

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spiolto Respimat 2,5 microgramos/2,5 microgramos, solución para inhalación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La dosis liberada es de 2,5 microgramos de tiotropio (como bromuro monohidrato) y 2,5 microgramos de olodaterol (como hidrocloreto) por pulsación.

La dosis liberada es la dosis disponible para el paciente después de pasar por la boquilla.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,0011 mg de cloruro de benzalconio en cada pulsación.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación

Solución para inhalación transparente, incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Spiolto Respimat está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento es únicamente para uso por vía inhalatoria. El cartucho solo puede introducirse y utilizarse con el inhalador Respimat.

Una dosis son dos pulsaciones del inhalador Respimat.

Adultos

La dosis recomendada es de 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol administrados en dos pulsaciones mediante el inhalador Respimat una vez al día y a la misma hora.

No debe superarse la dosis recomendada.

Población de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar Spiolto Respimat a la dosis recomendada.

Insuficiencia hepática e insuficiencia renal

Spiolto Respimat contiene tiotropio que se excreta predominantemente por vía renal y olodaterol que se metaboliza predominantemente en el hígado.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada pueden utilizar Spiolto Respimat a la dosis recomendada.

No se dispone de datos sobre el uso de olodaterol en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar Spiolto Respimat a la dosis recomendada.

En pacientes con insuficiencia moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) ver 4.4 y 5.2.

Spiolto Respimat contiene olodaterol. La experiencia con el uso de olodaterol en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Spiolto Respimat en la población pediátrica (menores de 18 años).

Forma de administración

Este medicamento es únicamente para uso por vía inhalatoria. El cartucho solo puede introducirse y utilizarse con el inhalador Respimat recargable. Respimat es un dispositivo inhalador que genera un aerosol para inhalación. Está diseñado para usarse en un único paciente y destinado a proporcionar varias dosis por cartucho.

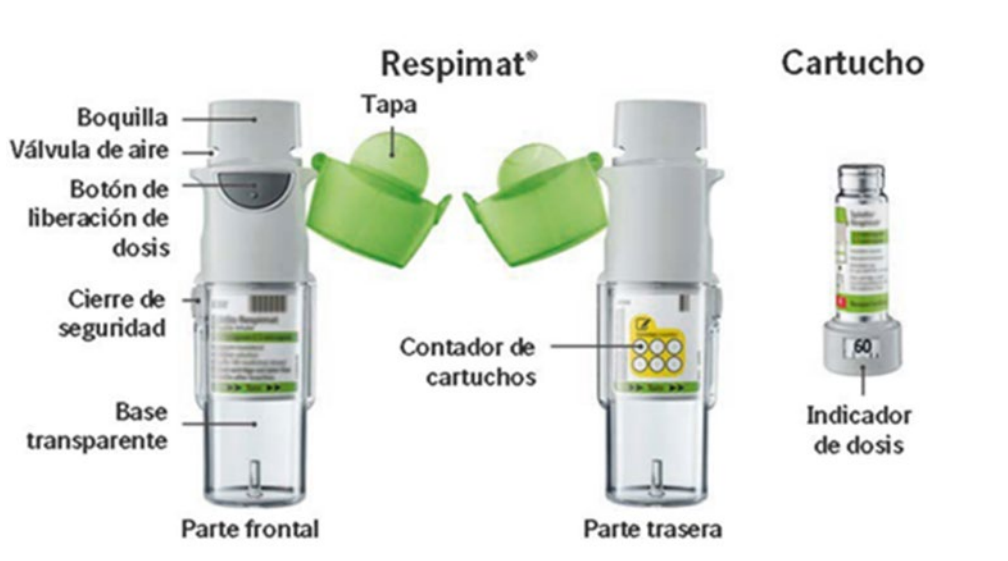
El inhalador Respimat recargable permite sustituir el cartucho y puede usarse hasta con 6 cartuchos.

Los pacientes deben leer las instrucciones de uso del inhalador Respimat recargable antes de empezar a usar Spiolto Respimat.

Para asegurar la correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios sobre cómo usar el inhalador.

Instrucciones para el manejo y uso del inhalador Respimat recargable

El paciente necesitará usar este inhalador UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que se use, realizar DOS PULSACIONES.



- Si Spiolto Respimat no se ha utilizado durante más de 7 días realizar una pulsación hacia el suelo.
- Si Spiolto Respimat no se ha utilizado durante más de 21 días, repetir los pasos del 4 al 6 descritos en “Preparación para el uso” hasta que se observe una nube. Entonces repetir los pasos del 4 al 6 tres veces más.

Cómo mantener el inhalador recargable

Limpiar la boquilla incluyendo la parte metálica que se encuentra dentro de la misma, solo con un trapo húmedo o un pañuelo, al menos una vez a la semana.

Cualquier pequeña decoloración de la boquilla no afecta el funcionamiento del inhalador Respimat recargable. Si es necesario, limpiar la parte exterior del inhalador Respimat recargable con un trapo húmedo.

Cuándo cambiar el inhalador

Cuando el paciente haya usado 6 cartuchos con el mismo inhalador, conseguir un nuevo envase de Spiolto Respimat conteniendo un inhalador.







Preparación para el uso

1. Retirar la base transparente

- Mantener la tapa cerrada.
- Presionar el cierre de seguridad mientras se retira la base transparente con la otra mano.



<p>2. Insertar el cartucho</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insertar el cartucho dentro del inhalador. • Colocar el inhalador sobre una superficie firme y empujar firmemente hacia abajo hasta que haga clic. 	 <p>The diagram illustrates the process of inserting the cartridge. On the left, a hand holds the inhaler with the cartridge being inserted. On the right, the inhaler is shown being pushed down onto a flat surface, with a green arrow indicating the downward motion and the word "CLIC" indicating the sound of the click.</p>
<p>3. Registrar el cartucho y volver a colocar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marcar la casilla de la etiqueta del inhalador para hacer el seguimiento del número de cartuchos. • Volver a colocar la base transparente en su sitio hasta que haga clic. 	 <p>The diagram shows two steps. On the left, a hand uses a blue pen to mark a box on the inhaler's label. On the right, the transparent base is being snapped back onto the inhaler, with a green arrow indicating the direction of movement and the label "Base transparente" pointing to the base.</p>
<p>4. Girar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantener la tapa cerrada. • Girar la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). 	 <p>The diagram shows a hand rotating the transparent base of the inhaler. A green curved arrow indicates the direction of rotation. The label "Flechas" points to the arrows on the base.</p>
<p>5. Abrir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abrir la tapa completamente. 	 <p>The diagram shows the lid of the inhaler being lifted. A green curved arrow indicates the upward motion. The label "Tapa" points to the lid.</p>

6. Pulsar

- Dirigir el inhalador hacia el suelo.
- Pulsar el botón de liberación de dosis.
- Cerrar la tapa.
- Repetir los pasos 4 a 6 hasta observar una nube.
- **Después de observar una nube,** repetir los pasos 4 a 6 tres veces más.

Ahora el inhalador está listo para ser utilizado y liberará 60 pulsaciones (30 dosis).



Uso diario

GIRAR

- Mantener la tapa cerrada.
- **GIRAR** la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).



ABRIR

- **ABRIR** la tapa completamente.



PULSAR

- Espirar lenta y profundamente.
- Cerrar los labios alrededor de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire. Apuntar con el inhalador hacia el fondo de la garganta.
- Mientras se inspira lenta y profundamente a través de la boca, **PULSAR** el botón de liberación de dosis y continuar inspirando lentamente mientras resulte cómodo.
- Mantener la respiración durante 10 segundos o hasta que sea posible.
- Repetir los pasos **GIRAR, ABRIR, PULSAR** para completar el total de 2 pulsaciones.
- Cerrar la tapa hasta que se vuelva a usar el inhalador.



Cuándo cambiar el cartucho de Spiolto Respimat

El indicador de dosis muestra cuantas pulsaciones quedan en el cartucho.



Quedan 60 pulsaciones.



Quedan menos de 10 pulsaciones. Conseguir un nuevo cartucho.



El cartucho se ha agotado. Girar la base transparente para aflojarla. El inhalador está ahora bloqueado. Sacar el cartucho del inhalador. Insertar un nuevo cartucho hasta que haga clic (consultar el paso 2). El nuevo cartucho sobresaldrá más que el primer cartucho (continuar con el paso 3). Recuerde volver a colocar la base transparente para desbloquear el inhalador.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a tiotropio u olodaterol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de hipersensibilidad a atropina o sus derivados, p. ej. ipratropio u oxitropio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Asma

Spiolto Respimat no debe ser utilizado para asma. La eficacia y seguridad de Spiolto Respimat en asma no han sido estudiadas.

No para uso agudo

Spiolto Respimat no está indicado en el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros fármacos administrados por vía inhalatoria, Spiolto Respimat puede causar broncoespasmos paradójicos que pueden ser potencialmente mortales. En caso de producirse un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con Spiolto Respimat de inmediato y sustituir por un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos relacionados con tiotropio

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

Dada la actividad anticolinérgica de tiotropio, Spiolto Respimat debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

Síntomas oculares

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del aerosol en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de Spiolto Respimat y consultar inmediatamente un especialista.

Caries dental

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), Spiolto Respimat solo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática de tiotropio aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver 5.2.).

Efectos cardiovasculares

Se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes con historia de infarto de miocardio durante el año anterior, arritmia cardíaca inestable o potencialmente mortal, hospitalizados debido a insuficiencia cardíaca durante el año anterior o con diagnóstico de taquicardia paroxística (> 100 latidos por minuto). Por lo tanto, la experiencia en estos grupos de pacientes es limitada. Spiolto Respimat debe utilizarse con precaución en estos grupos de pacientes.

Como con otros agonistas beta₂-adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes medido por aumentos de la frecuencia del pulso, de la presión arterial y/u otros síntomas. En caso de producirse estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Además, se ha notificado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el

electrocardiograma (ECG), como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones.

Los agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada deben administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, particularmente enfermedad coronaria isquémica, descompensación cardíaca grave, arritmias cardíacas, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, hipertensión y aneurisma; en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis; en pacientes con prolongación del intervalo QT o sospecha de prolongación del intervalo QT (p.ej. QT > 0,44 s) y en pacientes especialmente sensibles a los efectos de las aminas simpaticomiméticas.

Hipopotasemia

Los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden producir hipopotasemia significativa en algunos pacientes, lo cual puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos adversos cardiovasculares. El descenso de los niveles de potasio en sangre suele ser transitorio y no requiere suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia se puede ver potenciada por la hipoxia y por el tratamiento concomitante (ver sección 4.5), lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Hiperglucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta₂-adrenérgicos puede producir aumentos de la glucosa en sangre.

Anestesia

Se requiere precaución en el caso de intervención quirúrgica planificada con anestésicos de hidrocarburos halogenados debido al aumento de la susceptibilidad a los efectos cardíacos adversos de los agonistas beta broncodilatadores.

Spiolto Respimat no debe utilizarse en combinación con otras medicaciones que contengan agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada.

A los pacientes que hayan estado tomando agonistas beta₂-adrenérgicos de acción corta por vía inhalatoria de forma regular (p.ej. cuatro veces al día) se les debe indicar que solo deben usarlos para el alivio de los síntomas respiratorios agudos.

Spiolto Respimat no debe usarse con una frecuencia superior a una vez al día.

Hipersensibilidad

Como con todos los medicamentos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Spiolto Respimat.

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque no se han realizado estudios formales de interacción entre fármacos *in vivo* con Spiolto Respimat y otros medicamentos, Spiolto Respimat inhalado se ha usado de manera simultánea con otros medicamentos para la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta y corticosteroides inhalados sin evidencia clínica de interacciones entre fármacos.

Agentes anticolinérgicos

La administración conjunta de bromuro de tiotropio, un componente de Spiolto Respimat, con otros medicamentos anticolinérgicos no se ha estudiado por lo tanto no se recomienda.

Agentes adrenérgicos

La administración simultánea de otros agentes adrenérgicos (administrados solos o como parte de una terapia combinada) puede incrementar las reacciones adversas de Spiolto Respimat.

Derivados de la xantina, esteroides o diuréticos

La administración simultánea de derivados de la xantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede incrementar los efectos hipopotasémicos de los agonistas adrenérgicos (ver sección 4.4).

Betabloqueantes

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden atenuar o antagonizar el efecto de olodaterol. Se podría considerar la administración de betabloqueantes cardiosselectivos, aunque éstos deben ser administrados con precaución.

Inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos, fármacos prolongadores del intervalo QTc

Los inhibidores de la monoaminoxidasa o los antidepresivos tricíclicos u otros fármacos que causan una prolongación del intervalo QTc pueden potenciar el efecto de Spiolto Respimat en el sistema cardiovascular.

Interacciones farmacocinéticas entre fármacos

No se ha observado un efecto relevante en la exposición sistémica a olodaterol en los estudios de interacciones entre fármacos con administración conjunta de fluconazol, utilizado como modelo de inhibición del CYP2C9.

La administración conjunta de ketoconazol como inhibidor potente de la gp-P y del CYP3A4 aumentó la exposición sistémica a olodaterol un 70 %, aproximadamente. No es necesario un ajuste de dosis de Spiolto Respimat.

Las investigaciones *in vitro* han mostrado que olodaterol no inhibe las enzimas CYP o los transportadores de fármacos a las concentraciones plasmáticas alcanzadas en la práctica clínica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Tiotropio

Hay datos muy limitados relativos al uso de Spiolto Respimat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a niveles de exposición clínicamente relevante (ver sección 5.3).

Olodaterol

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de olodaterol durante el embarazo. Los datos no clínicos con olodaterol revelaron efectos típicos de otros agonistas beta₂-adrenérgicos a dosis mayores a las terapéuticas (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Spiolto Respimat durante el embarazo.

Como otros agonistas beta₂-adrenérgicos, olodaterol, un componente de Spiolto Respimat, puede inhibir el parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino.

Lactancia

No hay datos clínicos disponibles de mujeres lactantes expuestas a tiotropio y/o olodaterol.

En estudios en animales con tiotropio y olodaterol, se han detectado las sustancias y/o sus metabolitos en la leche de ratas lactantes pero se desconoce si tiotropio y/o olodaterol se excretan en la leche materna.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Spiolto Respimat tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Spiolto Respimat para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto en la fertilidad de tiotropio y olodaterol o la combinación de ambos componentes. Los estudios preclínicos realizados con los componentes individuales tiotropio y olodaterol no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad (ver 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

De todos modos, se debe informar a los pacientes de que se han notificado mareos y visión borrosa con el uso de Spiolto Respimat. Por ello, se recomienda tener precaución al conducir un coche o utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan dichos síntomas, deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Muchas de las reacciones adversas listadas pueden asignarse a las propiedades anticolinérgicas de bromuro de tiotropio o a las propiedades β₂-adrenérgicas de olodaterol, los componentes de Spiolto Respimat.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas listadas a continuación se basan en porcentajes de tasas de incidencia bruta de reacciones adversas al fármaco (es decir, acontecimientos atribuidos a Spiolto Respimat) observadas en el grupo de tiotropio 5 microgramos/olodaterol 5 microgramos (5.646 pacientes), recopiladas de 8 ensayos clínicos activos o controlados con placebo, con grupos paralelos, en pacientes con EPOC, con periodos de tratamiento en un rango de 4 a 52 semanas.

Las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos con Spiolto Respimat se muestran a continuación siguiendo la clasificación por órganos y sistemas.

También se incluyen todas las reacciones adversas previamente notificadas con uno de los componentes individuales.

La frecuencia se define según la siguiente convención:

Muy frecuente (≥1/10); *frecuente* (≥1/100 a <1/10); *poco frecuente* (≥1/1.000 a <1/100); *rara* (≥1/10.000 a <1/1.000); *muy rara* (<1/10.000), *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Deshidratación	no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	poco frecuente
	Insomnio	rara
	Cefalea	poco frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa	rara
	Glaucoma	no conocida
	Aumento de la presión intraocular	no conocida
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	rara
	Taquicardia	poco frecuente
	Palpitaciones	rara
	Taquicardia supraventricular	rara
Trastornos vasculares	Hipertensión	rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	poco frecuente
	Disfonía	poco frecuente
	Laringitis	rara
	Faringitis	rara
	Epistaxis	rara
	Broncoespasmo	rara
	Sinusitis	no conocida
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	poco frecuente
	Estreñimiento	rara
	Candidiasis orofaríngea	rara
	Gingivitis	rara
	Náuseas	rara
	Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico	no conocida
	Disfagia	no conocida
	Reflujo gastroesofágico	no conocida
	Glositis	no conocida
	Estomatitis	rara

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	Caries dental	no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	rara
	Angioedema	rara
	Urticaria	rara
	Prurito	rara
	Reacción anafiláctica	no conocida
	Erupción	rara
	Infección de la piel/úlceras en la piel	no conocida
	Piel seca	no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	rara
	Dolor de espalda ¹	rara
	Tumefacción en articulación	rara
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	rara
	Infección del tracto urinario	rara
	Disuria	rara

¹ reacciones adversas notificadas con Spiolto Respimat pero no con los componentes individuales

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Spiolto Respimat combina propiedades anticolinérgicas y β -adrenérgicas debido a sus componentes tiotropio y olodaterol.

Perfil de reacciones adversas anticolinérgicas

En los ensayos clínicos a largo plazo de 52 semanas de duración con Spiolto Respimat, la reacción adversa anticolinérgica observada más frecuentemente fue la sequedad de boca que ocurrió en aproximadamente el 1,3% de los pacientes tratados con Spiolto Respimat y en 1,7% y 1% en los brazos de tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos, respectivamente. La sequedad de boca provocó el abandono en 2 de 4.968 pacientes tratados con Spiolto Respimat (0,04 %).

Reacciones adversas graves relacionadas con efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento, obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico y retención urinaria.

Perfil de reacciones adversas β -adrenérgicas

Olodaterol, un componente de Spiolto Respimat forma parte del grupo farmacoterapéutico de los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada. Por ello, debe considerarse la aparición de otros efectos adversos no listados arriba, relacionados con la familia de los agonistas β -adrenérgicos tales como arritmia, isquemia miocárdica, angina de pecho, hipotensión, temblores, nerviosismo, espasmos musculares, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica.

d. Otras poblaciones especiales

Puede ocurrir un aumento en el efecto anticolinérgico con el aumento de la edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Hay información limitada sobre la sobredosis con Spiolto Respimat. Spiolto Respimat se ha estudiado a dosis de hasta 5 microgramos/10 microgramos (tiotropio/olodaterol) en pacientes con EPOC y a dosis de hasta 10 microgramos/40 microgramos (tiotropio/olodaterol) en sujetos sanos; no se observaron efectos clínicamente relevantes. Una sobredosis podría provocar efectos antimuscarínicos exagerados de tiotropio y/o efectos β_2 agonistas exagerados de olodaterol.

Síntomas

Sobredosis de tiotropio anticolinérgico

Dosis elevadas de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos.

No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 microgramos de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no hubo reacciones adversas anticolinérgicas sistémicas. Adicionalmente, no se observaron reacciones adversas relevantes más allá de sequedad de boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, tras la administración durante 14 días de una dosis de hasta 40 microgramos de tiotropio solución para inhalación en voluntarios sanos con la excepción de una reducción pronunciada en el flujo salival a partir del séptimo día.

Sobredosis de olodaterol β_2 -agonista

Una sobredosis de olodaterol probablemente provoque efectos exagerados típicos de los agonistas β_2 -adrenérgicos, p.ej. isquemia miocárdica, hipertensión o hipotensión, taquicardia, arritmias, palpitaciones, mareo, nerviosismo, insomnio, ansiedad, cefalea, temblor, boca seca, espasmos musculares, náuseas, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica.

Tratamiento en caso de sobredosis

El tratamiento con Spiolto Respimat debe ser interrumpido. Aplicar tratamiento de apoyo y sintomático. En casos graves se requiere hospitalización. Se puede considerar el uso de betabloqueantes cardiosselectivos, pero sólo bajo vigilancia extrema ya que el uso de betabloqueantes adrenérgicos puede provocar broncoespasmo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias; adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos, código ATC: R03AL06

Mecanismo de acción

Spiolto Respimat

Spiolto Respimat es una combinación a dosis fijas de una solución para inhalación que contiene tiotropio, un antagonista del receptor muscarínico de acción prolongada y olodaterol, un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada (LAMA/LABA) que se libera a través del inhalador de nube de vapor suave Spiolto Respimat.

Los dos principios activos proporcionan una broncodilatación añadida debido a sus diferentes mecanismos de acción. Dado que los receptores muscarínicos parecen ser más prominentes en las vías respiratorias centrales y los receptores adrenérgicos β_2 tienen un nivel de expresión mayor en las vías respiratorias periféricas, la combinación de tiotropio y olodaterol proporciona una broncodilatación óptima en todas las regiones de los pulmones.

Tiotropio

El bromuro de tiotropio es un antagonista específico de los receptores muscarínicos de acción prolongada. Tiene una afinidad similar por los diferentes subtipos M1 a M5. En las vías aéreas, el bromuro de tiotropio se une, de forma competitiva y reversible, a los receptores M3 de la musculatura lisa bronquial, antagonizando los efectos colinérgicos (broncoconstrictores) de la acetilcolina, provocando relajación de la musculatura lisa bronquial. El efecto fue dependiente de la dosis y duró más de 24 horas. Como anticolinérgico N-cuaternario, el bromuro de tiotropio es tópicamente (bronco-) selectivo cuando se administra por inhalación, demostrando un rango terapéutico aceptable antes de que aparezcan efectos anticolinérgicos sistémicos.

Olodaterol

Olodaterol tiene una gran afinidad y un alto grado de selectividad por el receptor adrenérgico β_2 humano.

Estudios *in vitro* han mostrado que olodaterol tiene una actividad agonista 241 veces mayor sobre los receptores adrenérgicos β_2 que sobre los receptores adrenérgicos β_1 , y una actividad agonista 2.299 veces mayor en comparación con los receptores adrenérgicos β_3 .

Tras la administración tópica por vía inhalatoria, el compuesto ejerce sus efectos farmacológicos por unión a los receptores adrenérgicos β_2 y su activación.

La activación de estos receptores en las vías respiratorias provoca una estimulación de la adinil ciclasa intracelular, una enzima que actúa de intermediaria en la síntesis del adenosín monofosfato cíclico-3',5' (AMPc). Los niveles elevados de AMPc estimulan la broncodilatación por relajación de las células del músculo liso bronquial.

Olodaterol tiene el perfil preclínico de un agonista selectivo del receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada (LABA), con un inicio de efecto rápido y una duración del efecto de como mínimo 24 horas.

Los receptores beta-adrenérgicos están divididos en tres subtipos: los receptores adrenérgicos β_1 , que se expresan predominantemente en el músculo cardíaco, los receptores adrenérgicos β_2 que se expresan predominantemente en el músculo liso respiratorio, y los receptores adrenérgicos β_3 , que se expresan predominantemente en el tejido adiposo. Los agonistas β_2 causan broncodilatación. A pesar de que el receptor adrenérgico β_2 es el adenorreceptor predominante en el músculo liso respiratorio, también está presente en la superficie de algunas otras células, entre ellas las células epiteliales y endoteliales del pulmón y en el corazón. No se conoce la función exacta de los receptores β_2 en el corazón pero el hecho de que estén presentes aumenta la posibilidad de que incluso los agonistas β_2 -adrenérgicos más selectivos tengan efectos cardíacos.

Efectos sobre la electrofisiología cardíaca

Tiotropio

En un estudio específico sobre el intervalo QT en 53 voluntarios sanos, la administración de 18 microgramos de tiotropio polvo para inhalación y 54 microgramos (es decir, tres veces la dosis terapéutica) durante 12 días no prolongó de manera significativa los intervalos QT del ECG.

Olodaterol

El efecto de olodaterol sobre el intervalo QT/QTc del ECG fue investigado en 24 voluntarios sanos, hombres y mujeres, en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con tratamiento activo (moxifloxacin). Olodaterol administrado en dosis únicas de 10, 20, 30 y 50 microgramos, mostró que, en comparación con placebo, la variación media del valor basal en el intervalo QT en un plazo de 20 minutos a 2 horas después de la administración, aumenta, dependiendo de la dosis, entre 1,6 ms (10 microgramos de olodaterol) y 6,5 ms (50 microgramos de olodaterol), con un límite máximo de los intervalos de confianza bilaterales (90%) de menos de 10 ms en todos los niveles de dosis para los QT corregidos individualmente (QTcI).

El efecto de 5 microgramos y 10 microgramos de olodaterol sobre la frecuencia cardíaca y el ritmo cardíaco se evaluó mediante monitorización continua del registro del ECG durante 24 horas (monitorización Holter) en un subgrupo de 772 pacientes incluidos en los estudios en fase III controlados con placebo de 48 semanas. No se observaron tendencias o patrones relacionados con la dosis o el tiempo para las magnitudes de variaciones medias en cuanto a la frecuencia cardíaca o latidos prematuros. Los cambios desde inicio hasta final del tratamiento en los latidos prematuros no mostraron diferencias significativas entre olodaterol 5 microgramos, 10 microgramos y placebo.

Spiolto Respimat

Dos estudios doble ciego, aleatorizados, de 52 semanas de duración con Spiolto Respimat incluyeron 5.162 pacientes con EPOC. En un análisis conjunto, el número de sujetos con cambios en el intervalo QTcF (correcciones Fredericia) respecto al valor basal de >30 mseg 40 minutos después de la administración los días 85, 169 y 365 varió desde 3,1%, 4,7% y 3,6% para el grupo Spiolto Respimat comparado con el 4,1%, 4,4% y 3,6% para el grupo de olodaterol 5 microgramos y 3,4%, 2,3% y 4,6% para el grupo de tiotropio 5 microgramos, respectivamente.

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico en fase III de Spiolto Respimat incluyó tres estudios, aleatorizados, doble ciego:

- (i) dos estudios replicados, de 52 semanas de duración, de grupos paralelos comparando Spiolto Respimat con 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol (1.029 pacientes recibieron Spiolto Respimat) [estudios 1 y 2]
- (ii) un estudio cruzado, de 6 semanas de duración, comparando Spiolto Respimat con 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol y placebo (139 pacientes recibieron Spiolto Respimat) [estudio 3]

En estos estudios, los comparadores, 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol y placebo se administraron con el inhalador Respimat.

Características de los pacientes

La mayoría de los 5.162 pacientes reclutados en los estudios globales de 52 semanas de duración [estudios 1 y 2] fueron hombres (73 %), de raza blanca (71 %) o de raza asiática (25 %), con una edad media de 64 años. El FEV₁ post-broncodilatador medio fue de 1,37 l (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). La capacidad de respuesta media de los β_2 -agonistas fue del 16,6 % con respecto al valor basal (0,171 l). Estaban permitidos como tratamiento concomitante los medicamentos pulmonares incluyendo esteroides inhalados [47 %] y las xantinas [10 %].

El estudio de 6 semanas de duración [estudio 3] fue llevado a cabo en Europa y Norteamérica. La mayoría de los 219 pacientes reclutados fueron hombres (59 %) de raza blanca (99 %), con una edad media de 61,1 años. El FEV₁ post-broncodilatador medio fue de 1,55 l (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4

[2 %]). La capacidad de respuesta media de los β_2 -agonistas fue del 15,9 % con respecto al valor basal (0,193 l). Estaban permitidos como tratamiento concomitante los medicamentos pulmonares incluyendo esteroides inhalados [41 %] y las xantinas [4 %].

Efectos en la función pulmonar

En los estudios de 52 semanas de duración, Spiolto Respimat, administrado una vez al día por la mañana, proporcionó una mejora clara en la función pulmonar en los 5 minutos siguientes a la primera dosis en comparación con tiotropio 5 microgramos (aumento medio en FEV₁ de 0,137 l para Spiolto Respimat vs 0,058 l para tiotropio 5 microgramos ($p < 0,0001$) y 0,125 l para olodaterol 5 microgramos [$p=0,16$]).

En ambos estudios, se observaron mejoras significativas en la respuesta FEV₁ AUC₀₋₃ y en el FEV₁ valle después de 24 horas (variables principales de la función pulmonar) para Spiolto Respimat en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos (Tabla 1).

Tabla 1 Diferencias en la respuesta FEV₁ AUC_{0-3h} y en el FEV₁ valle para Spiolto Respimat comparado con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos después de 24 semanas (Estudios 1 y 2)

	Respuesta FEV ₁ AUC _{0-3h}				Respuesta 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 del FEV₁ pretratamiento: Ensayo 1 = 1,16 l; Ensayo 2 = 1,15 l

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

n=número de pacientes

Pacientes con un mayor grado de reversibilidad a nivel basal generalmente mostraron una respuesta broncodilatadora mayor con Spiolto Respimat que pacientes con un menor grado de reversibilidad a nivel basal.

El aumento del efecto broncodilatador de Spiolto Respimat en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos se mantuvo durante las 52 semanas de duración del tratamiento. Spiolto Respimat también mejoró el PEFr (tasa de flujo espiratorio máximo) matinal y nocturno medido en los registros diarios de los pacientes, en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos.

En el estudio de 6 semanas de duración, Spiolto Respimat mostró una capacidad de respuesta del FEV₁ significativamente mayor que tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo ($p < 0,0001$) durante todo el intervalo de administración de 24 horas (Tabla 2).

Tabla 2 Diferencia promedio en FEV₁ (l) tras 3 h, 12 h y 24 h y diferencia en el FEV₁ valle para Spiolto Respimat comparado con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo tras 6 semanas (Estudio 3)

	n	3h promedio	n	12 h promedio	24 h 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 del FEV₁ pretratamiento= 1,30 l

¹ variable principal

p<0,0001 para todas las comparaciones

n=número de pacientes

Disnea

Después de 24 semanas (estudios 1 y 2), la puntuación focal media del Índice de Transición de la Disnea (ITD) fue 1,98 unidades para Spiolto Respimat, con una mejora significativa en comparación con tiotropio 5 microgramos (diferencia media 0,36, p=0,008) y olodaterol 5 microgramos (diferencia media 0,42 (p=0,002).

Un mayor número de pacientes tratados con Spiolto Respimat mostraron una mejora clínicamente significativa en la puntuación focal del TDI (MCID, definido como un valor de al menos 1 unidad) comparado con tiotropio 5 microgramos (54,9% vs. 50,6%, p=0,0546) y olodaterol 5 microgramos (54,9% vs. 48,2%, p=0,0026).

Uso de la medicación de rescate

Los pacientes tratados con Spiolto Respimat utilizaron menos salbutamol de rescate durante el día y la noche en comparación con los pacientes tratados con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos (uso medio de medicación de rescate durante el día para Spiolto Respimat de 0,76 ocasiones al día comparado con 0,97 ocasiones al día para tiotropio 5 microgramos y 0,87 ocasiones al día para olodaterol 5 microgramos, p<0,0001; uso medio de medicación de rescate durante la noche para Spiolto Respimat de 1,24 ocasiones al día comparado con 1,69 ocasiones al día para tiotropio 5 microgramos y 1,52 ocasiones al día para olodaterol 5 microgramos, p<0,0001, estudios 1 y 2).

Evaluación global del paciente

Los pacientes tratados con Spiolto Respimat percibieron una mejora en su afección respiratoria mayor en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos, tal y como se midió en la escala de Evaluación global del paciente (Patient's Global Rating (PGR) scale) (estudios 1 y 2).

Exacerbaciones

Tiotropio 5 microgramos ha demostrado previamente una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de sufrir una exacerbación en la EPOC comparado con placebo. Las exacerbaciones en la EPOC se incluyeron como una variable adicional en los ensayos pivotaes de 52 semanas (Ensayos 1 y 2). En el conjunto de datos combinados, la proporción de pacientes que experimentaron por lo menos una exacerbación moderada/grave de la EPOC fue del 27,7% para Spiolto Respimat y 28,8% para tiotropio 5 microgramos (p=0,39). Estos estudios no estaban específicamente diseñados para evaluar el efecto de los tratamientos en las exacerbaciones de la EPOC.

En un ensayo clínico de un año de duración, aleatorizado, doble ciego, con un grupo paralelo controlado con activos (estudio 9), se comparó Spiolto Respimat con tiotropio 5 microgramos en las exacerbaciones en la EPOC. Se permitieron como tratamiento concomitante todos los medicamentos respiratorios excepto anticolinérgicos, beta-agonistas de acción prolongada y combinaciones de los mismos, p. ej. beta-agonistas

de acción rápida, corticosteroides inhalados y xantinas. La variable principal fue la tasa anualizada de exacerbaciones de moderadas a graves en la EPOC (3.939 pacientes recibieron Spiolto Respimat y 3.941 pacientes recibieron tiotropio 5 microgramos).

La mayoría de los pacientes fueron hombres (71,4%) y caucásicos (79,3%). La media de edad fue de 66,4 años, la media de FEV1 post-broncodilatador fue 1,187 l (DE 0,381), y el 29,4% de los pacientes tenían antecedentes clínicos relevantes de enfermedad cardiovascular.

Las exacerbaciones de moderadas a graves en la EPOC se definieron como “un conjunto de eventos/síntomas respiratorios inferiores (incremento o nueva aparición) relacionados con la EPOC subyacente, con una duración de tres días o más, con necesidad de prescripción de antibióticos y/o esteroides sistémicos y/o hospitalización”.

El tratamiento con Spiolto Respimat dio lugar a una reducción del 7% en la tasa anualizada de exacerbaciones de moderadas a graves en la EPOC en comparación a tiotropio 5 microgramos (razón de tasa (rate ratio, RR) 0,93, 99% Intervalo de Confianza (CI), 0.85-1,02, $p=0,0498$). El estudio no alcanzó $p<0,01$, el nivel de significancia preestablecido en el estudio.

Calidad de vida relacionada con la salud

Spiolto Respimat mostró mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud tal como indicó la reducción en la puntuación total del St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Después de 24 semanas (estudios 1 y 2), Spiolto Respimat mejoró de forma significativa la puntuación total media del SGRQ en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos (Tabla 3); se observaron mejoras en todos los campos del SGRQ. Un mayor número de pacientes tratados con Spiolto Respimat mostraron una mejora clínicamente significativa en la puntuación total del SGRQ (MCID, definida como una reducción de al menos 4 unidades respecto al valor basal) en comparación con tiotropio 5 microgramos (57,5% vs. 48,7%, $p=0,0001$) y olodaterol 5 microgramos (57,5% vs. 44,8%, $p<0,0001$).

Tabla 3: Puntuación total del SGRQ después de 24 semanas de tratamiento (estudios 1 y 2)

		n	Promedio del tratamiento (cambio respecto al valor basal)	Diferencia con Spiolto Respimat
				Promedio (valor p)
Puntuación total	Valor 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)

N=número de pacientes

En dos ensayos clínicos adicionales controlados con placebo de 12 semanas de duración (estudios 7 y 8), la puntuación total del SGRQ en la semana 12 también se incluyó como variable principal como una medida de la calidad de vida relacionada con la salud.

En los ensayos de 12 semanas de duración, Spiolto Respimat demostró una mejora en comparación con placebo en la semana 12 en la puntuación total media del SGRQ (variable principal) de -4,9 (95%CI: -6,9, -2,9; $p<0,0001$) y -4,6 (95%CI: -6,5, -2,6; $p<0,0001$). En un análisis complementario combinado de los ensayos de 12 semanas de duración, la proporción de pacientes con una reducción clínicamente significativa en la puntuación total del SGRQ (definida como una reducción de al menos 4 unidades respecto al valor basal) en la semana 12 fue mayor para Spiolto Respimat (52% [206/393]) en comparación

con tiotropio 5 microgramos (41% [159/384]; odds ratio: 1,56 (95% CI: 1,17, 2,07), $p = 0,0022$) y placebo (32% [118/370]; odds ratio: 2,35 (95% CI: 1,75, 3,16), $p < 0,0001$).

Capacidad inspiratoria, dificultad respiratoria y resistencia al ejercicio

El efecto de Spiolto Respimat en la capacidad inspiratoria, en la dificultad respiratoria y en la resistencia al ejercicio limitada a síntomas se investigó en tres estudios doble ciego, aleatorizados en pacientes con EPOC:

- (i) dos estudios replicados cruzados de 6 semanas de duración comparando Spiolto Respimat con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo durante el trabajo de pedaleo a velocidad constante (450 recibieron Spiolto Respimat) [Ensayos 4 y 5]
- (ii) un ensayo de 12 semanas de duración, de grupo paralelo comparando Spiolto Respimat con placebo durante el trabajo de pedaleo a velocidad constante (139 recibieron Spiolto Respimat) y caminando a velocidad constante (subgrupo) [Ensayo 6]

Spiolto Respimat mejoró de manera significativa la capacidad inspiratoria en reposo dos horas después de administrar la dosis en comparación con tiotropio 5 microgramos (0,114 l, $p < 0,0001$; Ensayo 4, 0,088 l, $p = 0,0005$; Ensayo 5), olodaterol 5 microgramos (0,119 l, $p < 0,0001$; Ensayo 4, 0,080 l, $p = 0,0015$; Ensayo 5) y placebo (0,244 l, $p < 0,0001$; Ensayo 4, 0,265 l, $p < 0,0001$; Ensayo 5) después de 6 semanas.

En los Ensayos 4 y 5, Spiolto Respimat mejoró de forma significativa el tiempo de resistencia al ejercicio durante cicloergometría a carga constante en comparación con placebo después de 6 semanas (Ensayo 4: tiempo de resistencia medio geométrico de 454s para Spiolto Respimat en comparación con 375s para placebo (20,9% de mejora, $p < 0,0001$); Ensayo 5: tiempo de resistencia medio geométrico de 466s para Spiolto Respimat en comparación con 411s para placebo (13,4% de mejora, $p < 0,0001$).

En el Ensayo 6, Spiolto Respimat mejoró de forma significativa el tiempo de resistencia al ejercicio durante cicloergometría a carga constante en comparación con placebo después de 12 semanas (tiempo de resistencia geométrico de 528s para Spiolto Respimat en comparación con 464s para placebo (13,8% de mejora, $p = 0,021$).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Spiolto Respimat en los diferentes grupos de la población pediátrica en la indicación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por una dispensa de clase (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

a. Introducción general

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

Tiotropio y olodaterol mostraron una farmacocinética lineal en el rango terapéutico. Después de inhalar una vez al día de forma repetida, se alcanzó el estado estacionario de tiotropio tras 7 días. El estado estacionario de olodaterol se alcanzó tras 8 días de inhalar una vez al día, y la acumulación se incrementó 1,8 veces en comparación con la dosis única.

b. Características generales del principio activo después de la administración del medicamento

Absorción

Tiotropio: Después de la inhalación en voluntarios jóvenes sanos, los datos de excreción urinaria sugieren que aproximadamente el 33% de la dosis inhalada a través del inhalador RESPIMAT alcanza la circulación sistémica. La biodisponibilidad absoluta de una solución administrada por vía oral fue del 2-3%. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas de tiotropio 5-7 minutos después de la inhalación a través de RESPIMAT.

Olodaterol: La biodisponibilidad absoluta de olodaterol en voluntarios sanos después de la inhalación se estimó aproximadamente en un 30%, mientras que la biodisponibilidad absoluta como solución oral fue de menos del 1%. Las concentraciones plasmáticas máximas de olodaterol se alcanzan generalmente a los 10-20 minutos de la inhalación del fármaco a través de RESPIMAT.

Distribución

Tiotropio tiene una unión a proteínas plasmáticas del 72% y muestra un volumen de distribución de 32 l/kg. Los estudios en ratas han mostrado que tiotropio no atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado significativo.

Olodaterol tiene una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente el 60 % y muestra un volumen de distribución de 1.110 l. Olodaterol es sustrato de los transportadores gp-P, OAT1, OAT3 y OCT1. Olodaterol no es sustrato de los siguientes transportadores: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 y OCT3.

Metabolismo o Biotransformación

Tiotropio: El grado de metabolismo es pequeño. Ello se hace evidente por una excreción urinaria del 74% de fármaco inalterado, después de una dosis intravenosa. El éster del bromuro de tiotropio se fragmenta de manera no enzimática a su alcohol y ácido (Nmetilescopina y ácido ditienilglicólico, respectivamente), los cuales no se unen a los receptores muscarínicos. Los ensayos in vitro con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que alguna proporción adicional del fármaco (< 20% de la dosis después de administración intravenosa) se metaboliza mediante oxidación dependiente del citocromo P450 (CYP) 2D6 y 3A4 y posterior conjugación con glutatión, a varios metabolitos de Fase II.

Olodaterol se metaboliza principalmente por glucuronidación directa y por O-desmetilación en el radical metoxilo con posterior conjugación. De los seis metabolitos identificados, solo el producto desmetilado no conjugado se une a los receptores beta₂. De todos modos, este metabolito no es detectable en el plasma después de la inhalación crónica de la dosis terapéutica recomendada o dosis hasta 4 veces mayores. Las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C8 del citocromo P450, con la contribución mínima de CYP3A4, participan en la O-desmetilación de olodaterol, mientras que las isoformas uridindifosfoglucuronato glucuronosiltransferasa UGT2B7, UGT1A1, 1A7 y 1A9 están involucradas en la formación de glucurónidos de olodaterol.

Eliminación

Tiotropio: El aclaramiento total en voluntarios sanos es 880 ml/min. El tiotropio administrado intravenosamente se excreta inalterado principalmente en la orina (74%). Después de la inhalación por pacientes con EPOC hasta el estado estacionario, la excreción urinaria es del 18,6% de la dosis permaneciendo el resto del fármaco sin absorber en el intestino, eliminándose por las heces. El aclaramiento renal de tiotropio excede el grado de filtración glomerular aclaramiento de creatinina, indicando la existencia de una secreción a la orina. La semivida efectiva de tiotropio tras la inhalación de tiotropio en pacientes con EPOC oscila entre 27 y 45 h.

Olodaterol: El aclaramiento total de olodaterol en voluntarios sanos es de 872 ml/min y el aclaramiento renal de 173 ml/min. Después de la administración intravenosa de olodaterol marcado con Carbono¹⁴, el 38 % de la dosis radioactiva fue recuperada en la orina y el 53 % en las heces. La cantidad de olodaterol inalterado excretado en la orina después de la administración intravenosa fue del 19 %. Después de la administración oral, únicamente se recuperó el 9 % de la radioactividad a través de la orina (0,7 % de olodaterol inalterado), mientras que la mayor parte fue recuperada en las heces (84 %). Más del 90 % de la dosis fue excretada entre 6 y 5 días después de la administración intravenosa y oral, respectivamente. Después de la inhalación, la excreción de olodaterol inalterado en la orina durante el intervalo de administración en voluntarios sanos en estado estacionario fue del 5-7 % de la dosis. Las concentraciones plasmáticas de olodaterol después de la inhalación disminuyen de forma multifásica con una vida media terminal de aproximadamente 45 horas.

c. Características en pacientes

Tiotropio: Tal como era de esperar para todos los fármacos excretados predominantemente por vía renal, una edad más avanzada se asoció a una reducción del aclaramiento renal de tiotropio de 347 ml/min en pacientes con EPOC < 65 años hasta 275 ml/min en pacientes con EPOC ≥ 65 años. Esto no dio lugar a un correspondiente incremento en los valores AUC_{0-6,SS} o C_{máx,SS}.

Olodaterol: Un metaanálisis farmacocinético que utilizó datos de 2 estudios clínicos controlados con 405 pacientes con EPOC y 296 pacientes con asma mostró que no es necesario un ajuste de dosis basándose en la influencia de la edad, del género o peso sobre la exposición sistémica a olodaterol.

Raza

Olodaterol: La comparación de datos farmacocinéticos entre un mismo estudio o varios con olodaterol muestra una tendencia de mayor exposición sistémica en japoneses y otros sujetos de raza asiática que en sujetos caucásicos.

No se identificaron problemas de seguridad en los estudios clínicos con olodaterol con sujetos caucásicos y asiáticos, usando olodaterol Respimat hasta durante un año a dosis hasta dos veces la dosis terapéutica recomendada.

Insuficiencia renal

Tiotropio: Después de la administración por inhalación una vez al día de tiotropio hasta el estado de equilibrio en pacientes con EPOC, la insuficiencia renal leve (CL_{CR} 50-80 ml/min) resultó en un ligero aumento del AUC_{0-6,SS} (entre 1,8-30% mayor) y valores similares de C_{máx,SS} comparado con pacientes con función renal normal (CL_{CR} > 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (CL_{CR}<50 ml/min) la administración intravenosa de tiotropio resultó en el doble de la exposición total (82% más alto de la AUC_{0-4h} y 52% más alto de C_{máx}) comparado con sujetos con función renal normal, lo que fue confirmado por las concentraciones plasmáticas después de la inhalación del polvo seco.

Olodaterol: No hubo aumentos de la exposición sistémica clínicamente relevantes en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Tiotropio: No se espera que la insuficiencia hepática tenga ninguna influencia importante sobre la farmacocinética de tiotropio. El tiotropio se aclara predominantemente por eliminación renal (un 74% en voluntarios jóvenes sanos) y por una fragmentación simple no enzimática del éster a productos farmacológicamente inactivos.

Olodaterol: No hubo evidencia de diferencias en la eliminación de olodaterol ni hubo diferencias con respecto a la unión de proteínas entre sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos control. No se llevó a cabo un estudio con sujetos con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Tiotropio + olodaterol

Únicamente se observaron efectos en los estudios preclínicos con la combinación tiotropio/olodaterol con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Tiotropio

Los estudios sobre genotoxicidad y potencial carcinogénico no revelaron ningún peligro en particular para el ser humano.

Los efectos nocivos sobre la gravidez, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal únicamente se pudieron demostrar a niveles de dosis tóxicas para las madres. El bromuro de tiotropio no fue teratogénico en ratas ni conejos. Los cambios respiratorios (irritación) y urogenitales (prostatitis) y la toxicidad sobre la reproducción, fueron observados con la exposición local o sistémica a dosis cinco veces superiores a la dosis terapéutica.

Olodaterol

Los estudios sobre genotoxicidad y potencial carcinogénico no revelaron ningún peligro en particular para el ser humano.

Se observó una mayor incidencia de leiomioma mesovariano en ratas y leiomioma de útero y leiomiosarcoma en ratones. Esto se considera un efecto de clase que se ha observado en roedores tras la exposición prolongada a dosis altas de agonistas- β_2 . Hasta ahora, los agonistas- β_2 no se han asociado con cáncer en humanos.

No ocurrieron efectos teratogénicos en rata después de la inhalación de dosis de hasta 1.054 microgramos/kg/día (> 2.600 veces la exposición humana ($AUC_{(0-24h)}$) a la dosis de 5 mcg). En conejos gestantes NZW la administración de dosis inhaladas de 2.489 microgramos/kg/día (aproximadamente 7.130 veces la exposición humana a 5 microgramos basada en $AUC_{(0-24h)}$) de olodaterol mostró toxicidad fetal que característicamente resultó de la estimulación del receptor beta-adrenérgico; que incluyó osificaciones parcheadas, huesos cortos/doblados, ojos parcialmente abiertos, paladar hendido, anomalías cardiovasculares. No ocurrieron efectos significativos a la dosis inhalada de 974 microgramos/kg/día (aproximadamente 1.353 veces la dosis de 5 microgramos basada en $AUC_{(0-24h)}$).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio

Edetato disódico

Agua purificada

Ácido clorhídrico 1M (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

Periodo de validez en uso del cartucho: 3 meses

Periodo de validez en uso del inhalador: 1 año

Uso recomendado: 6 cartuchos por inhalador

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tipo de envase y material en contacto con el medicamento:

Solución contenida en un cartucho de polietileno/polipropileno con un tapón de polipropileno con un anillo de sellado de silicona integrado. El cartucho está incluido en un cilindro de aluminio.

Cada cartucho contiene 4 ml de solución para inhalación.

Tamaños de los envases y dispositivos disponibles:

Envase individual: 1 inhalador Respimat recargable y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis).

Envase triple: 1 inhalador Respimat recargable y 3 cartuchos que proporcionan 60 pulsaciones (30 dosis) cada uno.

Envase individual de recambio: 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis).

Envase triple de recambio: 3 cartuchos que proporcionan 60 pulsaciones (30 dosis) cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79967

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/junio/2015

Fecha de la renovación de la autorización: 20/marzo/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022

11. PRESENTACIONES Y PRECIO

Envase individual: 1 inhalador Respimat recargable y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis), PVP IVA: 70,25 €.

Envase individual de recambio: 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis), PVP IVA: 62,44 €.

12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.
Medicamento de aportación reducida.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre cómo administrar este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el prospecto y cartonaje. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet: <https://cima.aemps.es/info/79967>