

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

SPIOLTO RESPIMAT

BROMURO DE TIOTROPIO MONOHIDRATO
OLODATEROL CLORHIDRATO

COMPOSICIÓN

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

La dosis administrada es 2,5 microgramos de tiotropio y 2,5 microgramos de olodaterol por cada aplicación, o *puff* (2 aplicaciones conforman una dosis) y es equivalente a 3,124 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato y 2,7 microgramos de olodaterol clorhidrato.

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

Excipientes: Indicar listado cualitativo de excipientes según la fórmula autorizada en el registro sanitario.

INDICACIÓN

Spiolto Respimat está indicado para el mantenimiento prolongado del tratamiento de una vez al día, para reducir el grado de obstrucción de las vías aéreas en pacientes con EPOC, incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada para los adultos es 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol administrada como dos aplicaciones (*puffs*) del inhalador Respimat una vez al día a la misma hora del día (ver “Instrucciones de uso”). No utilice más de dos inhalaciones cada 24 horas de SPIOLTO RESPIMAT.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden usar SPIOLTO RESPIMAT en la dosis recomendada.
[2]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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. [3,4]

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

Pacientes con 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. [5-7]

Población pediátrica

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN



Inhalador SPIOLTO RESPIMAT y cartucho SPIOLTO RESPIMAT




1) Inserción del cartucho

Antes de usar el inhalador por primera vez, debe realizar los siguientes 6 pasos:


<p>1</p>	<p>1 Con la tapa verde claro (A) cerrada, mantenga presionado el cierre de seguridad (E) mientras retira la base transparente (G).</p>
----------	--

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

	<p>2 Retire el cartucho (H) de la caja. Introduzca en el inhalador el extremo del cartucho de menor diámetro y empuje hasta que haga click; ello indica que el cartucho se encuentra correctamente ubicado. Luego, presione con firmeza el cartucho contra una superficie dura para asegurar que haya entrado por completo (2b). El cartucho no quedará oculto por el inhalador; quedará visible el anillo plateado del extremo inferior del cartucho.</p>
	<p>Una vez que haya introducido el cartucho en el inhalador, no lo retire.</p> <p>Una vez que haya introducido el cartucho en el inhalador, no lo retire.</p>
	<p>3 Coloque nuevamente la base transparente (G).</p> <p>Una vez que haya colocado la base transparente, no la retire.</p>

2) Cómo preparar el inhalador SPIOLTO RESPIMAT para usarlo por primera vez

	<p>4 Sostenga el inhalador SPIOLTO RESPIMAT en posición vertical con la parte superior hacia arriba y con la tapa verde claro (A) cerrada. Gire la base (G) en el sentido de las flechas negras de la etiqueta hasta que haga click (media vuelta).</p>
---	---

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN



5 Abra la tapa verde claro (A) por completo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN



- 6** Coloque el inhalador SPIOLTO RESPIMAT apuntando hacia el suelo.
Presione el botón de liberación de dosis (D). Cierre la tapa verde claro (A).

Repita los pasos 4, 5 y 6 hasta que se forme una nube visible al accionar el inhalador.

Luego, repita los pasos 4, 5 y 6 tres veces más para asegurarse de que el inhalador esté listo para ser utilizado.

Su inhalador SPIOLTO RESPIMAT ya está listo para ser utilizado.


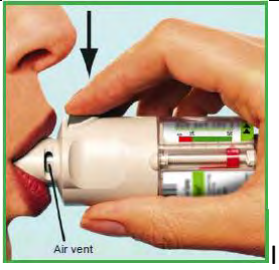
Estos pasos no afectarán el número de dosis disponibles. Una vez preparado, su inhalador SPIOLTO RESPIMAT estará en condiciones de suministrar 60 aplicaciones (30 dosis).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Uso diario de su inhalador SPIOLTO RESPIMAT

Debe usar este inhalador **SÓLO UNA VEZ AL DÍA.**


Cada vez que lo use, inhale **DOS APLICACIONES.**

	<p>I Sostenga el inhalador SPIOLTO RESPIMAT en posición vertical con la parte superior hacia arriba y con la tapa verde claro (A) cerrada, para evitar la liberación accidental de la dosis. Gire la base (G) en el sentido de las flechas negras de la etiqueta hasta que haga click (media vuelta).</p>
	<p>II Abra la tapa verde claro (A) por completo. Exhale en forma lenta todo el aire de los pulmones, y luego coloque sus labios alrededor del extremo de la boquilla sin cubrir los orificios de ventilación (C). Apunte su inhalador SPIOLTO RESPIMAT hacia la parte posterior de su garganta.</p> <p>Mientras inhala lenta y profundamente por la boca, presione el botón de liberación de dosis (D) y continúe inhalando en forma lenta durante todo el tiempo que pueda. Contenga la respiración durante 10 segundos o durante todo el tiempo que pueda sin que llegue a resultarle incómodo.</p> <p>III Repita los pasos I y II para recibir la dosis completa.</p> <p>Deberá usar este inhalador sólo UNA VEZ AL DÍA.</p> <p>Cierre y mantenga cerrada la tapa verde claro hasta la próxima oportunidad en que utilice su inhalador SPIOLTO RESPIMAT</p> <p>.</p> <p>Si transcurrieron más de 7 días desde la última vez que usó su inhalador SPIOLTO RESPIMAT , libere una aplicación con el inhalador apuntando hacia el suelo. Si transcurrieron más de 21 días desde la última vez que usó su inhalador SPIOLTO RESPIMAT , repita los pasos 4 a 6 hasta que se forme una nube visible. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.</p>

Air vent: Orificio de ventilación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Cuándo adquirir un nuevo inhalador SPIOLTO RESPIMAT

	<p>El inhalador SPIOLTO RESPIMAT contiene 60 puffs o aplicaciones (30 dosis). El indicador de dosis muestra de manera aproximada cuánta medicación queda. Cuando el indicador ingrese en la zona roja de la escala, quedará medicación para aproximadamente 7 días más (14 aplicaciones). En ese momento usted deberá obtener una nueva receta para un inhalador SPIOLTO RESPIMAT.</p> <p>Una vez que el indicador de dosis llegue al final de la escala roja (es decir, una vez que se hayan usado todas las 30 dosis), el inhalador SPIOLTO RESPIMAT estará vacío y se trabará automáticamente. A partir de ese momento, ya no se podrá girar más la base.</p> <p>El lapso máximo de conservación del inhalador SPIOLTO RESPIMAT luego de haber sido utilizado por primera vez es de tres meses; una vez cumplido dicho lapso, deberá desecharlo, aunque todavía quede medicación.</p>
---	--

Cuidado del inhalador

Al menos una vez a la semana, debe limpiar la boquilla, incluyendo la parte metálica del interior de la boquilla, únicamente con un paño o pañuelo de papel húmedo.

Puede producirse un ligero cambio en el color de la boquilla, que no afecta el funcionamiento de su inhalador SPIOLTO RESPIMAT.

De ser necesario, limpie la parte exterior de su inhalador SPIOLTO RESPIMAT con un paño húmedo.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con asma sin una medicación de control del asma a largo plazo. Spiolto Respimat no está indicado para el tratamiento del asma.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Advertencias generales

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

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

Broncoespasmo agudo

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

Hipersensibilidad

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

Broncoespasmo paradójico

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

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

En concordancia con 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 (clearance de creatinina de < 50 ml/min) [5-7] (sírvase 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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 [8], especialmente en casos de insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, [9] cardiomiopatía obstructiva hipertrófica [10] e hipertensión; en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, en los pacientes con prolongación conocida o sospechada del intervalo QT; y en los pacientes que en general no responden a las aminas simpatomiméticas.

Efectos cardiovasculares

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

Hipocalemia

Los agonistas beta₂ adrenérgicos pueden producir grados significativos de hipocalemia 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 hipocalemia 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 [11].

Hiper glucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta₂ adrenérgicos puede producir incrementos en los niveles plasmáticos de glucosa. [8,12]

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Los datos preclínicos obtenidos en relación con el olodaterol revelaron efectos que son los típicos de los agonistas beta adrenérgicos administrados en múltiplos elevados de las dosis terapéuticas (véase la sección “Toxicología”).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

realizados con los componentes tiotropio y olodaterol, cada uno por separado, no reveló indicio alguno de efectos adversos sobre la fertilidad (véase la sección “Toxicología”).

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

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

No obstante ello, debe informarse a los pacientes que se han informado mareos y visión borrosa con el uso de SPIOLTO RESPIMAT. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria. Si los pacientes tuvieran dichos síntomas, deberán evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir vehículos u operar maquinaria. [2]

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. [13-19]

La coadministración crónica de bromuro de tiotropio con otros fármacos anticolinérgicos no ha sido estudiada. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración crónica de otros anticolinérgicos junto con SPIOLTO RESPIMAT.

Agentes adrenérgicos

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

Derivados xantínicos, esteroides o diuréticos

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

Betabloqueantes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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

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

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

Interacciones medicamentosas farmacocinéticas

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

EFFECTOS SECUNDARIOS [1,2,20]

La seguridad de SPIOLTO RESPIMAT ha sido evaluada en estudios con comparador activo, de grupos paralelos y de diseño cruzado, en un total de 7151 pacientes con EPOC. Un total de 1988 pacientes con EPOC recibieron la dosis objetivo 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 con comparador activo, de grupos paralelos, de tratamiento prolongado (52 semanas) en pacientes con EPOC.

En el análisis de datos combinados de estos estudios clínicos a largo plazo, la incidencia general de eventos adversos en los pacientes tratados con SPIOLTO RESPIMAT fue comparable a la observada en los pacientes tratados con los componentes individuales, tiotropio en una dosis de 5 microgramos o bien olodaterol en una dosis de 5 microgramos (74 %, 73,3 % y 76,6 %, 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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Tos

Epístaxis

Faringitis

Disfonía

Broncoespasmo

Laringitis

Sinusitis

Trastornos gastrointestinales:

Boca seca, usualmente de intensidad leve

Estreñimiento

Candidiasis orofaríngea

Disfagia

Enfermedad de reflujo gastroesofágico

Gingivitis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Glositis

Estomatitis

Obstrucción intestinal, incluido 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

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

Trastornos renales y urinarios:

Retención urinaria (usualmente en hombres con factores predisponentes)

Disuria

Infección de las vías urinarias

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

SOBREDOSIS

Síntomas

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

No se observaron efectos adversos relevantes, excepto sequedad de la boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, cuya incidencia fue dependiente de la dosis [10-40 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 [21]. 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 conducirá 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, hipocalcemia, hiperglucemia y acidosis metabólica.

Tratamiento de la sobredosis

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS [1,22]

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para las enfermedades obstructivas de las vías aéreas, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos

Código ATC: R03ALxx

Mecanismo de acción

El tiotropio, un antagonista muscarínico de acción prolongada, y olodaterol, un agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada, se administran en forma conjunta en el inhalador

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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 [23,24]. En las vías aéreas, la inhibición de los receptores M₃ en la musculatura lisa produce su relajación [25]. La índole competitiva y reversible del antagonismo quedó demostrada en receptores de origen humano y animal y en preparados aislados de órganos [23,25-29]. 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 [29,30]. 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 [24]. 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 [29,31,32]. 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 [24,25].

La elevada potencia y la lenta disociación de los receptores tuvieron como correlato clínico una broncodilatación significativa y prolongada en los pacientes con EPOC [6].

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 [33]. Los estudios *in vitro* han demostrado que olodaterol ejerce sobre los adrenorreceptores beta₂ una actividad agonista que es 241 veces mayor que la que ejerce sobre los adrenorreceptores beta₁, y una actividad agonista que es 2299 mayor en comparación con la ejercida sobre los adrenorreceptores beta₃. El compuesto ejerce sus efectos farmacológicos mediante la unión a los adrenorreceptores beta₂, y su consiguiente activación, tras la administración tópica mediante inhalación. [33]

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

adenosina 3',5'-monofosfato cíclica (cAMP). Los niveles elevados de cAMP inducen la broncodilatación mediante la relajación de las células de la musculatura lisa de las vías aéreas. Olodaterol tiene el perfil preclínico de un agonista selectivo de los adrenorreceptores beta₂ de acción prolongada, con un inicio de acción rápido y una duración de acción de 24 horas como mínimo. [33]

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

Efectos sobre la electrofisiología cardíaca

Tiotropio:

El efecto del polvo inhalable de tiotropio sobre el intervalo QT fue evaluado en un estudio randomizado, con control de placebo y activo, de diseño cruzado, en 53 voluntarios sanos. Los sujetos recibieron el polvo inhalable de tiotropio en dosis de 18 microgramos, o de 54 microgramos (equivalente a 3 veces la dosis recomendada) o bien placebo durante 12 días. Las evaluaciones electrocardiográficas se efectuaron en el nivel basal y a lo largo de todo el intervalo de administración posterior a la primera y la última dosis del medicamento en estudio. En comparación con el placebo, el cambio medio máximo respecto del nivel basal en el intervalo QTc específico del estudio fue 3,2 mseg y 0,8 mseg para el polvo inhalable de tiotropio en dosis de 18 microgramos y de 54 microgramos, respectivamente. Ninguno de los sujetos evidenció un episodio de nueva aparición de QTc >500 mseg ni cambios en el QTc respecto del nivel basal de ≥ 60 mseg. [34]

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, randomizado, 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)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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.

El efecto de 5 microgramos y de 10 microgramos de olodaterol sobre la frecuencia y el ritmo cardíacos se evaluó mediante un estudio electrocardiográfico continuo de 24 horas (monitoreo Holter) en un subconjunto de 772 pacientes en los estudios de Fase 3 comparativos con placebo de 48 semanas de duración. No se observó ninguna tendencia ni ningún patrón relacionados con la dosis o con el tiempo en relación con las magnitudes de los cambios medios de la frecuencia cardíaca o los latidos prematuros. Los cambios entre el nivel basal y el fin del tratamiento en los latidos prematuros no indicaron ninguna diferencia significativa entre olodaterol 5 microgramos, olodaterol 10 microgramos y el placebo [35].

Spiolto Respimat

En dos estudios randomizados, doble ciego, de 52 semanas, de SPIOLTO RESPIMAT, en los que se enrolaron 5162 pacientes con EPOC, se realizaron evaluaciones de ECG luego de la dosis en los días 1, 85, 169 y 365. En un análisis combinado del número de sujetos con cambios respecto del intervalo QT corregido en función del nivel basal de >30 mseg usando tanto la fórmula de Bazett (QTcB) como la de Fredericia (QTcF), las correcciones del QT para la frecuencia cardíaca se ubicaron en el rango de 4,9-6,4% (QTcB) y de 3,3-4,7% (QTcF) para el grupo de SPIOLTO RESPIMAT, en tanto que dichos valores fueron 5,0-6,0% (QTcB) y 3,4-4,4% (QTcF) para olodaterol 5 microgramos y 5,3-6,5% (QTcB) y 3,0-4,7% (QTcF) para tiotropio 5 microgramos en las evaluaciones realizadas. [20]

Datos clínicos de eficacia y seguridad [1,2,36-39]

El programa de desarrollo clínico de Fase III de SPIOLTO RESPIMAT incluyó tres estudios randomizados 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Todos los estudios incluyeron mediciones de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo, FEV₁). En los estudios de 52 semanas, la función pulmonar se midió hasta las 3 horas 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 FEV₁ y el valor valle de FEV₁ luego de 24 semanas. En el estudio de 6 semanas, la función pulmonar se midió hasta las 12 horas post-dosis y a las 22-24 horas post-dosis; el criterio de valoración de eficacia primario fue la respuesta en términos de AUC_{0-24h} de FEV₁ al cabo de 6 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 FEV₁ post-broncodilatador inferior al 80 % del valor normal pronosticado-Estadío GOLD 2-4-; razón FEV₁ a FVC post-broncodilatador de menos del 70 %).

Características de los pacientes

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

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

Función pulmonar

En los estudios de 52 semanas, SPIOLTO RESPIMAT, administrado una vez al día por la mañana, brindó una clara mejoría en la función pulmonar dentro de los 5 minutos posteriores a la primera dosis, en comparación con tiotropio 5 microgramos (aumento medio del FEV₁ de 0,137 L para SPIOLTO RESPIMAT frente a 0,058 L para tiotropio 5 microgramos [$p < 0,0001$] y 0,125 L para olodaterol 5 microgramos [$p = 0,16$]). En los dos estudios se observaron mejorías

SPIOLTO® RESPIMAT® - CCDS Nro.0287-00

16/05/2014

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

significativas en la respuesta de AUC_{0-3h} de FEV_1 y en la respuesta de valor valle de FEV_1 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 FEV_1 y respuesta de valor valle de FEV_1 para SPIOLTO RESPIMAT en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos al cabo de 24 semanas (Estudios 1 y 2)

	Respuesta de AUC_{0-3h} de FEV_1				Respuesta de FEV_1 valle			
	Estudio 1		Estudio 2		Estudio 1		Estudio 2	
	n	Media	N	Media	n	Media	n	Media
SPIOLTO RESPIMAT versus	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotropio 5 microgramos	526	0,117 L	500	0,103 L	520	0,071 L	498	0,050 L
Olodaterol 5 microgramos	525	0,123 L	507	0,132 L	519	0,082 L	503	0,088 L

Valor basal de FEV_1 previo al tratamiento: Estudio 1 = 1,16 L; Estudio 2 = 1,15 L

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

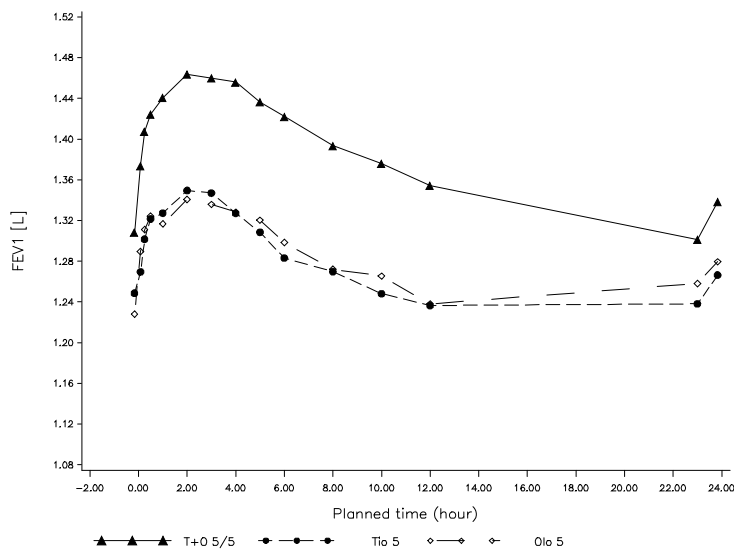
Los mayores efectos broncodilatadores observados con SPIOLTO RESPIMAT en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos se mantuvieron a lo largo de todo el período de tratamiento de 52 semanas. SPIOLTO RESPIMAT también mejoró los valores matutinos y vespertinos de la tasa de flujo 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 FEV_1 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Figura 1 Perfil de FEV₁ 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 PFT de 12 horas de los Estudios 1 y 2; conjunto de datos combinados)



Referencias de la Figura 1:

Planned time (hour): Momento programado (hora)

Tabla 2 Diferencia en FEV₁ para SPIOLTO RESPIMAT en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos a lo largo de un intervalo de dosis ininterrumpido de 24 horas al cabo de 24 semanas (subconjunto de PFT 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 FEV₁ basal previo al tratamiento = 1,17 L

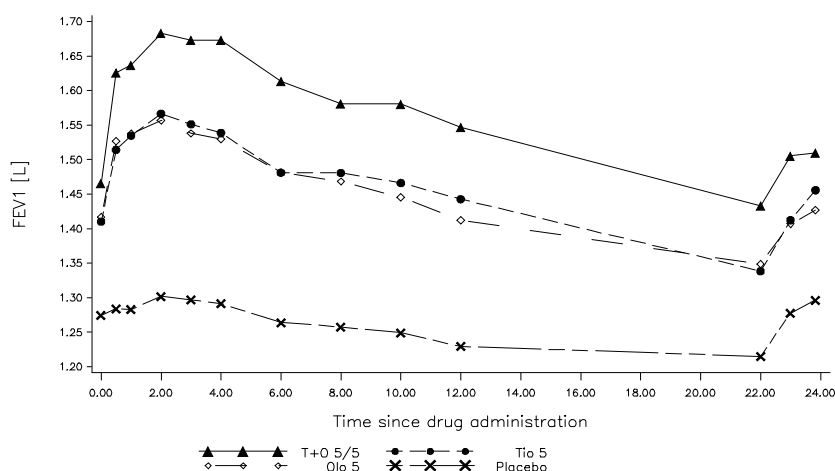
p < 0,0001 para todas las comparaciones

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Figura 2 Perfil de FEV₁ 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:

Time since drug administration: Tiempo desde la administración del medicamento

Tabla 3 Diferencia en FEV₁ (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 FEV₁ previo al tratamiento = 1,30 L

¹Criterio de valoración primario

p < 0,0001 para todas las comparaciones

Calidad de vida relacionada con la salud

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Al cabo de 24 semanas, SPIOLTO RESPIMAT mejoró significativamente la media del puntaje total de SGRQ en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos (Tabla 4); 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 (Diferencia Mínima Clínicamente Significativa: MCID, definido 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 % , $p < 0,0001$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Disnea

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

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

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

Uso de medicación de rescate

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

Calificación general del paciente

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

Exacerbaciones

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 pivote 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Capacidad inspiratoria, molestia respiratoria y resistencia al ejercicio

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

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

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

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

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

¹Nivel basal previo al tratamiento: 2,53 L

²Nivel 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 7). En el Estudio 6, SPIOLTO RESPIMAT mejoró el tiempo de resistencia durante una sesión de cicloergometría con carga de trabajo constante en un 12,6 % luego de la primera dosis (en un subconjunto de pacientes), en un 22,9 % luego de 6 semanas y en un 13,8 % luego de 12 semanas en comparación con el placebo, e incrementó en tiempo de resistencia durante una sesión de caminata a velocidad constante (en un subconjunto

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

de pacientes) en un 20,6 % luego de 6 semanas y en un 20,9 % luego de 12 semanas en comparación con el placebo (Tabla 8).

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

	n	Estudio 4¹	n	Estudio 5²
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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Tabla 8 Medias geométricas del tiempo de resistencia (seg) 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)

¹Nivel basal previo al tratamiento: 461,5 seg

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

⁴Nivel 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 la dificultad respiratoria durante la sesión de cicloergometría con carga de trabajo constante en comparación con el placebo ($p < 0,0005$; Tabla 9).

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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 [40,41].

El tiotropio y el olodaterol evidencian una farmacocinética lineal dentro del rango terapéutico [42-48]. 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 [49]. 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 [43,50,51].

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 [21]. La biodisponibilidad absoluta de una solución administrada por vía oral fue del 2–3 % [52]. Las concentraciones plasmáticas máximas del tiotropio se observan 5-7 minutos después de la inhalación mediante el dispositivo RESPIMAT [44].

Olodaterol: En los voluntarios sanos, para la biodisponibilidad absoluta de olodaterol luego de la inhalación se estimó un valor de aproximadamente 30 % [42,53], mientras que la biodisponibilidad absoluta fue inferior al 1 % cuando el fármaco se administró como una solución oral [53]. Las concentraciones plasmáticas máximas de olodaterol generalmente se alcanzan 10 a 20 minutos después de la inhalación del fármaco mediante el dispositivo RESPIMAT.

Distribución

El *tiotropio* tiene un grado de unión a las proteínas plasmáticas del 72 % [54] y presenta un volumen de distribución de 32 L/kg [52]. Los estudios en ratas demostraron que el tiotropio no penetra la barrera hematoencefálica en un grado relevante [55,56].

El *olodaterol* tiene un grado de unión a las proteínas plasmáticas de aproximadamente un 60 % [57,58] y presenta un volumen de distribución de 1110 L [53].

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 [52]. El éster tiotropio experimenta una escisión no enzimática [59] con la consecuente transformación en su componente alcohol y ácido (N-metilescopina y ácido ditienilglicólico, respectivamente), ninguno de los cuales se une a los receptores muscarínicos [24]. Los experimentos *in vitro* con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

microsomos hepáticos humanos y hepatocitos humanos [60,61] 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 [60].

El *olodaterol* es metabolizado principalmente por glucuronidación directa y por O-desmetilación en la fracción metoxi, seguidas de conjugación [62]. De los seis metabolitos identificados, sólo el producto de desmetilación no conjugado (SOM 1522) se une a los receptores β_2 [63,65]; 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 [66], 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 [67].

Eliminación

Tiotropio: Cuando se administra por vía intravenosa, el tiotropio se excreta mayormente inalterado en la orina (74 %) [52]. El clearance total en los voluntarios sanos es 880 ml/min [52]. Tras la inhalación en pacientes con EPOC hasta alcanzar el estado de equilibrio dinámico, la excreción urinaria es del 18,6 % de la dosis [41]; el resto del fármaco básicamente no experimenta absorción a nivel intestinal y se elimina a través de las heces. El clearance 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 [68].

Olodaterol: El clearance total del olodaterol en los voluntarios sanos es 872 ml/min, y el clearance renal es 173 ml/min [53]. La semivida terminal tras la administración intravenosa es de 22 horas [53]. En contraste, la semivida terminal luego de la inhalación es de aproximadamente 45 horas [50], lo cual indica que este último parámetro está determinado por la absorción más que por los procesos de eliminación.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

dentro del intervalo de dosis en los sujetos voluntarios en estado de equilibrio dinámico representó el 5-7 % de la dosis [50].

Características en los pacientes

Tiotropio: Como es de esperar para todos los fármacos cuya excreción se produce predominantemente por vía renal, el incremento de la edad estuvo asociado con una disminución del clearance 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 [13,15]. Esto no se tradujo en un consecuente incremento de los valores de $AUC_{0-6,ss}$ ni de $C_{max,ss}$ [44].

Olodaterol: Un metaanálisis de farmacocinética realizado en base a datos de 2 estudios clínicos controlados que incluyeron 405 pacientes con EPOC y 296 pacientes con asma [69] 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 [42,43,50,70-76].

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 [44]). 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 [5]) en comparación con los sujetos con función renal normal, lo cual fue confirmado por observaciones realizadas tras la inhalación del polvo seco [7].

Olodaterol: En los sujetos con insuficiencia renal severa ($CL_{CR} < 30$ ml/min) [77], 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

durante un lapso de hasta un año en dosis hasta dos veces más altas que la dosis terapéutica recomendada.

Insuficiencia hepática

Tiotropio: No se prevé que la insuficiencia hepática tenga ninguna incidencia importante sobre la farmacocinética del tiotropio. El tiotropio se depura predominantemente por eliminación renal (un 74 % en los voluntarios jóvenes sanos [52]) 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 [3]. El efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la exposición sistémica al olodaterol no ha sido investigado.

Interacciones medicamentosas

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

Fluconazol [78]: 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 [79]: 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

TOXICOLOGÍA

Tiotropio + Olodaterol

Toxicidad de dosis únicas

Para la combinación de tiotropio + olodaterol se han realizado estudios de toxicidad de dosis únicas tras la administración por vía inhalatoria para tres relaciones de dosis en ratones y ratas, los cuales revelaron un nivel de toxicidad aguda bajo. En los ratones, las dosis letal aproximadas (*approximate lethal doses*, ALD) fueron 34,8+36,6 mg/kg para tiotropio+olodaterol en la proporción de 1:1 [80]. En las ratas, no se produjeron muertes; por lo tanto, los valores de ALD fueron >17,9+18,8 mg/kg para tiotropio/olodaterol en la proporción de 1:1 [81].

Toxicidad de las dosis repetidas

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad de dosis repetidas administradas por vía inhalatoria para la combinación de tiotropio+olodaterol en ratas (4 semanas) y en perros (hasta 13 semanas) con diferentes proporciones de dosis. En los estudios de 13 semanas en perros, la evolución del peso corporal, los signos clínicos, los cambios del sistema cardiovascular y de las respectivas actividades enzimáticas, así como también la patología macroscópica y microscópica, fueron los efectos característicos de los anticolinérgicos y los agonistas β_2 . En los estudios de toxicidad de 13 semanas realizados con la relación de dosis de 1:1 de tiotropio/olodaterol, los niveles sin efectos adversos observados (*no observed adverse effect levels*, NOAEL) fueron 14+16 microgramos/kg/día [82].

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva para esta combinación.

Tiotropio:

En los estudios de reproducción en conejos y ratas, sólo fue posible demostrar efectos nocivos en relación con el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal con los niveles de dosis que implican toxicidad materna [83]. En un estudio general de reproducción y fertilidad en ratas, no hubo ningún indicio de efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre el desempeño de apareamiento en los animales progenitores tratados, como tampoco en su descendencia, con ninguno de los niveles de dosis. [84]

Olodaterol:

En las ratas, no se produjeron efectos teratogénicos tras la inhalación con dosis de 1054 microgramos/kg/día (> 2600 veces la exposición humana ($AUC_{(0-24h)}$) con la dosis de 5 microgramos). En conejas NZW hembra, una dosis inhalable de 2489 microgramos/kg/día (aproximadamente 7130 veces la exposición humana con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

5 microgramos sobre la base del $AUC_{(0-24)}$) de olodaterol evidenció la toxicidad fetal que característicamente se produce como consecuencia de la estimulación de los adrenorreceptores beta; las manifestaciones de dicha toxicidad incluyeron osificaciones irregulares, huesos cortos/curvos, apertura ocular incompleta, paladar hendido y anomalías cardiovasculares. No se produjeron efectos significativos con una dosis de 974 microgramos/kg (aproximadamente 1353 veces la dosis de 5 microgramos sobre la base del $AUC_{(0-24h)}$) [87]. No se observó ningún deterioro de la fertilidad masculina o femenina ni del desarrollo embrionario temprano en las ratas con dosis inhalables de hasta 3068 microgramos/kg (valor éste aproximadamente 2332 veces más alto que la dosis de 5 mg sobre la base del $AUC_{(0-24 h)}$) [87].

No se observó ningún efecto sobre el apareamiento, la fertilidad ni la conservación de las implantaciones con vida hasta el Día 14/15/16 de gestación en las ratas del grupo F1 con dosis inhaladas de hasta 3665 microgramos/kg/día (aproximadamente 2332 veces la dosis de 5 mg sobre la base del $AUC_{(0-24h)}$) [87].

Genotoxicidad

La mutagenicidad *in vitro* para el tiotropio o para el olodaterol solos no indicó ningún potencial genotóxico [83,87]. En la prueba de micronúcleo de médula ósea de rata *in vivo*, tras la inhalación en niveles de dosis de hasta 2266+2174 microgramos/kg/día de tiotropio+olodaterol durante 4 semanas (proporción de dosis de 1:1), la combinación no evidenció potencial genotóxico alguno [88].

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para esta combinación.

Tiotropio:

El tiotropio no evidenció ningún potencial carcinogénico en los respectivos estudios realizados en ratones y ratas [83].

Olodaterol:

El tratamiento de las ratas durante su lapso vital indujo la formación de leiomiomas del mesovario específicos de la clase y de los roedores con exposiciones que fueron aproximadamente 2235 veces y 715 veces más altas que la exposición lograda con la dosis de 5 microgramos (sobre la exposición sistémica). El tratamiento de ratones durante su lapso vital indujo la formación de tumores de la musculatura lisa específicos de la clase y de los roedores (leiomiomas, leiomiosarcomas) del útero e incidencias de hiperplasia focal de estroma del cordón sexual e hiperplasia focal lútea en los ovarios con exposiciones aproximadamente 477 a 3596 veces más altas que la exposición lograda con la dosis de 5 microgramos (en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

exposición sistémica), lo cual también es considerado específico de la clase y de los roedores (múltiplos de exposición). Ninguno de estos dos estudios reveló evidencia alguna de riesgos relacionados con el olodaterol para los seres humanos en lo que respecta a la carcinogenicidad o la toxicidad crónica [87].

En la prueba de micronúcleo de médula ósea de ratas *in vivo* efectuada tras la exposición por inhalación (hasta aproximadamente 1092 veces la dosis de 5 microgramos sobre la base del AUC_(0-24h)) y las pruebas de mutagenicidad (prueba de Ames, prueba de linfoma de ratón) *in vitro*, olodaterol no evidenció ningún potencial genotóxico hasta niveles de dosis muy altos. Se observó una frecuencia incrementada de micronúcleos en las ratas tras la exposición i.v. en dosis de como mínimo 5500 veces la dosis de 5 microgramos sobre la base del AUC_(0-24h), la cual podría estar relacionada con la potenciación de la eritropoyesis (compensatoria) que genera este fármaco.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.

Boehringer Ingelheim GmbH

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Listado de referencias bibliográficas

1. Hamilton A, Tetzlaff K. Clinical Overview. (c01725963)
2. Kunz C. Summary of Clinical Pharmacology Studies. (c01735070)
3. Stephan F, Doreen L, Anna P, Tanja K. Pharmacokinetics, safety and tolerability of a single dose of BI 1744 CL (20 mcg administered with the Respimat Inhaler) in patients with mild and moderate hepatic impairment (Child Pugh classifications A and B) in comparison to a single dose of BI 1744 CL (30 mcg administered with the Respimat Inhaler) in subjects with normal hepatic function in a monocentric, open label, parallel group Phase I trial. (U10-2864-01)
4. Hamilton A, Tetzlaff K, Kunz C. Olodaterol Clinical Summary. (U12-3243-01)
5. Rost KL, Tuerck D, Feifel U, Wierich W. The pharmacokinetics, safety and tolerability of tiotropium (4.8 mcg, single i.v. dose) in outpatients with renal impairment in comparison to healthy subjects (open label, group comparison, two-centre study). (U00-1289)
6. Clinical Summary (CTD 2.7, Section 2.7.1 Summary of biopharmaceutical studies and associated analytical methods). (U05-1811)
7. Serby CW, Menjoge SS, Barrett S, Arnold PM. A multiple dose comparison of 18 mcg of Tiotropium inhalation capsules and placebo in a one-year, double-blind, safety and efficacy study in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (U99-3169)
8. Fenoterol (hydrobromide). In: Dollery C, editor. Therapeutic drugs. Edinburgh: Livingstone 1991;F23-F25. (P93-1727)
9. Sly RM. Adverse effects and complications of treatment with beta adrenergic agonist drugs. J Allergy Clin Immunol 1985. 75:443-449. (P85-1692)
10. Cuccurullo F. Mechanism of isoproterenol-induced angina pectoris in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and normal coronary arteries. Am J Cardiol 1987. 60(8):667-673. (R94-1033)
11. Newnham DM WNLBMD. Single dosing comparison of the relative cardiac beta1/beta2 activity of inhaled fenoterol and salbutamol in normal subjects. Thorax 1993. 48(6):656-658. (P93-1709)
12. Main EK MDGS. Chronic oral terbutaline tocolytic therapy is associated with maternal glucose intolerance. Am J Obstet Gynecol 1987. 157(3):644-647. (R94-1032)
13. Cornelissen PJG, Mueller A, Schaefer HG. A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover efficacy and safety comparison of 4-week treatment periods of two doses [5µg (2 actuations of 2.5µg) and 10µg (2 actuations of 5µg)] of tiotropium

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, tiotropium inhalation powder capsule (18µg) delivered by the HandiHaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.250]. (U04-2041)

14. Van Andel AE, Korducki L, Leon M. A randomised, double-blind, placebo-and active controlled, parallel group efficacy and safety comparison of 12-week treatment periods of two doses [5µg (2 actuations of 2.5µg) and 10µg (2 actuations of 5µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, placebo and ipratropium bromide inhalation aerosol (MDI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).Date: [BI Trial 205.252]. (U04-3343)
15. Cornelissen PJG, Mueller A, Schaefer HG. A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover efficacy and safety comparison of 4-week treatment periods of two doses [5µg (2 actuations of 2.5µg) and 10µg (2 actuations of 5µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, tiotropium inhalation powder capsule (18µg) delivered by the HandiHaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.249]. (U05-1949)
16. Towse LJ, Blatchford JP. A randomised, double-blind, placebo- controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses [5 µg (2 actuations of 2.5 µg) and 10 µg (2 actuations of 5 µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler in Patients with Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.254]. (U05-2112-01)
17. Towse LJ, Blatchford JP. A randomised, double-blind, placebo- controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses [5 µg (2 actuations of 2.5 µg) and 10 µg (2 actuations of 5 µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler in Patients with Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.255]. (U05-2113)
18. Nottbohm A. Clinical Overview; Spiriva Respimat, addition of asthma indication. (U13-1598-01)
19. Van Andel AE, Korducki L. A randomised, double-blind, placebo-and active controlled, parallel group efficacy and safety comparison of 12-week treatment periods of two doses [5µg (2 actuations of 2.5µg) and 10µg (2 actuations of 5µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, placebo and ipratropium bromide inhalation aerosol (MDI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.251]. (U04-3400)
20. Korducki L. Summary of Clinical Safety – Supplement. (c02155272)
21. Feifel U, Rominger KL, Neubacher D. A multiple increasing dose tolerance study after inhalant administration of 1x10 µg, 1x40µg and 1x80µg / 24 h of BA 679 BR BINEB for 14 days in healthy volunteers. (U97-2426)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

22. Mauz A. Toxicology Tabulated Summary. (n00177173)
23. Speck GA, Wallenstein G, Wagner L. Tiotropium bromide and BEA 2108 CL, new long-acting anticholinergics exhibiting very slow dissociation kinetics from human muscarinic receptor subtypes. (U93-0225)
24. Speck GA, Wolf M. New mathematical model for the determination of the slow dissociation kinetics of the long acting antimuscarinics tiotropium bromide and BEA 2108 BR in comparison to ipratropium bromide from human muscarinic receptors. (U99-1004)
25. Disse B, Reichl R, Speck G, Traunecker W, Rominger KL, Hammer R. BA 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. Life Sci 1993;52(5/6):537-44. (P93-0539)
26. Takahashi T, Belvisi MG, Patel H, Ward JK, Tadjkarimi S, Yacoub MH, et al. Effect of Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. Am J Respir Crit Care Med 1994;150(6):1640-5. (P94-3014)
27. Haddad EB, Mak JC, Barnes PJ. Characterization of [3H]Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. Mol Pharmacol 1994;45(5):899-907. (P94-6623)
28. Bechtel WD, Ensinger H, Mierau J. Ba 679 BR: Biochemical characterization of Ba 679 BR in vitro. (U90-0561)
29. Reichl R, Muacevic G, Traunecker W, Peil H. Report on the bronchospasmolytic effect of the anticholinergic agent Ba 679 BR. (U91-0455)
30. Reichl R, Peil H. Protective effect of ipratropium bromide, Ba 679 BR and BEA 2108 BR after inhalation against acetylcholine induced collapse in conscious guinea pigs. (U94-0070)
31. Reichl R, Leimer I. Bronchoprotective effect and antagonism against Pilocarpine induced salivation of Ba 679 BR after single and repeated treatment in guinea pigs. (U94-0005)
32. Reichl R. Influence of repeated once daily inhalation of tiotropium bromide on lung function, lacrimation and heart rate in conscious dogs. (U99-1413)
33. Bouyssou T. Pharmacological characterization of olodaterol, a novel inhaled beta2-adrenoceptor agonist exerting a 24-hour-long duration of action in preclinical models. J Pharmacol Exp Ther 2010. 334(1):53-62. (P10-07776)
34. Ritzhaupt A, Ring A, Platz J, Koenen-Bergmann M. A double-blind, randomised, placebo controlled, three-way cross-over study with an open label positive control (moxifloxacin) to assess the influence of inhaled tiotropium once daily over twelve days on the QTC interval of the ECG in healthy male and female volunteers. 21 December 2005. (U05-2617)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

35. Platz J, Pivovarova A, Feifel U, Troost J. A double-blind, randomised, placebo controlled, six-way crossover study including an open-label positive control (moxifloxacin) to assess the influence of via Respimat inhaled BI 1744 CL (single doses of 10 mcg, 20 mcg, 30 mcg and 50 mcg) on the QT/QTc interval of the ECG in healthy male and female volunteers. (U08-1543-02)
36. Dr WS, Dr SM, Lawrence K. Combined analysis of efficacy data obtained in the twin studies 1237.5 and 1237.6 - Randomised, double-blind, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 mcg / 5 mcg; 5 mcg / 5 mcg) (delivered by the Respimat Inhaler) compared with the individual components (2.5 mcg and 5 mcg tiotropium, 5 mcg olodaterol) (delivered by the Respimat Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 1 and TONado™ 2]. (c01735218)
37. Hemani M, Dr BB, Dr YZ. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 / 5 mcg, 5 / 5 mcg) delivered by the Respimat Inhaler, on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [Torracto™]. (c01735246)
38. Dr WS, Dr SM, Lawrence K. A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 mcg / 5 mcg; 5 mcg / 5 mcg) (delivered by the Respimat Inhaler) compared with the individual components (2.5 mcg and 5 mcg tiotropium, 5 mcg olodaterol) (delivered by the Respimat Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 2]. (c01735249)
39. Dr WS, Dr SM, Lawrence K. Combined analysis of efficacy data obtained in the twin studies 1237.5 and 1237.6 - Randomised, double-blind, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 mcg / 5 mcg; 5 mcg / 5 mcg) (delivered by the Respimat Inhaler) compared with the individual components (2.5 mcg and 5 mcg tiotropium, 5 mcg olodaterol) (delivered by the Respimat Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 1 and TONado™ 2]. (c02098902)
40. Dr WS, Dr MS, Dr CK, Dr Chih Lin (Carrie) Li. Randomised, double-blind, placebo-controlled, 6 treatment, 4 period, incomplete cross-over trial to characterise the 24-hour lung function profiles of tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 mcg, 5/5 mcg), tiotropium (2.5 mcg, 5 mcg) and olodaterol (5 mcg) (oral inhalation, delivered by the Respimat Inhaler) after 6 weeks once daily treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [VIVACITOTM]. (c02093555)
41. Formella S, Knerr T, Kunz C, Pivovarova A, Timmer W. A randomised, double-blind, 3-way crossover study to compare pharmacokinetics and safety of 10 µg BI 1744 CL plus 5 µg tiotropium bromide given as fixed dose combination via the Respimat Inhaler with the

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

pharmacokinetics and the safety of the single agents, i.e. 10 µg BI 1744 CL and 5 µg tiotropium bromide, delivered via the Respimat Inhaler following 21 day treatment periods in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (U09-1422-03)

42. Stephan F, Juliane P, Anna P. A randomised, double-blind, placebo-controlled (within dose groups) study to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising inhaled doses (0.5 mcg to 70 mcg administered with the Respimat) of BI 1744 CL in healthy male and female volunteers. (U06-1418-01)
43. Paul K, Larry K, Juliane P. Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 mcg, 5 mcg, 10 mcg, 20 mcg) Delivered by the Respimat Inhaler in Patients with COPD. (U09-3125-01)
44. Towse L, Breithaupt-Groegler K, Peterkin V, Sharma A. A multicentre, randomised, placebo- and active-controlled, 5-way crossover trial to characterise the pharmacokinetics and evaluate the bronchodilator efficacy and safety of once-daily tiotropium delivered (double-blind) from the Respimat inhaler as solution for inhalation (1.25, 2.5, 5 µg or placebo) and as inhalation powder (18 µg) from the HandiHaler (open-label) after 4 week-treatment periods in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (U13-1531)
45. Schilling JC, Rominger KL, Freund E. Tolerability and preliminary pharmacokinetics of Ba 679 BR after inhalation of single increasing doses (40-320 mcg) by healthy volunteers. (U93-0774)
46. Schilling JC, Rominger KL, Foerster HJ, Freund E, Peil H. BA 679 BR: tolerability and pharmacokinetics of BA 679 BR after inhalation of multiple doses of 80 mcg o.d. or 160 mcg o.d. BA 679 BR or placebo over 7 days by healthy volunteers. (U93-0939)
47. Schilling JC, Rominger KL, Foerster HJ, Freund E, Peil H. BA 679 BR: Tolerability and pharmacokinetics of BA 679 BR after inhalation of multiple doses of 10 mcg o.d. or 20 mcg o.d. or 40 mcg o.d. BA 679 BR over 14 days by healthy volunteers. (U93-0940)
48. Luik G, Leimer HG, Rominger KL. A controlled randomised and double blind increasing dose tolerance study after intravenous administration of BA 679 BR (dosage: 3 - 18 mcg) in male healthy volunteers. (U98-2282)
49. Puyal C, Leledy C. Pharmacodynamic and pharmacokinetic dose ranging study of tiotropium bromide administered via Respimat device in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A randomised, 3-week multiple-dose, placebo controlled, intrafomulation double-blind, parallel group study. (U00-0077)
50. Dr.S.Formella, Platz J, Pivovarova A. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising inhalative doses (2.5 mcg, 10 mcg, and 30 mcg) of BI 1744 CL for 14 days in healthy male and female volunteers (doubleblind, randomised, placebo controlled [at each dose level] study). (U07-2062)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

51. Dr LH, Debbie J, Dr FW, Dr JP, Dr MW. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy (bronchodilation) and safety of 4 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (2 mcg, 5 mcg, 10 mcg, 20_mcg) delivered by the Respimat inhaler in patients with asthma. (U09-1850-01)
52. Feifel U, Rominger KL, Neubacher D. Pharmacokinetics and bioavailability of Tiotropium after intravenous (14.4 mcg), oral (64 mcg) and inhalational (108 mcg) administration in healthy male volunteers (open, randomised, 3 parallel groups). (U99-1315)
53. Stephan F, Kerstin B, Juliane P, Anna P, Martina W. Investigation of the metabolism and pharmacokinetics of 20 mcg (calculated as free base) [14C]BI 1744 CL administered as a 3-hour infusion and 40 mcg (calculated as free base) [14C]BI 1744 CL administered as an oral solution. (U08-2268-01)
54. Sauer A. Protein binding of [3H]tiotropium in human plasma. (U99-1707)
55. Richter I. Whole-body autoradiographical investigations with Ba 679 BR in rats after intravenous, intratracheal and oral administration. (U90-0448)
56. Oiwa Y, Yokoyama K. Tissue distribution of 14C-BA 679 BR after intravenous administration to male rats. (U99-0210)
57. Muir J. Determination of the In Vitro Binding of [³H]BI 1744 CL to the Plasma Proteins and Blood Cells of Rat, Dog and Man Using Equilibrium Dialysis. (U04-1983)
58. Fuchs H. [14C]BI 1744 CL: Binding to proteins in mouse and rabbit plasma in vitro. (U06-1533)
59. Ludwig E, Ebner T. BA 679 BR: comparison of hydrolysis by plasma samples of various animal species and by human plasma. (U98-2865)
60. Ludwig-Schwellinger E, Lotz R, Ebner T. In vitro metabolism of Ba 679 BR: comparative investigations with human liver microsomes and liver microsomes of various animal species. (U99-1348)
61. Ludwig-Schwellinger E, Lotz R, Ebner T. Comparative in vitro investigations of Ba 679 BR in human and rat hepatocytes. (U99-1349)
62. Stefan B. Metabolism of BI 1744 in humans. (U09-1129-02)
63. Schnapp, Andreas. In vitro pharmacological characterization of CD 992 AC and BI 1003973 CL: Determination of agonistic potency and efficacy for the human beta 1 and beta 2 adrenoceptors using the accumulation of cAMP in CHO-K1 cells expressing the respective receptors as fuF3. (U06-2150-2)
64. Casarosa, Paola. In vitro pharmacological characterization of BI1743 CL, CD992 XX. (U10-1323-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

65. Casarosa, Paola. In vitro pharmacological characterization of CD 12656. (U10-2582-01)
66. Eva L. Investigation of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of [14C]BI 1744 CL. (U06-1439)
67. Ebner T. In vitro phase II metabolism of BI 1744. (U10-1331-01)
68. Sharma A. Metaanalysis of tiotropium noncompartmental pharmacokinetic parameters across various Tiotropium trials in COPD patients. (U13-2380-01)
69. Katja B, Larry K, Kathrin R, Michael B. Analysis of covariate effects on olodaterol pharmacokinetic parameters in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma from trials 1222.5 and 1222.6. (U10-2212-01)
70. Dr Piet JGC, Dr LW, Dr Mandy WA, Anna P, Dr JP. Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, 5-Way Cross-Over Study to Assess the Efficacy and Safety of a Single Dose of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 mcg, 5 mcg, 10 mcg, 20 mcg) in COPD Patients Followed by Open-Label BI 1744 CL (40 mcg). (U07-1743)
71. Keiko S, Toshiyasu I, Yusuke T, Myong-Ok P. A double-blind, randomised, placebo-controlled (within a dose group) study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple rising inhalative doses (5 mcg, 10 mcg and 20 mcg) of BI 1744 CL for 14 days in healthy male volunteers. (U08-3758-01)
72. Ayako T, Toshiyasu I, Yusuke T, Atsuko H. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 4 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (2 mcg, 5 mcg, 10 mcg) delivered by the Respimat inhaler in Japanese patients with COPD. (U10-2537-01)
73. Lisa A, Naitee T, Christina K, Kyle S. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2 actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) delivered by the Respimat inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (U10-3192-01)
74. Lisa A, Naitee T, Christina K, Dominic DB. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2 actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) delivered by the Respimat inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (U10-3193-01)
75. Lorna H, Naitee T, Christina K, Hilary F. A randomised, double-blind, double-dummy, placebocontrolled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2 actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) delivered by the Respimat Inhaler, and 48 weeks of twice daily Foradil

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

(12 mcg) delivered by the Aerolizer Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (U10-3194-01)

76. Lorna H, Naitee T, Christina K, Mary LC. A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2 actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) delivered by the Respimat Inhaler, and 48 weeks of twice daily Foradil (12 mcg) delivered by the Aerolizer Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (U10-3195-01)
77. Dr SF, Dr KB-G, Dr CK, Anna P. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single dose of BI 1744 CL (30 mcg administered with the Respimat[®] Inhaler) in patients with severe renal impairment in comparison to subjects with normal renal function in a monocentric, open-label, parallel-group Phase I trial. (U10-2081-01)
78. Dr VM, Dr DH, Dr KM, Anna P. Relative bioavailability of 10 mcg olodaterol (solution for inhalation administered with the Respimat) at steady state alone or in combination with multiple doses of 400 mg q.d. fluconazole (hard capsule) in healthy male and female volunteers (an open label, fixed sequence, Phase I study). (U10-3391-01)
79. Dr VM, Dr KB-G, Dr KM, Anna P. Relative bioavailability of 10 mcg olodaterol (solution for inhalation administered with the Respimat) at steady state alone or in combination with multiple doses of 400 mg q.d. ketoconazole (tablet) in healthy male and female volunteers (an open-label, fixed sequence, Phase I study). (U10-3390-01)
80. Kaegler M, Litz T. BI 1744 CL and tiotropium bromide (Ba 679 BR): Acute toxicity - Acute Toxic Class Method in mice by inhalation. (U06-1184)
81. Kaegler M, Litz T. BI 1744 CL and tiotropium bromide (Ba 679 BR): Acute toxicity - Acute Toxic Class Method in rats by inhalation. (U06-1182)
82. Kaegler M, Rosch A, Schmidbauer SM, Mueller S, Schuetze D, Wein M, et al. BI 1744 CL/tiotropium bromide -Ba 679 BR-: 13-week inhalation toxicity study in Beagle dogs with a 6-week recovery period. (U09-2249)
83. Johnson NF. Nonclinical overview Spiriva Respimat. (U05-2616)
84. Johnson NF. Expert report on the toxico-pharmacological (pre-clinical) documentation of tiotropium 18 mcg inhalation powder, hard capsules. (U00-1722)
85. Johnson NF. Expert report on the toxico-pharmacological (pre-clinical) documentation of tiotropium 18 mcg inhalation powder, hard capsules. (U00-1722)
86. Knox JG, Bannerman M, Parker CA, John DM, Hughes W, Gardner TS, et al. Ba 679 BR: A study of the effect by inhalation on fertility and general reproductive performance of the rat. (U93-0239)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN**

87. Mauz A, Pieper M, Blattner S. Olodaterol Nonclinical Overview. (U12-1408)
88. Greischel A, Li XY, Wein M. BI 1744 CL and Ba 679 BR (1:1 combination): 4-week inhalation toxocity study in rats including safety pharmacology (nervous and respiratory systems) with a 4-week recovery period. (U06-1893)

Nº Ref.:MT1335043/20

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 10278/20

GZR/KDL/spp

Santiago, 24 de abril de 2020

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Claudia Mejías González, Responsable Técnico y D. Martín Alejandro Cottone, Representante Legal de Boehringer Ingelheim Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT1335043, de fecha de 20 de marzo de 2020, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 20 de marzo de 2020, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN, registro sanitario Nº F-22053/15.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2020032038179946, emitido por Tesorería General de la República con fecha 20 de marzo de 2020; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para el producto farmacéutico SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN, registro sanitario Nº F-22053/15, concedido a Boehringer Ingelheim Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

RECEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
ANÓTESE Y COMUNIQUESE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓNINSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO

1 - MAY. 2020

N° Ref.: MT 1335043/20Firma profesional: _____
o puff**COMPOSICIÓN**

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

La dosis administrada es 2,5 microgramos de tiotropio y 2,5 microgramos de olodaterol por aplicación, o puff (2 aplicaciones conforman una dosis) y es equivalente a 3.124 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato y 2,7 microgramos de olodaterol clorhidrato.

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

Excipientes: ~~Cloruro de benzalconio, edetato disódico, ácido clorhídrico (para ajuste del pH), agua purificada, nitrógeno, e.e.~~ **De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

INDICACIONES

SPIOLTO RESPIMAT ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO PROLONGADO EN UN RÉGIMEN DE UNA ADMINISTRACIÓN DIARIA EN PACIENTES CON EPOC (LO CUAL COMPRENDE O BRONQUITIS CRÓNICA Y ENFISEMA). [1]

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

POBLACIONES ESPECIALESPacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden usar SPIOLTO RESPIMAT en la dosis recomendada. [2]

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. [3,4]

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. [5-7]

Población pediátrica

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

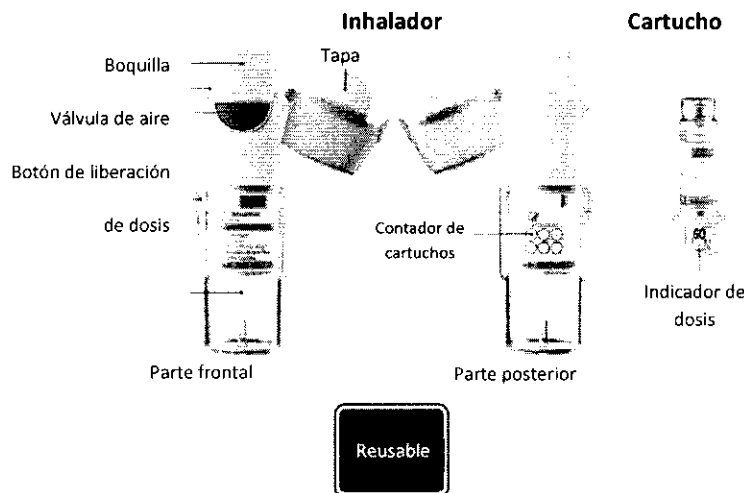
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Instrucciones de Uso

RESPIMAT Reusable [8]

Introducción

Lea estas instrucciones de uso, antes de comenzar a usar SPIOLTO RESPIMAT reusable. Debe utilizar este inhalador solamente UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que lo use, realice DOS PULSACIONES.



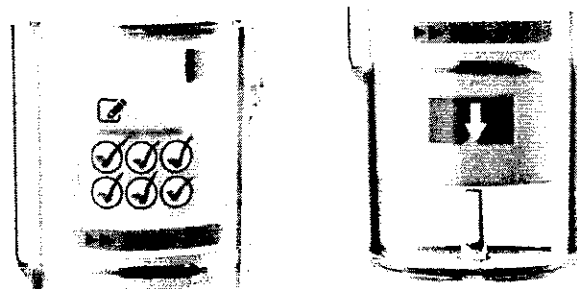
- Si transcurrieron más de 7 días desde la última vez que usó su inhalador, libere una aplicación con el inhalador apuntando hacia el suelo.
- Si transcurrieron más de 21 días desde la última vez que usó su inhalador, repita los pasos 4 a 6 hasta observar una nube. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres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

¿Cómo mantener su inhalador SPIOLTO 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?

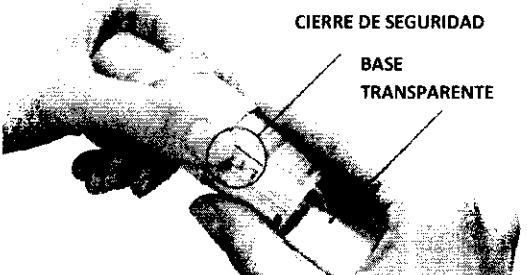
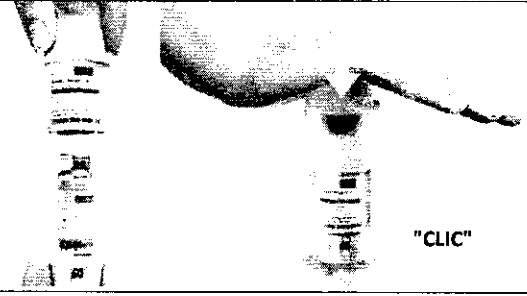
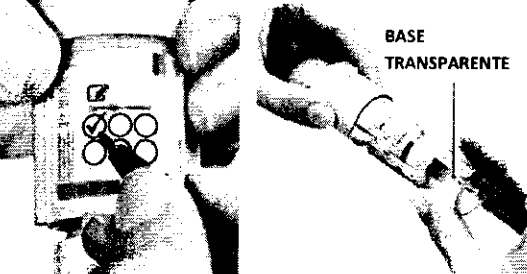
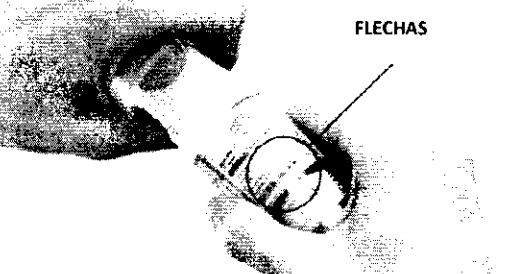
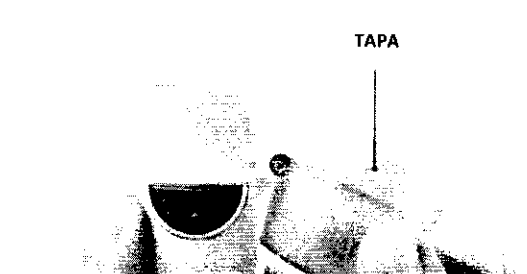
Cuando haya utilizado 6 cartuchos con un mismo inhalador, adquiera una nueva caja de SPIOLTO RESPIMAT reusable con un inhalador.



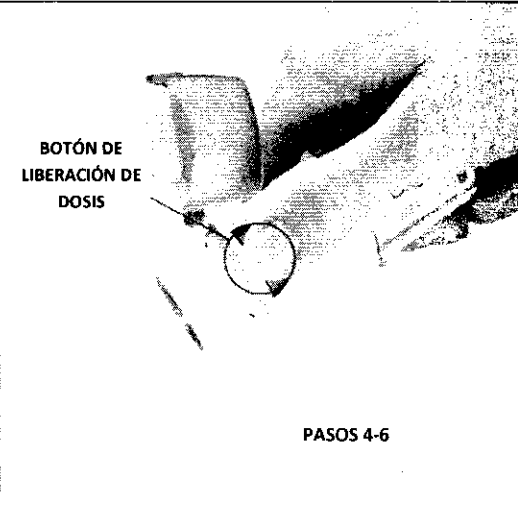
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

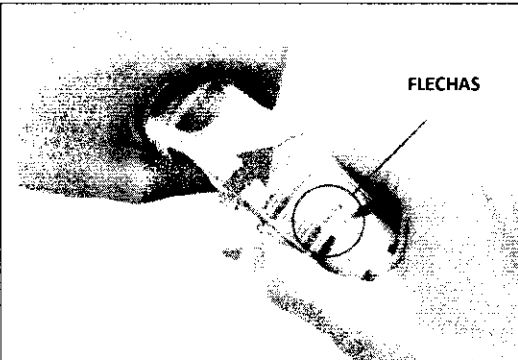
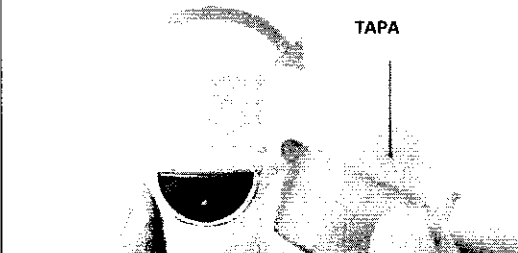
Preparación para el uso

<p>1. <u>Retirar la base transparente</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mantenga la tapa cerrada.</u> • <u>Presione el cierre de seguridad mientras retira la base transparente con la otra mano.</u> 	 <p>CIERRE DE SEGURIDAD</p> <p>BASE TRANSPARENTE</p>
<p>2. <u>Insertar el cartucho</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Inserte el cartucho dentro del inhalador.</u> • <u>Coloque el inhalador sobre una superficie firme y empuje firmemente hacia abajo hasta que encastre en su lugar.</u> 	 <p>"CLIC"</p>
<p>3. <u>Controlar los cartuchos utilizados</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Marque la casilla de verificación de la etiqueta del inhalador para controlar la cantidad de cartuchos utilizados.</u> • <u>Vuelva a colocar la base transparente en su lugar hasta que haga clic.</u> 	 <p>BASE TRANSPARENTE</p>
<p>4. <u>Girar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mantenga la tapa cerrada.</u> • <u>Gire la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).</u> 	 <p>FLECHAS</p>
<p>5. <u>Abrir</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Abra la tapa completamente.</u> 	 <p>TAPA</p>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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

Uso diario

<p><u>GIRAR</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Mantenga la tapa cerrada.</u>• <u>GIRE la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).</u>	 <p>FLECHAS</p>
<p><u>ABRIR</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <u>ABRA la tapa completamente.</u>	 <p>TAPA</p>

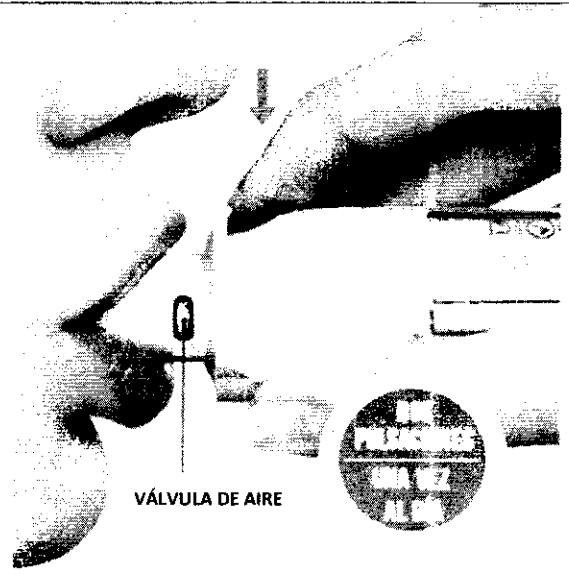
FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL




SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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.

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

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

	<u>Quedan 60 pulsaciones</u>
	<u>Quedan menos de 10 pulsaciones. Adquiera un cartucho nuevo.</u>
	<u>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 (continúe con el paso 2).</u>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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 colocar la base transparente.

No puedo presionar el botón liberador de dosis

¿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.

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.

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.

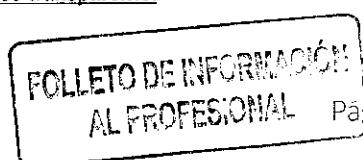
¿Ha repetido los pasos "Girar", "Abrir" y "Presionar" menos de tres veces luego de haber insertado el cartucho? Repita los pasos "Girar", "Abrir" y "Presionar" tres veces luego de haber insertado el cartucho, tal como se muestra en los pasos 4 a 6 de la sección "Preparación para el uso".

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

Mi Spiolto 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

¿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).

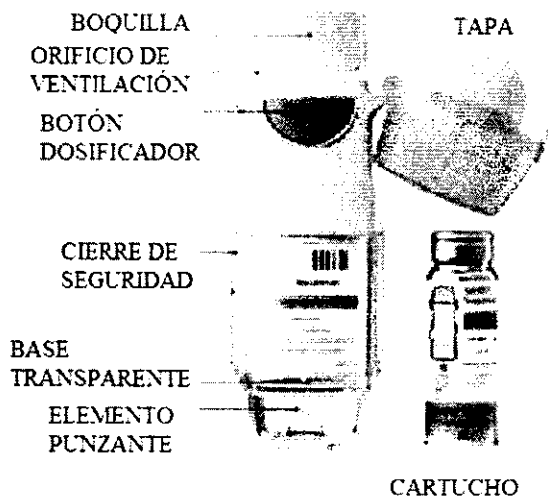
¿La tapa estaba abierta cuando usted cambió el cartucho? Cierre la tapa, luego cambie el cartucho.

RESPIMAT Descartable [9]

Introducción

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

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



Cómo y dónde guardar SPIOLTO RESPIMAT

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

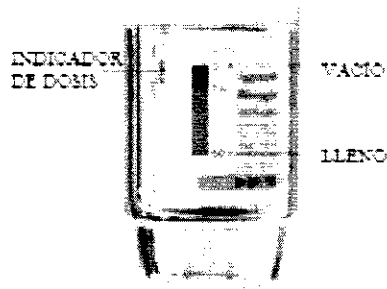
Cuidado del SPIOLTO RESPIMAT

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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



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

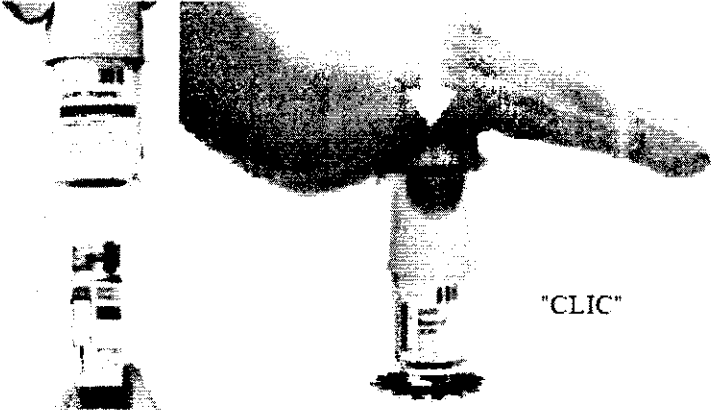
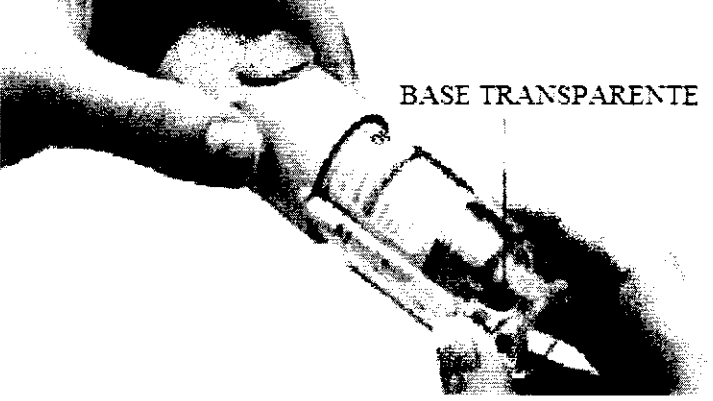

Preparación para la primera utilización

1. Retire la base transparente

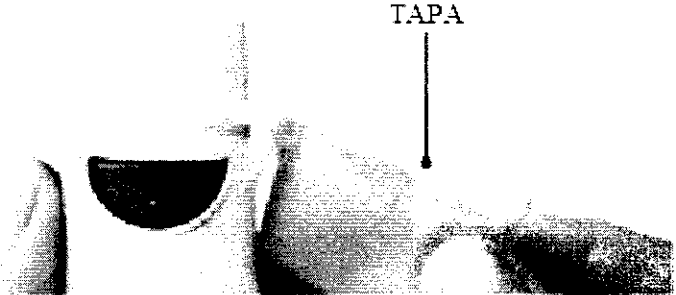
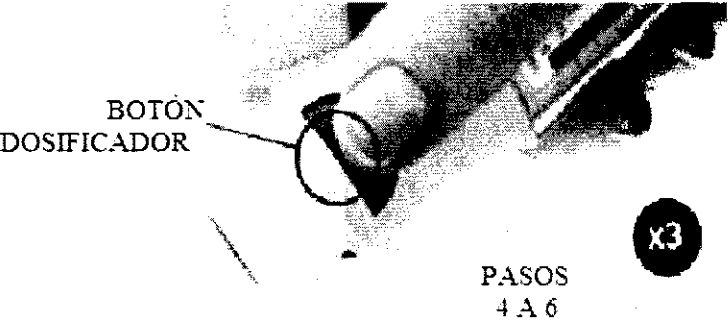
- Mantenga la tapa cerrada.
- Presione el cierre de seguridad con firmeza mientras retira la base transparente con la otra mano.



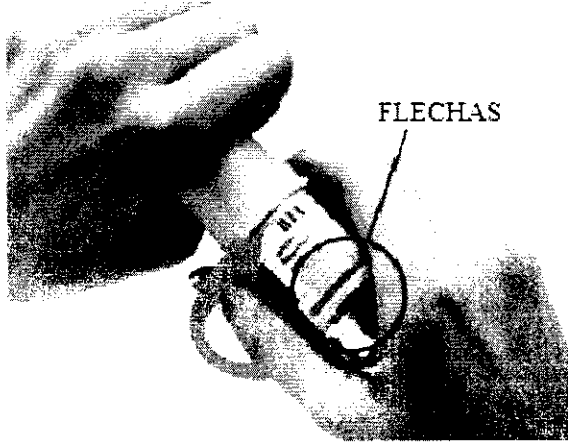
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

<p>2. <u>Inserte el cartucho</u></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 fuerza hasta que encastre en su lugar.	 <p>"CLIC"</p>
<p>3. <u>Vuelva a colocar la base transparente</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Coloque la base transparente en su lugar; tiene que hacer clic.	 <p>BASE TRANSPARENTE</p>
<p>4. <u>Gire</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>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

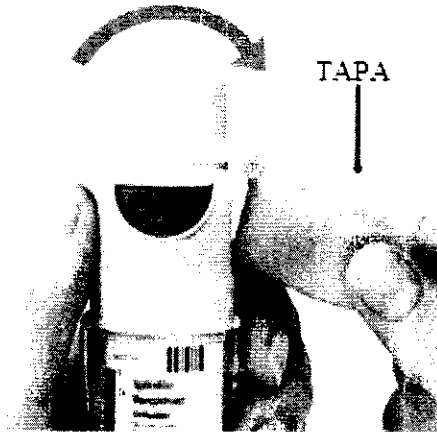
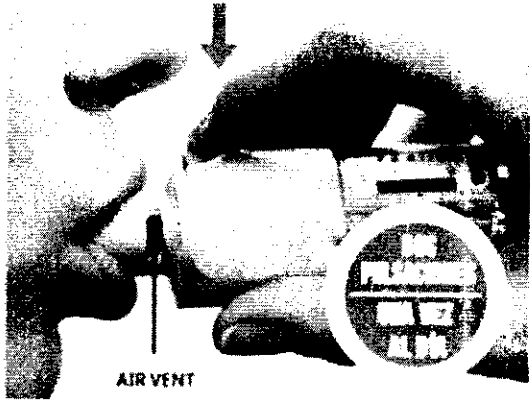
<p>5. Abra</p> <ul style="list-style-type: none">• Abra la tapa hasta quitarla por completo.	
<p>6. Presione</p> <ul style="list-style-type: none">• Apunte el inhalador hacia el suelo.• Presione el botón dosificador.• Cierre la tapa.• Repita los pasos 4 a 6 hasta que se forme una nube visible.• Una vez que se forme una nube visible, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.	

Uso diario

<p>GIRE</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).	
---	--

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

<p>ABRA</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABRA la tapa hasta quitarla por completo. 	
<p><u>PRESIONE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Exhale en forma lenta y profunda.</u> • <u>Coloque los labios alrededor de la boquilla sin cubrir los orificios de ventilación.</u> • <u>Inhalando lenta y profundamente por la boca. PRESIONE el botón de liberación de dosis y continúe inhalando.</u> • <u>Contenga la respiración unos 10 segundos o o durante el tiempo que le resulte cómodo.</u> <p><u>Repita los pasos "Gire", "Abra" y "Presione" hasta completar 2 pulsaciones.</u></p>	

Preguntas frecuentes RESPIMAT Descartable

Me cuesta insertar cartucho hasta el fondo.

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

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

No puedo presionar el botón dosificador.

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

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

No logro girar la base transparente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

¿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 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.

CONTRAINDICACIONES

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Advertencias generales

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

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 que se produzcan reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de SPIOLTO RESPIMAT.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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 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 (clearance de creatinina de < 50 mL/min) [5-7] (véase 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 [10], especialmente en casos de insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, [11] cardiomiopatía obstructiva hipertrófica [12] e hipertensión; en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, en los pacientes con prolongación conocida o sospechada del intervalo QT; y en los pacientes que en general no responden a las aminas simpatomiméticas.

Efectos cardiovasculares

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

Hipocalcemia

Los agonistas beta₂ adrenérgicos pueden producir grados significativos de hipocalcemia en algunos pacientes, cuadro 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 hipocalcemia 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 [13].

Hiperglicemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta₂ adrenérgicos puede producir incrementos en los niveles plasmáticos de glucosa. [10,14]

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Cloruro de benzalconio

Este medicamento contiene 0.0011 mg de cloruro de benzalconio en cada aplicación.

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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 (véase la sección "Toxicología").

Los datos preclínicos obtenidos en relación con el olodaterol revelaron efectos que son los típicos de los agonistas beta adrenérgicos administrados en múltiples elevados de las dosis terapéuticas (véase la sección "Toxicología").

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 preclínicos, 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 (véase la sección "Toxicología").

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

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

No obstante, ello debe 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. [2]

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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. [15-21]

La coadministración crónica de bromuro de tiotropio con otros fármacos anticolinérgicos no ha sido estudiada. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración crónica de otros anticolinérgicos junto con SPIOLTO RESPIMAT.

Agentes adrenérgicos

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

Derivados xantínicos, esteroides o diuréticos

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

Betabloqueantes

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

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

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

Interacciones medicamentosas farmacocinéticas

En un estudio de interacción con fármacos realizado con olodaterol en el cual se utilizó el inhibidor potente dual de CYP y P-gp ketoconazol, se observó un incremento de 1.7 veces en 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.

EFFECTOS SECUNDARIOS [1,2,22,23]

El programa de desarrollo clínico de SPIOLTO RESPIMAT incluyó más de 19.000 pacientes con EPOC, de los cuales, más de 5.900 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).

*En los dos estudios pivotaes (estudio 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% y 76.6%, respectivamente). En el análisis de datos combinados de los tres 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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

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

Trastornos renales y urinarios:

Retención urinaria (usualmente en hombres con factores predisponentes)
Disuria
Infección de las vías urinarias

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

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

SOBREDOSIS

Síntomas

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

No se observaron efectos adversos relevantes, excepto sequedad de la boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, cuya incidencia fue dependiente de la dosis [10-40 μ g diarios], luego de la administración durante 14 días de dosis de hasta 40 μ g de solución inhalable de tiotropio en voluntarios sanos, a excepción de una pronunciada reducción de la salivación desde el día 7 en adelante [24]. No se ha observado ningún efecto indeseado significativo en seis estudios a largo plazo realizados en pacientes con EPOC tratados con una dosis diaria de 10 μ g de solución inhalable de tiotropio durante 4 a 48 semanas.

Una sobredosis de olodaterol probablemente conducirá a manifestaciones exageradas de los efectos típicos de los agonistas beta₂ adrenérgicos, es decir, isquemia de miocardio, hipertensión o hipotensión, taquicardia, arritmias, palpitaciones, mareos, nerviosismo, insomnio, ansiedad, cefalea, temblores, boca seca, espasmos musculares, náuseas, fatiga, malestar, hipocalcemia, hiperglucemia y acidosis metabólica.

Tratamiento de la sobredosis

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS [1]

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para las enfermedades obstructivas de las vías aéreas, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos

Código ATC: R03ALxx

Mecanismo de acción

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

Tiotropio:

El bromuro de tiotropio es un antagonista de los receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA, por su sigla en inglés), a menudo conocido en la práctica clínica con el nombre de anticolinérgico. Tiene una afinidad similar por los subtipos de receptores muscarínicos M₁ a M₅ [25,26]. En las vías aéreas, la inhibición de los receptores M₃ en la musculatura lisa produce su relajación [27]. La índole competitiva y reversible del antagonismo quedó demostrada en receptores de origen humano y animal y en preparados aislados de órganos [25,27-31]. 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 [31,32]. 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 [26]. Por ser un anticolinérgico N-cuaternal, 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 [31,33,34]. 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 [26,27].

La elevada potencia y la lenta disociación de los receptores tuvieron como correlato clínico una broncodilatación significativa y prolongada en los pacientes con EPOC [6].

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 adenosreceptores beta₂ humanos [35]. Los estudios *in vitro* han demostrado que olodaterol ejerce sobre los adenosreceptores beta₂ una actividad agonista que es 241 veces mayor que la que ejerce sobre los adenosreceptores beta₁, y una actividad agonista que es 2299 mayor en comparación con la ejercida sobre los adenosreceptores beta₃. El compuesto ejerce sus efectos farmacológicos mediante la unión a los adenosreceptores beta₂, y su consiguiente activación, tras la administración tópica mediante inhalación. [35]

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 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 adenosreceptores beta₂ de acción prolongada (LABA) con un inicio de acción rápido y una duración de acción de 24 horas como mínimo. [35]

Los adenosreceptores beta se dividen en tres subtipos: los adenosreceptores beta₁ se expresan predominantemente sobre la musculatura lisa cardíaca, los adenosreceptores beta₂ se expresan predominantemente en la musculatura

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

lisa de las vías respiratorias y los adrenorreceptores β_2 se expresan predominantemente en el tejido adiposo. Los β_2 agonistas provocan broncodilatación. Si bien el adrenorreceptor β_2 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 β_2 en el corazón, pero su presencia plantea la posibilidad de que hasta los agonistas β_2 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 controlado con tratamiento activo (moxifloxacino). 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). [36]

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, randomizado, comparativo con placebo y con control activo (moxifloxacino). 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.

El efecto de 5 microgramos y de 10 microgramos de olodaterol sobre la frecuencia y el ritmo cardíacos se evaluó mediante un estudio electrocardiográfico continuo de 24 horas (monitoreo Holter) en un subconjunto de 772 pacientes en los estudios de Fase 3 comparativos con placebo de 48 semanas de duración. No se observó ninguna tendencia ni ningún patrón relacionados con la dosis o con el tiempo en relación con las magnitudes de los cambios medios de la frecuencia cardíaca o los latidos prematuros. Los cambios entre el nivel basal y el fin del tratamiento en los latidos prematuros no indicaron ninguna diferencia significativa entre olodaterol 5 microgramos, olodaterol 10 microgramos y el placebo [37].

Spiolto Respimat

En dos estudios randomizados, doble ciego, de 52 semanas, de SPIOLTO RESPIMAT, en los que se enrolaron 5162 pacientes con EPOC, se realizaron evaluaciones de ECG luego de la dosis en los días 1, 85, 169 y 365. En un análisis combinado del número de sujetos con cambios respecto del intervalo QT corregido en función del nivel basal de >30 mseg usando tanto la fórmula de Bazett (QTcB) como la de Fredericia (QTcF), las correcciones del QT para la frecuencia cardíaca se ubicaron en el rango de 4.9-6.4% (QTcB) y de 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. [22]

Datos clínicos de eficacia y seguridad [1,2,38-41]

El programa de desarrollo clínico de Fase III de SPIOLTO RESPIMAT incluyó tres estudios randomizados de diseño doble ciego:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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

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

Todos los estudios incluyeron mediciones de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo, FEV₁). En los estudios de 52 semanas, la función pulmonar se midió hasta las 3 horas 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 FEV₁ y el valor valle de FEV₁ luego de 24 semanas. En el estudio de 6 semanas, la función pulmonar se midió hasta las 12 horas post-dosis y a las 22-24 horas post-dosis; el criterio de valoración de eficacia primario fue la respuesta en términos de AUC_{0-24h} de FEV₁ al cabo de 6 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 FEV₁ post-broncodilatador inferior al 80 % del valor normal pronosticado-Estadio GOLD 2-4-; razón FEV₁ a FVC post-broncodilatador de menos del 70 %).

Características de los pacientes

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

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

Función pulmonar

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

Tabla 1 Diferencia en respuesta de AUC_{0-3h} de FEV₁ y respuesta de valor valle de FEV₁ para SPIOLTO RESPIMAT en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos al cabo de 24 semanas (Estudios 1 y 2)

	Respuesta de AUC _{0-3h} de FEV ₁	Respuesta de FEV ₁ valle

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

	Estudio 1		Estudio 2		Estudio 1		Estudio 2	
	n	Media	N	Media	n	Media	n	Media
SPIOLTO RESPIMAT versus	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotropio 5 microgramos	526	0,117 L	500	0,103 L	520	0,071 L	498	0,050 L
Olodaterol 5 microgramos	525	0,123 L	507	0,132 L	519	0,082 L	503	0,088 L

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

$p \leq 0,0001$ 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 FEV₁ significativamente mayor en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos a lo largo de todo el intervalo de dosis de 24 horas (Figura 1, Tabla 2).

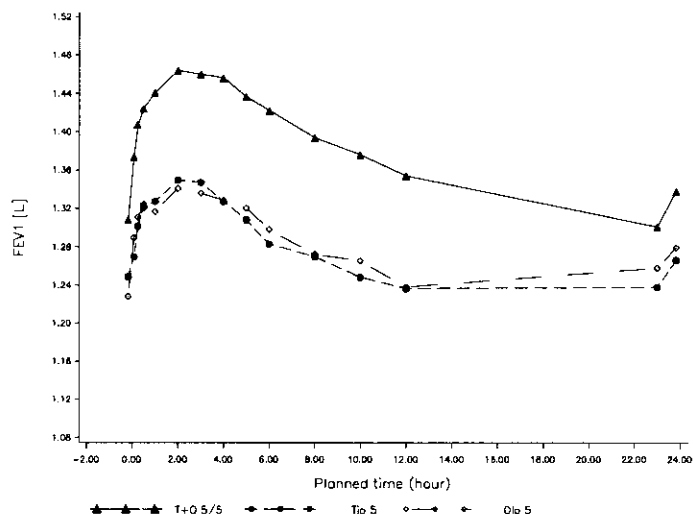
**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Figura 1

Perfil de FEV₁ 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:**

Planned time (hour): Momento programado (hora)

Tabla 2

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

	n	Promedio 12 horas	Promedio 24 horas
SPIOLTO RESPIMAT versus	167		
Tiotropio 5 microgramos	160	0.123	0.106
Olodaterol 5 microgramos	194	0.118	0.098

¹ FEV₁ basal previo al tratamiento = 1.17 L

p < 0,0001 para todas las comparaciones

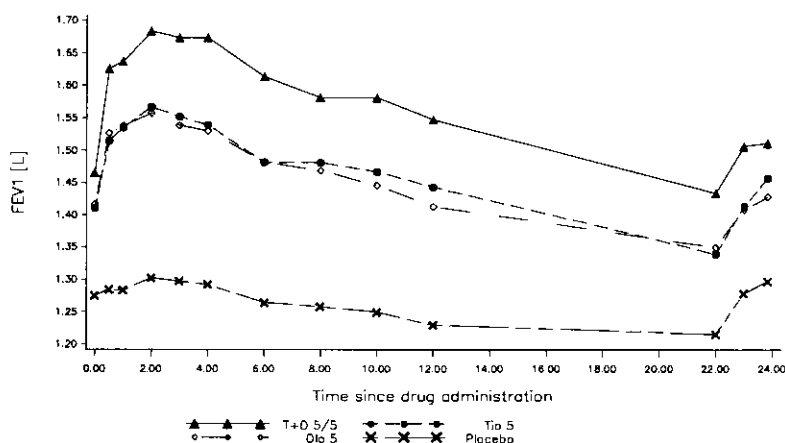
En el estudio de 6 semanas, SPIOLTO RESPIMAT evidenció una respuesta de FEV₁ significativamente mayor en comparación con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo a lo largo de todo el intervalo de dosis de 24 horas (Figura 2, Tabla 3).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Figura 2 Perfil de FEV₁ 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:

Time since drug administration: Tiempo desde la administración del medicamento

Tabla 3 Diferencia en FEV₁ (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 FEV₁ previo al tratamiento = 1,30 L

¹Criterio 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 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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 pivote de 52 semanas (Estudios 1 y 2). En el conjunto de datos combinados, la proporción de pacientes que tuvieron una exacerbación moderada/grave 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 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 y/o esteroides sistémicos, y/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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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. [23, 42, 43]

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

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 IIb, 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 (Estudio 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 4); 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 (Diferencia Mínima Clínicamente Significativa: MCID, definido 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 %, $p < 0.0001$).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Tabla 6: Puntaje total del SGRQ y puntajes de los dominios al cabo de 24 semanas de tratamiento

		n	Media del tratamiento (cambio respecto del nivel basal)	Diferencia respecto de SPIOLTO RESPIMAT
				Media (valor p)
Puntaje total	Nivel basal		43,5	
	SPIOLTO RESPIMAT	979	36,7 (-6,8)	
	Tiotropio 5 microgramos	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p=0,025)
	Olodaterol 5 microgramos	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p=0.002)
Síntomas	Nivel basal		51,9	
	SPIOLTO RESPIMAT	982	42,6	
	Tiotropio 5 microgramos	957	45,5	-2,94 (p=0.0008)
	Olodaterol 5 microgramos	958	45,0	-2.48 (p=0,0046)
Actividades	Nivel basal		58,0	
	SPIOLTO RESPIMAT	981	51,9	
	Tiotropio 5 microgramos	959	53,2	-1.34 (p=0,052)
	Olodaterol 5 microgramos	958	54,0	-2,11 (p=0,002)
Impacto	Nivel basal		32,6	
	SPIOLTO RESPIMAT	983	26,1	
	Tiotropio 5 microgramos	960	26,8	-0,67 (p=0.283)
	Olodaterol 5 microgramos	959	27,2	-1,11 (p=0,075)

En otros dos estudios clínicos, comparativos con placebo, de 12 semanas de duración (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), $p < 0,0001$). [44-46]

En el Estudio 9, el tratamiento con SPIOLTO RESPIMAT mostró mejorías en el puntaje del EPOC 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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 $p < 0.001$). [42; 43]

Capacidad inspiratoria, molestia 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 randomizados de diseño doble ciego en pacientes con EPOC:

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

SPIOLTO RESPIMAT mejoró significativamente la capacidad inspiratoria en comparación con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo al cabo de 6 semanas (Estudios 4 y 5; Tabla 6) y en comparación con el placebo luego de 12 semanas (0.234 L, $p < 0.0001$; Estudio 6).

Tabla 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 ($p < 0.0001$)

¹Nivel basal previo al tratamiento: 2.53 L

²Nivel 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 7). En el Estudio 6, SPIOLTO RESPIMAT mejoró el tiempo de resistencia durante una sesión de cicloergometría con carga de trabajo constante en un 12.6 % luego de la primera dosis (en un subconjunto de pacientes), en un 22.9 % luego de 6 semanas y en un 13.8 % luego de 12 semanas en comparación con el placebo, e incrementó en tiempo de resistencia durante una sesión de caminata a velocidad constante (en un subconjunto de pacientes) en un 20.6 % luego de 6 semanas y en un 20.9 % luego de 12 semanas en comparación con el placebo (Tabla 8).

Tabla 8 Medias geométricas del tiempo de resistencia (*segundos*) 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

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)

¹Nivel basal previo al tratamiento: 461.5 seg

²Nivel basal previo al tratamiento: 443.0 seg; ³ criterio de valoración primario

⁴Nivel 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 la dificultad respiratoria durante la sesión de cicloergometría con carga de trabajo constante en comparación con el placebo ($p < 0.0005$; Tabla 9).

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 (p=0.0004)		-0.003 (p<0.0001)

¹Nivel basal previo al tratamiento: 0.015 unidades Borg/seg

²Nivel 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 [47,48].

El tiotropio y el olodaterol evidencian una farmacocinética lineal dentro del rango terapéutico [49-55]. 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 [56]. 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 [50,57,58].

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 [24]. La biodisponibilidad absoluta de una solución administrada por vía oral fue del 2-3 % [59]. Las concentraciones plasmáticas máximas del tiotropio se observan 5-7 minutos después de la inhalación mediante el dispositivo RESPIMAT [51].

Olodaterol: En los voluntarios sanos, para la biodisponibilidad absoluta de olodaterol luego de la inhalación se estimó un valor de aproximadamente 30 % [49,60], mientras que la biodisponibilidad absoluta fue inferior al 1 %

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

cuando el fármaco se administró como una solución oral [60]. Las concentraciones plasmáticas máximas de olodaterol generalmente se alcanzan 10 a 20 minutos después de la inhalación del fármaco mediante el dispositivo RESPIMAT.

Distribución

El *tiotropio* tiene un grado de unión a las proteínas plasmáticas del 72 % [61] y presenta un volumen de distribución de 32 L/kg [59]. Los estudios en ratas demostraron que el tiotropio no penetra la barrera hematoencefálica en un grado relevante [62,63].

El *olodaterol* tiene un grado de unión a las proteínas plasmáticas de aproximadamente un 60 % [64,65] y presenta un volumen de distribución de 1110 L [60].

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 [59]. El éster tiotropio experimenta una escisión no enzimática [66] con la consecuente transformación en su componente alcohol y ácido (N-metilescopina y ácido ditienilglicólico, respectivamente), ninguno de los cuales se une a los receptores muscarínicos [26]. Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos [67,68] 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 [67].

El *olodaterol* es metabolizado principalmente por glucuronidación directa y por O-desmetilación en la fracción metoxi, seguidas de conjugación [69]. De los seis metabolitos identificados, sólo el producto de desmetilación no conjugado (SOM 1522) se une a los receptores β_2 [70-72]; 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 [73], 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 [74].

Eliminación

Tiotropio: Cuando se administra por vía intravenosa, el tiotropio se excreta mayormente inalterado en la orina (74 %) [59]. El clearance total en los voluntarios sanos es 880 mL/min [59]. Tras la inhalación en pacientes con EPOC hasta alcanzar el estado de equilibrio dinámico, la excreción urinaria es del 18.6 % de la dosis [48]; el resto del fármaco básicamente no experimenta absorción a nivel intestinal y se elimina a través de las heces. El clearance 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 [75].

Olodaterol: El clearance total del olodaterol en los voluntarios sanos es 872 mL/min, y el clearance renal es 173 mL/min [60]. La semivida terminal tras la administración intravenosa es de 22 horas [60]. En contraste, la semivida terminal luego de la inhalación es de aproximadamente 45 horas [57], lo cual indica que este último parámetro está determinado por la absorción más que por los procesos de eliminación.

Luego de la administración intravenosa de olodaterol radiomarcado con [^{14}C], el 38 % de la dosis radioactiva se recuperó en la orina y el 53 % se recuperó en las heces. La cantidad de olodaterol inalterado que se recuperó en la orina tras la administración intravenosa fue del 19 %. Luego de la administración por vía oral, sólo el 9 % de la radioactividad se recuperó en la orina, mientras que la mayor parte se recuperó en las heces (84 %). Más del 90 % de la dosis se excretó dentro de los 6 días y los 5 días subsiguientes a la administración por vía intravenosa y oral, respectivamente [60]. Tras la inhalación, la excreción de olodaterol inalterado en la orina dentro del intervalo de dosis en los sujetos voluntarios en estado de equilibrio dinámico representó el 5-7 % de la dosis [57].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Características en los pacientes

Tiotropio: Como es de esperar para todos los fármacos cuya excreción se produce predominantemente por vía renal, el incremento de la edad estuvo asociado con una disminución del clearance 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 ≥ 65 años de edad [15,18]. Esto no se tradujo en un consecuente incremento de los valores de $AUC_{0-6,ss}$ ni de $C_{max,ss}$ [51].

Olodaterol: Un metaanálisis de farmacocinética realizado en base a datos de 2 estudios clínicos controlados que incluyeron 405 pacientes con EPOC y 296 pacientes con asma [76] 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 [49,50,57,77-83].

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 [51]). 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 [5]) en comparación con los sujetos con función renal normal, lo cual fue confirmado por observaciones realizadas tras la inhalación del polvo seco [7].

Olodaterol: En los sujetos con insuficiencia renal severa (CL_{CR} < 30 mL/min) [84], la exposición sistémica al olodaterol se vio incrementada a razón de un promedio de 1,4 veces. La magnitud del incremento de la exposición no plantea ninguna inquietud en torno a la seguridad en vista de la experiencia que existe en relación con el tratamiento con olodaterol en estudios clínicos durante un lapso de hasta un año en dosis hasta dos veces más altas que la dosis terapéutica recomendada.

Insuficiencia hepática

Tiotropio: No se prevé que la insuficiencia hepática tenga ninguna incidencia importante sobre la farmacocinética del tiotropio. El tiotropio se depura predominantemente por eliminación renal (un 74 % en los voluntarios jóvenes sanos [59]) 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 [3]. El efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la exposición sistémica al olodaterol no ha sido investigado.

Interacciones medicamentosas

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

Fluconazol [85]: 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Ketoconazol [86]: 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.

TOXICOLOGÍA

Tiotropio + Olodaterol

Toxicidad de dosis únicas

Para la combinación de tiotropio + olodaterol se han realizado estudios de toxicidad de dosis únicas tras la administración por vía inhalatoria para tres relaciones de dosis en ratones y ratas, los cuales revelaron un nivel de toxicidad aguda bajo. En los ratones, las dosis letales aproximadas (*approximate lethal doses*, ALD) fueron 34.8+36.6 mg/kg para tiotropio+olodaterol en la proporción de 1:1 [87]. En las ratas, no se produjeron muertes; por lo tanto, los valores de ALD fueron >17.9+18.8 mg/kg para tiotropio/olodaterol en la proporción de 1:1 [88].

Toxicidad de las dosis repetidas

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad de dosis repetidas administradas por vía inhalatoria para la combinación de tiotropio+olodaterol en ratas (4 semanas) y en perros (hasta 13 semanas) con diferentes proporciones de dosis. En los estudios de 13 semanas en perros, la evolución del peso corporal, los signos clínicos, los cambios del sistema cardiovascular y de las respectivas actividades enzimáticas, así como también la patología macroscópica y microscópica, fueron los efectos característicos de los anticolinérgicos y los agonistas β_2 . En los estudios de toxicidad de 13 semanas realizados con la relación de dosis de 1:1 de tiotropio/olodaterol, los niveles sin efectos adversos observados (*no observed adverse effect levels*, NOAEL) fueron 14+16 microgramos/kg/día [89].

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva para esta combinación.

Tiotropio:

En los estudios de reproducción en conejos y ratas, sólo fue posible demostrar efectos nocivos en relación con el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo posnatal con los niveles de dosis que implican toxicidad materna [90]. En un estudio general de reproducción y fertilidad en ratas, no hubo ningún indicio de efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre el desempeño de apareamiento en los animales progenitores tratados, como tampoco en su descendencia, con ninguno de los niveles de dosis. [91]

Olodaterol:

En las ratas, no se produjeron efectos teratogénicos tras la inhalación con dosis de 1054 microgramos/kg/día (> 2.600 veces la exposición humana ($AUC_{(0-24h)}$) con la dosis de 5 microgramos). En conejas NZW hembra, una dosis inhalable de 2489 microgramos/kg/día (aproximadamente 7130 veces la exposición humana con 5 microgramos sobre la base del $AUC_{(0-24h)}$) de olodaterol evidenció la toxicidad fetal que característicamente se produce como consecuencia de la estimulación de los adrenorreceptores beta; las manifestaciones de dicha toxicidad incluyeron osificaciones irregulares, huesos cortos/curvos, apertura ocular incompleta, paladar hendido y anomalías cardiovasculares. No se produjeron efectos significativos con una dosis de 974 microgramos/kg (aproximadamente 1353 veces la dosis de 5 microgramos sobre la base del $AUC_{(0-24h)}$) [92]. No se observó ningún deterioro de la fertilidad masculina o femenina ni del desarrollo embrionario temprano en las ratas con dosis inhalables de hasta 3068 microgramos/kg (valor éste aproximadamente 2332 veces más alto que la dosis de 5 microgramos sobre la base del $AUC_{(0-24h)}$) [92].

No se observó ningún efecto sobre el apareamiento, la fertilidad ni la conservación de las implantaciones con vida hasta el Día 14/15/16 de gestación en las ratas del grupo F1 con dosis inhaladas de hasta 3665 microgramos/kg/día (aproximadamente 2332 veces la dosis de 5 microgramos sobre la base del $AUC_{(0-24h)}$) [92].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Genotoxicidad

La mutagenicidad *in vitro* para el tiotropio o para el olodaterol solos no indicó ningún potencial genotóxico [90,92]. En la prueba de micronúcleo de médula ósea de rata *in vivo*, tras la inhalación en niveles de dosis de hasta 2266+2174 microgramos/kg/día de tiotropio+olodaterol durante 4 semanas (proporción de dosis de 1:1), la combinación no evidenció potencial genotóxico alguno [93].

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para esta combinación.

Tiotropio:

El tiotropio no evidenció ningún potencial carcinogénico en los respectivos estudios realizados en ratones y ratas [90].

Olodaterol:

El tratamiento de las ratas durante su lapso vital indujo la formación de leiomiomas del mesovario específicos de la clase y de los roedores con exposiciones que fueron aproximadamente 2235 veces y 715 veces más altas que la exposición lograda con la dosis de 5 microgramos (sobre la exposición sistémica). El tratamiento de ratones durante su lapso vital indujo la formación de tumores de la musculatura lisa específicos de la clase y de los roedores (leiomiomas, leiomiomasarcomas) del útero e incidencias de hiperplasia focal de estroma del cordón sexual e hiperplasia focal lútea en los ovarios con exposiciones aproximadamente 477 a 3596 veces más altas que la exposición lograda con la dosis de 5 microgramos (en la exposición sistémica), lo cual también es considerado específico de la clase y de los roedores (múltiplos de exposición). Ninguno de estos dos estudios reveló evidencia alguna de riesgos relacionados con el olodaterol para los seres humanos en lo que respecta a la carcinogenicidad o la toxicidad crónica [92].

En la prueba de micronúcleo de médula ósea de ratas *in vivo* efectuada tras la exposición por inhalación (hasta aproximadamente 1092 veces la dosis de 5 microgramos sobre la base del AUC_(0-24h)) y las pruebas de mutagenicidad (prueba de Ames, prueba de linfoma de ratón) *in vitro*, olodaterol no evidenció ningún potencial genotóxico hasta niveles de dosis muy altos. Se observó una frecuencia incrementada de micronúcleos en las ratas tras la exposición i.v. en dosis de como mínimo 5500 veces la dosis de 5 microgramos sobre la base del AUC_(0-24h), la cual podría estar relacionada con la potenciación de la eritropoyesis (compensatoria) que genera este fármaco.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 25°C. Una vez que el cartucho se inserta en el inhalador RESPIMAT, es estable por 3 meses.

Respimat Reusable:

Uso recomendado: 6 cartuchos por inhalador

Nota: El funcionamiento del inhalador RESPIMAT reusable ha sido demostrado en pruebas para 540 puffs (correspondientes a 9 cartuchos)."

Boehringer Ingelheim GmbH

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Referencias

1. Hamilton, A. and K. Tetzlaff, *Clinical Overview*.(c01725963)
2. Kunz, C., *Summary of Clinical Safety*.(c01735070)
3. Stephan, F., et al., *Pharmacokinetics, safety and tolerability of a single dose of BI 1744 CL (20 mcg administered with the Respimat π Inhaler) in patients with mild and moderate hepatic impairment (Child Pugh classifications A and B) in comparison to a single dose of BI 1744 CL (30 mcg administered with the Respimat π Inhaler) in subjects with normal hepatic function in a monocentric, open label, parallel group Phase I trial*.(U10-2864-01)
4. Hamilton, A., K. Tetzlaff, and C. Kunz, *Olodaterol Clinical Summary*.(U12-3243-01)
5. Rost, K.L., et al., *The pharmacokinetics, safety and tolerability of tiotropium (4.8 mcg, single i.v. dose) in outpatients with renal impairment in comparison to healthy subjects (open label, group comparison, two-centre study)*.(U00-1289)
6. *Clinical Summary (CTD 2.7, Section 2.7.1 Summary of biopharmaceutical studies and associated analytical methods)*.(U05-1811)
7. Serby, C.W., et al., *A multiple dose comparison of 18 mcg of Tiotropium inhalation capsules and placebo in a one-year, double-blind, safety and efficacy study in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*.(U99-3169)
8. M., V. and W. T., *RESPIMAT REUSABLE SUMMARY OF USABILITY TESTS*.(ra00865555)
9. Yildirim and O., *Usability Test of Respimat IFU design concepts*.(ra00686267)
10. *Fenoterol (hydrobromide)*. 1991: p. F23-F25.(P93-1727)
11. Sly, R.M., *Adverse effects and complications of treatment with beta adrenergic agonist drugs*. *J Allergy Clin Immunol* 1985. 75:443-449.(P85-1692)
12. Cuccurullo, F., *Mechanism of isoproterenol-induced angina pectoris in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and normal coronary arteries*. *Am J Cardiol* 1987. 60(8):667-673.(R94-1033)
13. Newnham DM, W.N., Lipworth BJ, McDevitt DG, *Single dosing comparison of the relative cardiac beta1/beta2 activity of inhaled fenoterol and salbutamol in normal subjects*. *Thorax* 1993. 48(6):656-658.(P93-1709)
14. Main EK, M.D., Gabbe SG, *Chronic oral terbutaline tocolytic therapy is associated with maternal glucose intolerance*. *Am J Obstet Gynecol* 1987. 157(3):644-647.(R94-1032)
15. Cornelissen, P.J.G., A. Mueller, and H.G. Schaefer, *A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover efficacy and safety comparison of 4-week treatment periods of two doses [5 μ g (2 actuations of 2.5 μ g) and 10 μ g (2 actuations of 5 μ g)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, tiotropium inhalation powder capsule (18 μ g) delivered by the HandiHaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. [*BI Trial* 205.250].(U04-2041)
16. Van Anel, A.E., L. Korducki, and M. Leon, *A randomised, double-blind, placebo-and active controlled, parallel group efficacy and safety comparison of 12-week treatment periods of two doses [5 μ g (2 actuations of 2.5 μ g) and 10 μ g (2 actuations of 5 μ g)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, placebo and ipratropium bromide inhalation aerosol (MDI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Date: [*BI Trial* 205.252].(U04-3343)
17. Van Anel, A.E. and L. Korducki, *A randomised, double-blind, placebo-and active controlled, parallel group efficacy and safety comparison of 12-week treatment periods of two doses [5 μ g (2 actuations of 2.5 μ g) and 10 μ g (2 actuations of 5 μ g)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, placebo and ipratropium bromide inhalation aerosol (MDI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. [*BI Trial* 205.251].(U04-3400)
18. Cornelissen, P.J.G., A. Mueller, and H.G. Schaefer, *A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover efficacy and safety comparison of 4-week treatment periods of two doses [5 μ g (2 actuations of 2.5 μ g) and 10 μ g (2 actuations of 5 μ g)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, tiotropium inhalation powder capsule (18 μ g) delivered by the HandiHaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. [*BI Trial* 205.249].(U05-1949)
19. Towse, L.J. and J.P. Blatchford, *A randomised, double-blind, placebo- controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses [5 μ g (2 actuations of 2.5 μ g) and 10 μ g (2 actuations of 5 μ g)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat π inhaler in Patients with Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. [*BI Trial* 205.254].(U05-2112-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLOTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

20. Towse, L.J. and J.P. Blatchford, *A randomised, double-blind, placebo- controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses [5 µg (2 actuations of 2.5 µg) and 10 µg (2 actuations of 5 µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat® inhaler in Patients with Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.255].(U05-2113)*
21. Nottbohm, A., *Clinical Overview: Spiriva Respimat, addition of asthma indication.*(U13-1598-01)
22. Korducki, L., *Summary of Clinical Safety - Supplement. Trials* 1-6.(c02155272)
23. de la Hoz, A., Kloer, L., *clinical summary documents. Trial* 9.(c18521687)
24. Feifel, U., K.L. Rominger, and D. Neubacher, *A multiple increasing dose tolerance study after inhalant administration of 1x10 µg, 1x40 µg and 1x80 µg / 24 h of BA 679 BR BINEB for 14 days in healthy volunteers.*(U97-2426)
25. Speck, G.A., G. Wallenstein, and L. Wagner, *Tiotropium bromide and BEA 2108 CL, new long-acting anticholinergics exhibiting very slow dissociation kinetics from human muscarinic receptor subtypes.*(U93-0225)
26. Speck, G.A. and M. Wolf, *New mathematical model for the determination of the slow dissociation kinetics of the long acting antimuscarinics tiotropium bromide and BEA 2108 BR in comparison to ipratropium bromide from human muscarinic receptors.*(U99-1004)
27. Disse, B., et al., *BA 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. Life Sci.* 1993, **52**(5/6): p. 537-544.(P93-0539)
28. Takahashi, T., et al., *Effect of Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. Am J Respir Crit Care Med.* 1994, **150**(6): p. 1640-1645.(P94-3014)
29. Haddad, E.B., J.C. Mak, and P.J. Barnes, *Characterization of [3H]Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. Mol Pharmacol.* 1994, **45**(5): p. 899-907.(P94-6623)
30. Bechtel, W.D., H. Ensinger, and J. Mierau, *Ba 679 BR: Biochemical characterization of Ba 679 BR in vitro.*(U90-0561)
31. Reichl, R., et al., *Report on the bronchospasmolytic effect of the anticholinergic agent Ba 679 BR.*(U91-0455)
32. Reichl, R. and H. Peil, *Protective effect of ipratropium bromide, Ba 679 BR and BEA 2108 BR after inhalation against acetylcholine induced collapse in conscious guinea pigs.*(U94-0070)
33. Reichl, R. and I. Leimer, *Bronchoprotective effect and antagonism against Pilocarpine induced salivation of Ba 679 BR after single and repeated treatment in guinea pigs.*(U94-0005)
34. Reichl, R., *Influence of repeated once daily inhalation of tiotropium bromide on lung function, lacrimation and heart rate in conscious dogs.*(U99-1413)
35. Bouvssou, T., *Pharmacological characterization of olodaterol, a novel inhaled beta2-adrenoceptor agonist exerting a 24-hour-long duration of action in preclinical models. J Pharmacol Exp Ther* 2010, **334**(1): 53-62.(P10-07776)
36. Ritzhaupt, A., et al., *A double-blind, randomised, placebo controlled, three-way cross-over study with an open label positive control (moxifloxacin) to assess the influence of inhaled tiotropium once daily over twelve days on the QTc interval of the ECG in healthy male and female volunteers. 21 December 2005.*(U05-2617)
37. Platz, J., et al., *A double-blind, randomised, placebo controlled, six-way crossover study including an open-label positive control (moxifloxacin) to assess the influence of via Respimat® inhaled BI 1744 CL (single doses of 10 mcg, 20 mcg, 30 mcg and 50 mcg) on the QT/QTc interval of the ECG in healthy male and female volunteers.*(U08-1543-02)
38. Dr. W.S., S.M. Dr. and K. Lawrence, *A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnado™ I] Trial 1.*(c01735218)
39. Hemani, M., B.B. Dr. and Y.Z. Dr., *A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 / 5 mcg, 5 / 5 mcg) delivered by the Respimat® Inhaler, on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [Torracto™] Trial 6.*(c01735246)
40. Dr. W.S., S.M. Dr. and K. Lawrence, *A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 mcg / 5 mcg; 5 mcg / 5 mcg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

- the individual components (2.5 mcg and 5 mcg tiotropium, 5 mcg olodaterol) (delivered by the Respimat π Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnado π 2] Trial 2.(c01735249)*
41. Dr. W.S., S.M. Dr. and K. Lawrence, Combined analysis of efficacy data obtained in the twin studies 1237.5 and 1237.6 - Randomised, double-blind, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 mcg / 5 mcg; 5 mcg / 5 mcg) (delivered by the Respimat π Inhaler) compared with the individual components (2.5 mcg and 5 mcg tiotropium, 5 mcg olodaterol) (delivered by the Respimat π Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnadoTM 1 and TOnadoTM 2]. Trials 1 and 2.(c02098902)
 42. Hollaenderova Z., L.L., Carter K., A randomised, double-blind, active-controlled parallel group study to evaluate the effect of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination compared with tiotropium on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) exacerbation in patients with severe to very severe COD (DYNAGITO) Trial 9.(c11781622)
 43. de la Hoz, A., Clinical Overview Exacerbation. Trial 9.(c20458900)
 44. Towse, et al., Clinical Trial Report. Trial 7.(c02850414)
 45. Towse, et al., Clinical Trial Report. Trial 8.(c03025733)
 46. O'Keefe, et al., Clinical Overview Statement - Update of the CCDS to include additional information from two new Phase IIIb trials (1237.25 and 1237.26) concerning the efficacy of Tio+Olo 5/5 mcg in improving HROoL, as measured by SGRQ, in patients with COPD. Trials 7 and 8. -(c09114215)
 47. Dr. W.S., et al., Randomised, double-blind, placebo-controlled, 6 treatment, 4 period, incomplete cross-over trial to characterise the 24-hour lung function profiles of tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 mcg, 5/5 mcg), tiotropium (2.5 mcg, 5 mcg) and olodaterol (5 mcg) (oral inhalation, delivered by the Respimat π Inhaler) after 6 weeks once daily treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [VIVACITOTM].(c02093555)
 48. Formella, S., et al., A randomised, double-blind, 3-way crossover study to compare pharmacokinetics and safety of 10 π g BI 1744 CL plus 5 π g tiotropium bromide given as fixed dose combination via the Respimat π Inhaler with the pharmacokinetics and the safety of the single agents, i.e. 10 π g BI 1744 CL and 5 π g tiotropium bromide, delivered via the Respimat π Inhaler following 21 day treatment periods in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).(U09-1422-03)
 49. Stephan, F., P. Juliane, and P. Anna, A randomised, double-blind, placebo-controlled (within dose groups) study to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising inhaled doses (0.5 mcg to 70 mcg administered with the Respimat π) of BI 1744 CL in healthy male and female volunteers.(U06-1418-01)
 50. Paul, K., K. Larry, and P. Juliane, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 mcg, 5 mcg, 10 mcg, 20 mcg) Delivered by the Respimat π Inhaler in Patients with COPD.(U09-3125-01)
 51. Towse, L., et al., A multicentre, randomised, placebo- and active-controlled, 5-way crossover trial to characterise the pharmacokinetics and evaluate the bronchodilator efficacy and safety of once-daily tiotropium delivered (double-blind) from the Respimat π inhaler as solution for inhalation (1.25, 2.5, 5 π g or placebo) and as inhalation powder (18 π g) from the HandiHaler π (open-label) after 4 week-treatment periods in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).(U13-1531)
 52. Schilling, J.C., K.L. Rominger, and E. Freund, Tolerability and preliminary pharmacokinetics of Ba 679 BR after inhalation of single increasing doses (40-320 mcg) by healthy volunteers.(U93-0774)
 53. Schilling, J.C., et al., BA 679 BR: tolerability and pharmacokinetics of BA 679 BR after inhalation of multiple doses of 80 mcg o.d. or 160 mcg o.d. BA 679 BR or placebo over 7 days by healthy volunteers.(U93-0939)
 54. Schilling, J.C., et al., BA 679 BR: Tolerability and pharmacokinetics of BA 679 BR after inhalation of multiple doses of 10 mcg o.d. or 20 mcg o.d. or 40 mcg o.d. BA 679 BR over 14 days by healthy volunteers.(U93-0940)
 55. Luik, G., H.G. Leimer, and K.L. Rominger, A controlled randomised and double blind increasing dose tolerance study after intravenous administration of BA 679 BR (dosage: 3 - 18 mcg) in male healthy volunteers.(U98-2282)
 56. Puyal, C. and C. Leledy, Pharmacodynamic and pharmacokinetic dose ranging study of tiotropium bromide administered via Respimat device in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A randomised, 3-week multiple-dose, placebo controlled, intraformulation double-blind, parallel group study.(U00-0077)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

57. Dr.S.Formella, J. Platz, and A. Pivovarov, *Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising inhalative doses (2.5 mcg, 10 mcg, and 30 mcg) of BI 1744 CL for 14 days in healthy male and female volunteers (doubleblind, randomised, placebo controlled [at each dose level] study).*(U07-2062)
58. Dr. L.H., et al., *Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy (bronchodilation) and safety of 4 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (2 mcg, 5 mcg, 10 mcg, 20 mcg) delivered by the Respimat \pm inhaler in patients with asthma.*(U09-1850-01)
59. Feifel, U., K.L. Rominger, and D. Neubacher, *Pharmacokinetics and bioavailability of Tiotropium after intravenous (14.4 mcg), oral (64 mcg) and inhalational (108 mcg) administration in healthy male volunteers (open, randomised, 3 parallel groups).*(U99-1315)
60. Stephan, F., et al., *Investigation of the metabolism and pharmacokinetics of 20 mcg (calculated as free base) [14C]BI 1744 CL administered as a 3-hour infusion and 40 mcg (calculated as free base) [14C]BI 1744 CL administered as an oral solution.*(U08-2268-01)
61. Sauer, A., *Protein binding of [3H]tiotropium in human plasma.*(U99-1707)
62. Richter, I., *Whole-body autoradiographical investigations with Ba 679 BR in rats after intravenous, intratracheal and oral administration.*(U90-0448)
63. Oiwa, Y. and K. Yokoyama, *Tissue distribution of 14C-Ba 679 BR after intravenous administration to male rats.*(U99-0210)
64. Muir, J., *Determination of the In Vitro Binding of [¹⁴C]BI 1744 CL to the Plasma Proteins and Blood Cells of Rat, Dog and Man Using Equilibrium Dialysis.*(U04-1983)
65. Fuchs, H., *[14C]BI 1744 CL: Binding to proteins in mouse and rabbit plasma in vitro.*(U06-1533)
66. Ludwig, E. and T. Ebner, *Ba 679 BR: comparison of hydrolysis by plasma samples of various animal species and by human plasma.*(U98-2865)
67. Ludwig-Schwellinger, E., R. Lotz, and T. Ebner, *In vitro metabolism of Ba 679 BR: comparative investigations with human liver microsomes and liver microsomes of various animal species.*(U99-1348)
68. Ludwig-Schwellinger, E., R. Lotz, and T. Ebner, *Comparative in vitro investigations of Ba 679 BR in human and rat hepatocytes.*(U99-1349)
69. Stefan, B., *Metabolism of BI 1744 in humans.*(U09-1129-02)
70. Schnapp and Andreas, *In vitro pharmacological characterization of CD 992 AC and BI 1003973 CL: Determination of agonistic potency and efficacy for the human beta 1 and beta 2 adrenoceptors using the accumulation of cAMP in CHO-K1 cells expressing the respective receptors as fuF3.*(U06-2150-2)
71. Casarsa and Paola, *In vitro pharmacological characterization of BI1743 CL, CD992 XX.*(U10-1323-01)
72. Casarsa and Paola, *In vitro pharmacological characterization of CD 12656.*(U10-2582-01)
73. Eva, L., *Investigation of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of [14C]BI 1744 CL.*(U06-1439)
74. Ebner, T., *In vitro phase II metabolism of BI 1744.*(U10-1331-01)
75. Sharma, A., *Metaanalysis of tiotropium noncompartmental pharmacokinetic parameters across various Tiotropium trials in COPD patients.*(U13-2380-01)
76. Katja, B., et al., *Analysis of covariate effects on olodaterol pharmacokinetic parameters in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma from trials 1222.5 and 1222.6.*(U10-2212-01)
77. Dr Piet, J.G.C., et al., *Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, 5-Way Cross-Over Study to Assess the Efficacy and Safety of a Single Dose of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 mcg, 5 mcg, 10 mcg, 20 mcg) in COPD Patients Followed by Open-Label BI 1744 CL (40 mcg).*(U07-1743)
78. Keiko, S., et al., *A double-blind, randomised, placebo-controlled (within a dose group) study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple rising inhalative doses (5 mcg, 10 mcg and 20 mcg) of BI 1744 CL for 14 days in healthy male volunteers.*(U08-3758-01)
79. Ayako, T., et al., *Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 4 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (2 mcg, 5 mcg, 10 mcg) delivered by the Respimat \pm inhaler in Japanese patients with COPD.*(U10-2537-01)
80. Lisa, A., et al., *Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2 actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) delivered by the Respimat \pm inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).*(U10-3192-01)
81. Lisa, A., et al., *Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPIOLTO RESPIMAT SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

- actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) delivered by the Respimat π inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).(U10-3193-01)*
82. Lorna, H., et al., A randomised, double-blind, double-dummy, placebocontrolled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2 actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) delivered by the Respimat π Inhaler, and 48 weeks of twice daily Foradil π (12 mcg) delivered by the Aerolizer π Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).(U10-3194-01)
 83. Lorna, H., et al., A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 mcg [2 actuations of 2.5 mcg] and 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) delivered by the Respimat π Inhaler, and 48 weeks of twice daily Foradil π (12 mcg) delivered by the Aerolizer π Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).(U10-3195-01)
 84. Dr, S.F., et al., Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single dose of BI 1744 CL (30 mcg administered with the Respimat π Inhaler) in patients with severe renal impairment in comparison to subjects with normal renal function in a monocentric, open-label, parallel-group Phase I trial.(U10-2081-01)
 85. Dr, V.M., et al., Relative bioavailability of 10 mcg olodaterol (solution for inhalation administered with the Respimat π) at steady state alone or in combination with multiple doses of 400 mg q.d. fluconazole (hard capsule) in healthy male and female volunteers (an open label, fixed sequence, Phase I study).(U10-3391-01)
 86. Dr, V.M., et al., Relative bioavailability of 10 mcg olodaterol (solution for inhalation administered with the Respimat π) at steady state alone or in combination with multiple doses of 400 mg q.d. ketoconazole (tablet) in healthy male and female volunteers (an open-label, fixed sequence, Phase I study).(U10-3390-01)
 87. Kaegler, M. and T. Litz, BI 1744 CL and tiotropium bromide (Ba 679 BR): Acute toxicity - Acute Toxic Class Method in mice by inhalation.(U06-1184)
 88. Kaegler, M. and T. Litz, BI 1744 CL and tiotropium bromide (Ba 679 BR): Acute toxicity - Acute Toxic Class Method in rats by inhalation.(U06-1182)
 89. Kaegler, M., et al., BI 1744 CL/tiotropium bromide -Ba 679 BR-: 13-week inhalation toxicity study in Beagle dogs with a 6-week recovery period.(U09-2249)
 90. Johnson, N.F., Nonclinical overview Spiriva Respimat.(U05-2616)
 91. Johnson, N.F., Expert report on the toxico-pharmacological (pre-clinical) documentation of tiotropium 18 mcg inhalation powder, hard capsules.(U00-1722)
 92. Mauz, A., M. Pieper, and S. Blattner, Olodaterol Nonclinical Overview.(U12-1408)
 93. Greischel, A., X.Y. Li, and M. Wein, BI 1744 CL and Ba 679 BR (1:1 combination): 4-week inhalation toxicity study in rats including safety pharmacology (nervous and respiratory systems) with a 4-week recovery period.(U06-1893)

1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL