPIMAT® y 3941 pacientes recibieron tiotropio 5 microgramos).

La mayoría de los pacientes fueron sujetos de sexo masculino (71,4 %) y de raza blanca (79,3 %). La edad promedio fue de 66,4 años, y el VEF₁ post-broncodilatador medio fue 1,187 L (SD 0,381), y 29,4 % de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular clínicamente importante.

Las exacerbaciones de la EPOC fueron definidas como "*un complejo de eventos/síntomas en las vías respiratorias inferiores (aumento o nuevo) relacionado con la EPOC subyacente, que dura 3 días o más, y que requiere antibióticos o esteroides sistémicos, o internación*".

El tratamiento con SPIOLTO® RESPIMAT® produjo una reducción adicional del 7 % en la tasa anual de exacerbaciones moderadas a severas de la EPOC en comparación con tiotropio 5 microgramos (Razón de tasas (RR): 0,93; Intervalo de confianza (IC) del 99 %: 0,85-1,02; p = 0,0498). El estudio estaba diseñado para alcanzar un nivel de significancia del 1 %.

El tratamiento con SPIOLTO® RESPIMAT® produjo una reducción del 11 % en la tasa anual de internaciones debidas a una exacerbación de la EPOC (RR 0,89; IC del 95 %: 0,76-1,03; p = 0,1265). Aparte de esto, el tratamiento con SPIOLTO® RESPIMAT® produjo una reducción del 20 % en la tasa anual de exacerbaciones moderadas a severas que requerían tratamiento con corticosteroides sistémicos (RR: 0,80; IC del 95 %: 0,68-0,94; p = 0,0068) y una reducción del 9 % en la tasa anual de exacerbaciones moderadas a severas que requerían tratamiento con corticosteroides sistémicos y antibióticos (RR: 0,91; IC del 95%: 0,83-1,00; p = 0,0447).

El tratamiento con SPIOLTO® RESPIMAT® no produjo una reducción en la tasa de exacerbaciones moderadas a severas tratadas con antibióticos solamente (RR: 1,07; IC del 95 %: 0,96-1,20; p = 0,2062).

El tiempo hasta la mortalidad por todas las causas se incluyó como criterio de valoración secundario en este estudio. No hubo una diferencia significativa en el riesgo de mortalidad por todas las causas entre SPIOLTO® RESPIMAT® y tiotropio 5 microgramos. Durante el período de tratamiento real (es decir, durante el tratamiento más un día), se observaron 36 versus 32 muertes (Razón de riesgos instantáneos (HR): 1,09; IC del 95 %: 0,67; 1,75; p = 0,7357), mientras que durante el período de estudio planificado (381 días) se observaron 107 versus 121 muertes (HR: 0,88; IC del 95 %: 0,68; 1,15; p = 0,3485) con SPIOLTO® RESPIMAT® y tiotropio 5 microgramos, respectivamente.

El análisis del estudio adicional de la exacerbación (Estudio 9) se presenta en la Tabla 5.

PROYECTO DE PROSPECTO



Tabla 5: Efecto de SPIOLTO® RESPIMAT® sobre las exacerbaciones (Estudio 9)

Estudio (N _{Spiolto} , N _{tio 5})	Criterios de valoración	SPIOLTO® RESPIMAT®	Tiotropio 5 microgramos	Razón	Valor p
Estudio de la exacerbación, de Fase IIIb, de 1 año de duración (grupo tratado: 3939, 3941)	Tasa anual de exacerbación de la EPOC Moderada a severa	0,90	0,97	RR 0,93 (0,85; 1,02) IC del 99 %	0,0498
	Tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC Moderada a severa	Número de pacientes con evento: 1746	Número de pacientes con evento: 1777	HR 0,95 (0,87; 1,03) IC del 99 %	0,1188
	Tasa anual de exacerbaciones con internación	0,18	0,20	RR 0,89 (0,76; 1,03) IC del 95 %	0,1265
	Tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC con internación	Número de pacientes con evento: 450	Número de pacientes con evento: 469	HR 0,93 (0,82; 1,06) IC del 95 %	0,2773

Calidad de vida relacionada con la salud

Al cabo de 24 semanas (Estudios 1 y 2), SPIOLTO® RESPIMAT® mejoró significativamente la media del puntaje total de SGRQ en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos (Tabla 6); las mejorías se observaron en todos los dominios del SGRQ. Un mayor número de pacientes tratados con SPIOLTO® RESPIMAT® tuvo una mejoría 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).

PROYECTO DE PROSPECTO



Tabla 6: Puntaje total del SGRQ y puntajes de los dominios al cabo de 24 semanas de tratamiento (Estudios 1 y 2).

		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)

PROYECTO DE PROSPECTO



	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 (Estudios 7 y 8), 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.

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 (definida como una disminución de al menos 4 unidades respecto del 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).

En el Estudio 9, el tratamiento con SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] mostró mejorías en el puntaje del COPD Assessment Test (CAT, una medida de la calidad de vida relacionada con la salud) frente a tiotropio 5 microgramos en todas las visitas del estudio (diferencia media ajustada frente a tiotropio de -0,7 (IC del 95 % (-1,0; -0,5)) el día 90 hasta -0,4 (IC del 95 % (-0,7; -0,1)) el día 360, todo p<0,01). En un análisis de respondedores, la proporción de pacientes que presentó mejorías clínicamente relevantes en el puntaje del CAT (definida como una reducción de 2 puntos o más) fue mayor con SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] frente a tiotropio 5 microgramos (44,51 % vs. 40,77 % respectivamente, cociente de probabilidades: 1,17, IC del 95 % 1,06-1,28 p<0,001).

PROYECTO DE PROSPECTO



Capacidad inspiratoria, dificultad respiratoria y resistencia al ejercicio

El efecto de SPIOLTO® RESPIMAT® sobre la capacidad inspiratoria, la dificultad 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 7) y en comparación con el placebo luego de 12 semanas (0,234 L, $p < 0,0001$; Estudio 6).

Tabla 7 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

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 8). 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 el tiempo de resistencia durante una sesión de caminata a velocidad constante (en un

PROYECTO DE PROSPECTO



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 9).

Tabla 8 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 9 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

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 10).

Tabla 10 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		-0,003

PROYECTO DE PROSPECTO



		(p=0,0004)		(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

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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 3A4 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 beta₂; 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, 1A7 y 1A9 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.

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 [¹⁴C], 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

PROYECTO DE PROSPECTO

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 de 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 meta-análisis 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 $C_{max,ss}$ 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.

PROYECTO DE PROSPECTO**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 CYP2C9 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_{0-1} 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 pulsaciones (*puffs*) del inhalador Respimat una vez al día a la misma hora del día (ver "Instrucciones de uso").

Pacientes de edad avanzada

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

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.

PROYECTO DE PROSPECTO



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 eficacia y seguridad de SPIOLTO® RESPIMAT® en la población pediátrica no han sido determinadas.

INSTRUCCIONES DE USO

[RESPIMAT® Reusable únicamente]

El RESPIMAT reusable es un dispositivo inhalador que genera una bruma en dispersión lenta para inhalación.

El RESPIMAT reusable es un dispositivo para un único paciente previsto para uso múltiple.

Lea estas Instrucciones de uso, antes de comenzar a usar SPIOLTO® RESPIMAT® reusable.
Debe utilizar este inhalador mediante DOS INHALACIONES solamente UNA VEZ AL DÍA.



PROYECTO DE PROSPECTO



¿Cómo mantener su inhalador RESPIMAT reusable?

Al menos una vez a la semana, debe limpiar la boquilla, incluyendo la parte metálica que se encuentra dentro de la misma, sólo con un paño húmedo o pañuelo de papel. Cualquier mínima decoloración de la boquilla no afecta el funcionamiento de su inhalador reusable SPIOLTO® RESPIMAT®. De ser necesario, limpie el exterior de su inhalador reusable SPIOLTO® RESPIMAT® con un paño húmedo.

¿Cuándo se debe cambiar el inhalador?

Cuando haya utilizado 6 cartuchos con un mismo inhalador, adquiera una nueva caja de SPIOLTO® RESPIMAT® con un inhalador reusable.



Preparación para el uso

<p>7. Retirar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenga la tapa cerrada. • Presione el cierre de seguridad mientras retira la base transparente con la otra mano. 	
<p>8. Insertar el cartucho</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inserte el cartucho dentro del inhalador. • Coloque el inhalador sobre una superficie firme y empuje firmemente hacia abajo hasta que encastre en su lugar. 	

PROYECTO DE PROSPECTO



<p>9. <u>Controlar los cartuchos utilizados y volver a colocar la base transparente</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Marque la casilla de verificación de la etiqueta del inhalador para controlar la cantidad de cartuchos utilizados. • Vuelva a colocar la base transparente en su lugar hasta que haga clic. 	<p>VOLVER A COLOCAR LA BASE TRANSPARENTE</p>
<p>10. <u>Girar</u></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>FLECHAS</p>
<p>11. <u>Abrir</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abra la tapa completamente. 	<p>TAPA</p>
<p>12. <u>Presionar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apunte el inhalador hacia el suelo. • Presione el botón de liberación de dosis. • Cierre la tapa. • Repita los pasos 4 a 6 hasta observar una nube. • Después de observar una nube, repita los pasos 4 a 6 tres veces más. <p>El inhalador ya está listo para ser utilizado y liberará 60 pulsaciones (30 dosis).</p>	<p>BOTÓN DE LIBERACIÓN DE DOSIS</p> <p>PASOS 4-6 x3</p>

PROYECTO DE PROSPECTO



Uso diario

<p><u>GIRAR</u></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><u>ABRIR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ABRA la tapa completamente. 	
<p><u>PRESIONAR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exhale en forma lenta y profunda. • Cierre los labios alrededor de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire. Apunte el inhalador hacia el fondo de su garganta. • Mientras inspira lenta y profundamente a través de la boca, PRESIONE el botón de liberación de dosis y continúe inspirando lentamente durante el tiempo que le resulte cómodo. • Repita los pasos "Girar", "Abrir" y "Presionar" hasta completar el total de 2 pulsaciones. • Cierre la tapa hasta que vuelva a usar el inhalador. 	

- Si transcurrieron más de 7 días desde la última vez que usó su inhalador, libere una pulsación con el inhalador apuntando hacia el suelo.
- Si transcurrieron más de 21 días desde la última vez que usó su inhalador, repita los pasos 4 a 6 hasta observar una nube. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.

PROYECTO DE PROSPECTO

¿Cuándo se debe cambiar el cartucho SPIOLTO® RESPIMAT®?

El indicador de dosis muestra la cantidad de pulsaciones que quedan en el cartucho.

	<p>Quedan 60 pulsaciones</p>
	<p>Quedan menos de 10 pulsaciones. Adquiera un cartucho nuevo.</p>
	<p>Su cartucho se ha agotado. Gire la base transparente para aflojarla. Su inhalador está ahora bloqueado. Retire el cartucho del inhalador. Inserte un cartucho nuevo hasta que haga clic (consulte el paso 2). El cartucho nuevo sobresaldrá más que el primer cartucho (continúe con el paso 3). Recuerde colocar la base transparente nuevamente para desbloquear el inhalador.</p>

Respuestas a las preguntas frecuentes
Es difícil insertar el cartucho hasta el fondo
¿Ha girado la base transparente de manera accidental antes de insertar el cartucho?

Abra la tapa, presione el botón liberador de dosis y luego inserte el cartucho.

¿Está cambiando el cartucho? El cartucho nuevo va a sobresalir más que el primero. Inserte el cartucho hasta que haga clic y luego vuelva a colocar la base transparente.

No puedo presionar el botón liberador de dosis

¿Volvió a colocar la base transparente en su lugar? Si no es así, vuelva a colocar la base transparente para desbloquear el inhalador. El RESPIMAT reusable solo funciona con la base transparente colocada en su lugar.

¿Ha girado la base transparente? Si no, gire la base transparente con un movimiento continuo hasta que haga clic (media vuelta).

¿El indicador de dosis de su cartucho muestra una flecha blanca sobre un fondo rojo?

Su cartucho se ha agotado. Inserte uno nuevo y vuelva a colocar la base transparente.

Es difícil retirar el cartucho una vez que se ha agotado

Tire y gire el cartucho al mismo tiempo.

PROYECTO DE PROSPECTO**No puedo girar la base transparente ni volver a colocarla****¿Ya giró la base transparente?**

Si ya giró la base transparente, siga los pasos “ABRIR” y “PRESIONAR” descritos en “Uso diario” para usar su medicamento.

¿La base transparente está floja y el indicador de dosis de su cartucho muestra una flecha blanca sobre un fondo rojo? Su cartucho se ha agotado. Inserte uno nuevo.

Mi RESPIMAT reusable se ha agotado demasiado pronto**¿Ha usado Respimat reusable tal como se indica (dos pulsaciones/una vez al día)?**

Respimat dura 30 días si se realizan dos pulsaciones, una vez al día.

¿Ha rociado al aire con frecuencia para verificar si funciona el Respimat reusable? Una vez que haya preparado el Respimat reusable, y si se lo utiliza diariamente, no es necesario probar su funcionamiento rociando la solución.

¿Retiró la base transparente y volvió a colocarla varias veces? No retire la base transparente antes de que el cartucho esté vacío. Cada vez que usted retira la base transparente sin cambiar el cartucho, el indicador de dosis registra una pulsación y las dosis restantes disminuyen.

Mi Respimat reusable no rocía

¿Ha insertado un cartucho? Si no, inserte un cartucho. Luego de haber ensamblado su RESPIMAT reusable, no retire la base transparente ni tampoco quite el cartucho hasta que éste se agote.

¿Ha repetido los pasos “Girar”, “Abrir” y “Presionar” menos de tres veces luego de haber insertado el cartucho? Repita los pasos “Girar”, “Abrir” y “Presionar” tres veces luego de haber insertado el cartucho, tal como se muestra en los pasos 4 a 6 de la sección “Preparación para el uso”

¿El indicador de dosis de su cartucho muestra una flecha blanca sobre un fondo rojo? Su cartucho se ha agotado. Inserte uno nuevo.

Mi Respimat reusable rocía de manera automática

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

¿Presionó el botón de liberación de dosis mientras giraba la base transparente? Cierre la tapa, de modo que el botón de liberación de dosis esté cubierto, y luego gire la base transparente.

¿Se detuvo cuando giraba la base transparente antes de que hiciera clic? Gire la base transparente con un movimiento continuo hasta que haga clic (media vuelta). El indicador de dosis cuenta cada vuelta incompleta y la cantidad de dosis restantes disminuye.

PROYECTO DE PROSPECTO


¿La tapa estaba abierta cuando usted cambió el cartucho? Cierre la tapa, luego cambie el cartucho.

[RESPIMAT® Descartable únicamente]

El RESPIMAT descartable es un dispositivo inhalador que genera una bruma en dispersión lenta para inhalación.

El RESPIMAT descartable es un dispositivo para un único paciente previsto para uso múltiple.

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 PULSACIONES.



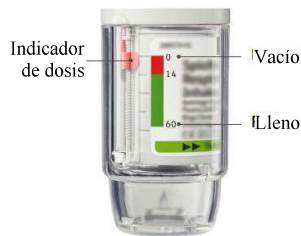
Cuidado del SPIOLTO® RESPIMAT®

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 se debe cambiar el SPIOLTO® RESPIMAT® por uno nuevo?

PROYECTO DE PROSPECTO



- Si se utiliza del modo indicado (dos pulsaciones/una vez al día), el inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® contiene 60 pulsaciones (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 pulsaciones).
- 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 por completo.

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>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. 	

PROYECTO DE PROSPECTO



<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>5. Abrir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abra la tapa hasta que quede totalmente abierta. 	
<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. 	

Uso diario

PROYECTO DE PROSPECTO



<p>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>ABRIR</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABRA la tapa hasta que quede totalmente abierta. 	
<p>PRESIONAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Cierre la tapa hasta que deba utilizar su inhalador nuevamente. 	

PROYECTO DE PROSPECTO


- Si transcurrieron más de 7 días desde la última vez que usó su inhalador, libere una pulsación con el inhalador apuntando hacia el suelo.
- Si transcurrieron más de 21 días desde la última vez que usó su inhalador, repita los pasos 4 a 6 hasta observar una nube. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.

Preguntas frecuentes
Me cuesta insertar el 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.

PROYECTO DE PROSPECTO

¿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?

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® también 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.

Asma

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®.

PROYECTO DE PROSPECTO**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 de esperar en vista de la actividad anticolinérgica que posee el tiotropio, SPIOLTO® RESPIMAT® debe ser utilizado con precaución en pacientes con 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) (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 simpaticomiméticas.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas beta₂ adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, según lo medido por

PROYECTO DE PROSPECTO

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 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.

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 de los síntomas respiratorios agudos.

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, debe advertirse 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.

Cloruro de benzalconio

El cloruro de benzalconio puede provocar sibilancias y dificultades respiratorias. Los pacientes con asma tienen un mayor riesgo de padecer estos eventos adversos.

INTERACCIONES

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.

PROYECTO DE PROSPECTO

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 (véase “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, aunque deben administrarse con precaución.

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

Los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), 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 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.

PROYECTO DE PROSPECTO

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

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.

REACCIONES ADVERSAS

El programa de desarrollo clínico de SPIOLTO® RESPIMAT® incluyó más de 19000 pacientes con EPOC de los cuales más de 5900 pacientes con EPOC recibieron una dosis de 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol.

Los efectos secundarios de SPIOLTO® RESPIMAT® se identificaron principalmente a partir de datos obtenidos en 2 estudios clínicos controlados con tratamiento activo, de grupos paralelos, de tratamiento prolongado (52 semanas) en pacientes con EPOC en los que se comparó SPIOLTO® RESPIMAT® con tiotropio y olodaterol. Además, se realizó un tercer estudio clínico, controlado con tratamiento activo, de grupos paralelos, de tratamiento prolongado (52 semanas) en pacientes con EPOC en el que se comparó SPIOLTO® RESPIMAT® con tiotropio (Estudio 9).

PROYECTO DE PROSPECTO

En los dos estudios pivotaes (Estudios 1 y 2) la incidencia general de eventos adversos en los pacientes tratados con SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] fue comparable a la observada en los pacientes tratados con el componente individual olodaterol en una dosis de 5 microgramos (74 %, 76,6 %, respectivamente). En el análisis de datos combinados de los 3 estudios clínicos a largo plazo (Estudio 1, 2 y Estudio 9), la incidencia general de eventos adversos en los pacientes tratados con SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] fue comparable a la observada en los pacientes tratados con el componente individual tiotropio en una dosis de 5 microgramos (74,1 % y 74,3 %, respectivamente). Todos los efectos indeseables previamente informados con uno de los componentes individuales se consideran efectos indeseables de SPIOLTO[®] RESPIMAT[®] y se incluyen en el listado de reacciones adversas que se brinda a continuación. En el Estudio 9, en el que participaron más de 3900 pacientes con EPOC tratados con SPIOLTO[®] RESPIMAT[®], no se identificaron efectos secundarios nuevos; asimismo, el perfil de seguridad coincidió con el documentado en los estudios pivotaes.

También se incluyen efectos indeseables que fueron informados con SPIOLTO[®] RESPIMAT[®], pero no así con los componentes individuales.

Infecciones e infestaciones:

Nasofaringitis

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso:

Mareos

Insomnio

Trastornos oculares:

Glaucoma

Aumento de la presión intraocular

Visión borrosa

Trastornos cardíacos:

Fibrilación auricular

Palpitaciones

Taquicardia supraventricular

Taquicardia

Trastornos vasculares:

Hipertensión

PROYECTO DE PROSPECTO



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

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

PROYECTO DE PROSPECTO

Muchos de los efectos indeseables citados pueden ser atribuidos ya sea a las propiedades anticolinérgicas del tiotropio o bien a las propiedades beta-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 arritmia, isquemia de miocardio, angina de pecho, hipotensión, temblores, cefalea, nerviosismo, náuseas, espasmos musculares, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica.

SOBREDOSIFICACIÓNSíntomas

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

No se observaron efectos adversos relevantes, más allá de sequedad de la boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, cuya incidencia fue dependiente de la dosis [10-40 µg diarios], luego de la administración durante 14 días de dosis de hasta 40 µg de solución inhalable de tiotropio en voluntarios sanos, a excepción de una pronunciada reducción de la salivación desde el día 7 en adelante. 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 µg de solución inhalable de tiotropio durante 4 a 48 semanas.

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

Debe suspenderse el tratamiento con SPIOLTO® RESPIMAT®. En estos casos, está indicado el tratamiento de soporte y sintomático. Los casos serios requieren internación. Puede considerarse el uso de beta bloqueantes cardiosselectivos, 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."

PROYECTO DE PROSPECTO**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

[RESPIMAT® Descartable únicamente]

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.

[RESPIMAT® Reusable únicamente]

Cada cartucho de SPIOLTO® RESPIMAT® debe descartarse como máximo 3 meses luego de ser usado por primera vez.

El inhalador RESPIMAT® reusable debe descartarse como máximo 12 meses luego de ser usado por primera vez.

Se recomienda un uso de 6 cartuchos por inhalador RESPIMAT® reusable.

Nota: el funcionamiento del inhalador RESPIMAT® reusable ha sido demostrado en pruebas para 540 pulsaciones (correspondiente a 9 cartuchos).

No almacenar a temperatura ambiente superior a 25°C. No congelar.

PRESENTACIONES:

[RESPIMAT® Descartable únicamente]

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

[RESPIMAT® Reusable únicamente]

Envase conteniendo un dispositivo inhalador Respimat® reusable + 1 cartucho.

Envase conteniendo un dispositivo inhalador Respimat® reusable + 3 cartuchos.

Envase conteniendo 1 cartucho (refill pack con 1 cartucho).

Envase conteniendo 3 cartuchos (refill pack con 3 cartuchos).

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) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57.983

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

v.07

PROYECTO DE PROSPECTO




2021 Boehringer Ingelheim, Argentina.
INDELICATO Silvana Marcela
CUIL 27259674757
Todos los derechos reservados.

Página 59 de 59



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-90405314- BOEHRINGER - Prospectos - Certificado N57.983

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.18 12:36:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.18 12:36:29 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN AL PACIENTE

SPIOLTO® RESPIMAT®
TIOTROPIO
OLODATEROL

Solución para inhalación
 Para inhalación por vía oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Cada pulsación contiene:

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)

La dosis administrada por cada 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 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.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles reacciones adversas que no aparecen en este prospecto.

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 reacciones adversas
5. Conservación de Spiolto Respimat
6. Contenido del envase e información adicional

PROYECTO DE PROSPECTO

1. ¿Qué es Spiolto Respimat y para qué se utiliza?
¿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 sensación de 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

PROYECTO DE PROSPECTO



- **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).

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 dolor de cabeza, 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 falta de aire o sonidos agudos al respirar (sibilancias).**

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.

El cloruro de benzalconio puede provocar sibilancias y dificultades respiratorias. Los pacientes con asma tienen un mayor riesgo de padecer estos eventos adversos.

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.

PROYECTO DE PROSPECTO

- 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.
- antidepressivos 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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si 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 mediante DOS INHALACIONES solo **UNA VEZ AL DÍA**, si es posible a la misma hora del día.

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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 reacciones adversas

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

Si ocurre cualquiera de estas reacciones, **por favor interrumpa el uso de este medicamento** y consulte a su médico inmediatamente.

- Las reacciones alérgicas inmediatas a Spiolto Respimat son raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas). Estas reacciones pueden aparecer de manera individual o como parte de una reacción alérgica grave (reacción anafiláctica) tras la administración de Spiolto Respimat. Éstas incluyen erupción, urticaria, hinchazón de la boca y del rostro, dificultad repentina para respirar (edema angioneurótico) u otras reacciones de hipersensibilidad (como disminución repentina de la presión arterial o aturdimiento).
- Como ocurre con todos los medicamentos inhalados, algunos pacientes pueden experimentar presión en el pecho, asociado con tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de la inhalación (broncoespasmo paradójico).
- Halos visuales o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento de los ojos (glaucoma). No se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles.
- Bloqueo intestinal o ausencia de movimiento del intestino (obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico). No se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles.

Otras posibles reacciones adversas:

Poco frecuentes (afectan a 1 de cada 100 pacientes)

- boca seca
- mareos

PROYECTO DE PROSPECTO

- dolor de cabeza (cefalea)
- latidos cardíacos más rápidos (taquicardia)
- tos
- ronquera (disfonía)

Raras (afectan a 1 de cada 1000 pacientes)

- dificultad para dormir (insomnio)
- hipertensión
- latidos cardíacos irregulares (fibrilación auricular)
- sentir los latidos del corazón (palpitaciones)
- estreñimiento
- dolor de garganta (faringitis)
- inflamación de la laringe (laringitis)
- inflamación de las encías (gingivitis)
- 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)
- infección del tracto urinario
- picazón (prurito)
- urticaria
- opresión en el pecho, junto con tos, sibilancia o dificultad para respirar inmediatamente después de la inhalación (broncoespasmo)
- inflamación de la boca (estomatitis)
- inflamación de las articulaciones

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

- nasofaringitis
- halos visuales o imágenes coloreadas junto con enrojecimiento de los ojos (glaucoma)
- aumento de la presión ocular
- inflamación de la lengua (glositis)
- caries dental
- inflamación de los senos nasales (sinusitis)
- dificultades para tragar (disfagia)
- ardor de estómago (reflujo gastroesofágico)
- obstrucción intestinal o ausencia de movimiento intestinal (obstrucción intestinal, incluido íleo paralítico)

PROYECTO DE PROSPECTO

- piel seca
- infección o ulceración de la piel
- deshidratación

También es posible que ocurran las reacciones adversas 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).

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.

[RESPIMAT® Descartable únicamente]

El inhalador Spiolto Respimat (con su cartucho) debe desecharse como máximo 3 meses después de la primera utilización.

No almacenar a temperatura ambiente superior a 25°C. No congelar.

[RESPIMAT® Reusable únicamente]

Cada cartucho de SPIOLTO® RESPIMAT® debe descartarse como máximo 3 meses luego de ser usado por primera vez.

El inhalador RESPIMAT® reusable debe descartarse como máximo 12 meses luego de ser usado por primera vez.

Se recomienda un uso de 6 cartuchos por inhalador RESPIMAT® reusable.

Nota: el funcionamiento del inhalador RESPIMAT® reusable ha sido demostrado en pruebas para 540 pulsaciones (correspondiente a 9 cartuchos).

No almacenar a temperatura ambiente superior a 25°C. No congelar.

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.

PROYECTO DE PROSPECTO**PRESENTACIONES**

[RESPIMAT[®] Descartable únicamente]

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

[RESPIMAT[®] Reusable únicamente]

Envase conteniendo un dispositivo inhalador Respimat[®] reusable + 1 cartucho.

Envase conteniendo un dispositivo inhalador Respimat[®] reusable + 3 cartuchos.

Envase conteniendo 1 cartucho (refill pack con 1 cartucho).

Envase conteniendo 3 cartuchos (refill pack con 3 cartuchos).

SOBREDOSIFICACION

"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."

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) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57.983

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

v.07

PROYECTO DE PROSPECTO



INSTRUCCIONES DE USO

[RESPIMAT® Reusable únicamente]

El RESPIMAT reusable es un dispositivo inhalador que genera una bruma en dispersión lenta para inhalación.

El RESPIMAT reusable es un dispositivo para un único paciente previsto para uso múltiple.

Lea estas Instrucciones de uso, antes de comenzar a usar SPIOLTO® RESPIMAT®-reusable. **Debe utilizar este dispositivo mediante DOS INHALACIONES solamente UNA VEZ AL DÍA.**



¿Cómo mantener su inhalador RESPIMAT reusable?

Al menos una vez a la semana, debe limpiar la boquilla, incluyendo la parte metálica que se encuentra dentro de la misma, sólo con un paño húmedo o pañuelo de papel. Cualquier mínima decoloración de la boquilla no afecta el funcionamiento de su inhalador reusable SPIOLTO® RESPIMAT®. De ser necesario, limpie el exterior de su inhalador reusable SPIOLTO® RESPIMAT® con un paño húmedo.

¿Cuándo se debe cambiar el inhalador?

Cuando haya utilizado 6 cartuchos con un mismo inhalador, adquiera una nueva caja de SPIOLTO® RESPIMAT® con un inhalador reusable.

PROYECTO DE PROSPECTO



Preparación para el uso

<p>1. Retirar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenga la tapa cerrada. • Presione el cierre de seguridad mientras retira la base transparente con la otra mano. 	
<p>2. Insertar el cartucho</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inserte el cartucho dentro del inhalador. • Coloque el inhalador sobre una superficie firme y empuje firmemente hacia abajo hasta que encastre en su lugar. 	
<p>3. Controlar los cartuchos utilizados y volver a colocar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marque la casilla de verificación de la etiqueta del inhalador para controlar la cantidad de cartuchos utilizados. • Vuelva a colocar la base transparente en su lugar hasta que haga clic. 	
<p>4. Girar</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). 	

PROYECTO DE PROSPECTO



<p>5. Abrir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abra la tapa completamente. 	
<p>6. Presionar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apunte el inhalador hacia el suelo. • Presione el botón de liberación de dosis. • Cierre la tapa. • Repita los pasos 4 a 6 hasta observar una nube. • Después de observar una nube, repita los pasos 4 a 6 tres veces más. <p>El inhalador ya está listo para ser utilizado y liberará 60 pulsaciones (30 dosis).</p>	

Uso diario

<p>GIRAR</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>ABRIR</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABRA la tapa completamente. 	

PROYECTO DE PROSPECTO

**PRESIONAR**

- Exhale en forma lenta y profunda.
- Cierre los labios alrededor de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire. Apunte el inhalador hacia el fondo de su garganta.
- Mientras inspira lenta y profundamente a través de la boca, **PRESIONE** el botón de liberación de dosis y continúe inspirando lentamente durante el tiempo que le resulte cómodo.
- Repita los pasos "Girar", "Abrir" y "Presionar" hasta completar el total de 2 pulsaciones.
- Cierre la tapa hasta que vuelva a usar el inhalador.



- Si transcurrieron más de 7 días desde la última vez que usó su inhalador, libere una pulsación con el inhalador apuntando hacia el suelo.
- Si transcurrieron más de 21 días desde la última vez que usó su inhalador, repita los pasos 4 a 6 hasta observar una nube. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.

¿Cuándo se debe cambiar el cartucho SPIOLTO® RESPIMAT®?

El indicador de dosis muestra la cantidad de pulsaciones que quedan en el cartucho.

	<p>Quedan 60 pulsaciones</p>
	<p>Quedan menos de 10 pulsaciones. Adquiera un cartucho nuevo.</p>
	<p>Su cartucho se ha agotado. Gire la base transparente para aflojarla. Su inhalador está ahora bloqueado. Retire el cartucho del inhalador. Inserte un cartucho nuevo hasta que haga clic (consulte el paso 2). El cartucho nuevo sobresaldrá más que el primer cartucho (continúe con el paso 3). Recuerde colocar la base transparente nuevamente para desbloquear el inhalador.</p>

PROYECTO DE PROSPECTO
**Respuestas a las preguntas frecuentes****Es difícil insertar el cartucho hasta el fondo****¿Ha girado la base transparente de manera accidental antes de insertar el cartucho?**

Abra la tapa, presione el botón liberador de dosis y luego inserte el cartucho.

¿Está cambiando el cartucho? El cartucho nuevo va a sobresalir más que el primero. Inserte el cartucho hasta que haga clic y luego vuelva a colocar la base transparente.

No puedo presionar el botón liberador de dosis

¿Volvió a colocar la base transparente en su lugar? Si no es así, vuelva a colocar la base transparente para desbloquear el inhalador. El RESPIMAT reusable solo funciona con la base transparente colocada en su lugar.

¿Ha girado la base transparente? Si no, gire la base transparente con un movimiento continuo hasta que haga clic (media vuelta).

¿El indicador de dosis de su cartucho muestra una flecha blanca sobre un fondo rojo?

Su cartucho se ha agotado. Inserte uno nuevo y vuelva a colocar la base transparente.

Es difícil retirar el cartucho una vez que se ha agotado

Tire y gire el cartucho al mismo tiempo.

No puedo girar la base transparente ni volver a colocarla**¿Ya giró la base transparente?**

Si ya giró la base transparente, siga los pasos “ABRIR” y “PRESIONAR” descritos en “Uso diario” para usar su medicamento.

¿La base transparente está floja y el indicador de dosis de su cartucho muestra una flecha blanca sobre un fondo rojo? Su cartucho se ha agotado. Inserte uno nuevo.

Mi RESPIMAT reusable se ha agotado demasiado pronto**¿Ha usado Respimat reusable tal como se indica (dos pulsaciones/una vez al día)?**

Respimat dura 30 días si se realizan dos pulsaciones, una vez al día.

¿Ha rociado al aire con frecuencia para verificar si funciona el Respimat reusable? Una vez que haya preparado el Respimat reusable, y si se lo utiliza diariamente, no es necesario probar su funcionamiento rociando la solución.

¿Retiró la base transparente y volvió a colocarla varias veces? No retire la base transparente antes de que el cartucho esté vacío. Cada vez que usted retira la base transparente sin cambiar el cartucho, el indicador de dosis registra una pulsación y las dosis restantes disminuyen.

PROYECTO DE PROSPECTO
**Mi Respimat reusable no rocía**

¿Ha insertado un cartucho? Si no, inserte un cartucho. Luego de haber ensamblado su RESPIMAT reusable, no retire la base transparente ni tampoco quite el cartucho hasta que éste se agote.

¿Ha repetido los pasos “Girar”, “Abrir” y “Presionar” menos de tres veces luego de haber insertado el cartucho? Repita los pasos “Girar”, “Abrir” y “Presionar” tres veces luego de haber insertado el cartucho, tal como se muestra en los pasos 4 a 6 de la sección “Preparación para el uso”

¿El indicador de dosis de su cartucho muestra una flecha blanca sobre un fondo rojo? Su cartucho se ha agotado. Inserte uno nuevo.

Mi Respimat reusable rocía de manera automática

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

¿Presionó el botón de liberación de dosis mientras giraba la base transparente? Cierre la tapa, de modo que el botón de liberación de dosis esté cubierto, y luego gire la base transparente.

¿Se detuvo cuando giraba la base transparente antes de que hiciera clic? Gire la base transparente con un movimiento continuo hasta que haga clic (media vuelta). El indicador de dosis cuenta cada vuelta incompleta y la cantidad de dosis restantes disminuye.

¿La tapa estaba abierta cuando usted cambió el cartucho? Cierre la tapa, luego cambie el cartucho.

[RESPIMAT® Descartable únicamente]

El RESPIMAT descartable es un dispositivo inhalador que genera una bruma en dispersión lenta para inhalación.

El RESPIMAT descartable es un dispositivo para un único paciente previsto para uso múltiple.

Lea estas instrucciones de uso antes de empezar a usar SPIOLTO® RESPIMAT®.

Debe usar este inhalador mediante DOS INHALACIONES solamente UNA VEZ AL DÍA.

Tapa

PROYECTO DE PROSPECTO

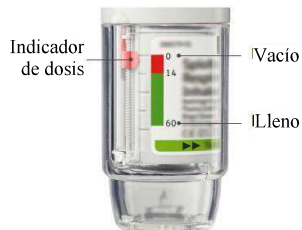


Cuidado del SPIOLTO® RESPIMAT®

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 se debe cambiar el SPIOLTO® RESPIMAT® por uno nuevo?



- Si se utiliza del modo indicado (dos pulsaciones/una vez al día), el inhalador SPIOLTO® RESPIMAT® contiene 60 pulsaciones (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 pulsaciones).
- 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 por completo.

Preparación para el primer uso


PROYECTO DE PROSPECTO





<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>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>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>5. Abrir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abra la tapa hasta que quede totalmente abierta. 	

PROYECTO DE PROSPECTO



<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. 	
---	--

Uso diario

<p>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>ABRIR</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABRA la tapa hasta que quede totalmente abierta. 	

PROYECTO DE PROSPECTO



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.
- Cierre la tapa hasta que deba utilizar su inhalador nuevamente.



- Si transcurrieron más de 7 días desde la última vez que usó su inhalador, libere una pulsación con el inhalador apuntando hacia el suelo.
- Si transcurrieron más de 21 días desde la última vez que usó su inhalador, repita los pasos 4 a 6 hasta observar una nube. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.

Preguntas frecuentes

Me cuesta insertar el 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.

PROYECTO DE PROSPECTO
**¿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?

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.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-90405314- BOEHRINGER - inf. pacientes - Certificado N57.983

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.18 12:40:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.18 12:40:08 -03:00