



Preguntas frecuentes sobre RESPIMAT® recargable

SPIOLTO®
RESPIMAT®
TIOTROPIO & OLODATEROL

SPIRIVA®
RESPIMAT®
(tiotropio)

YANIMO®
RESPIMAT®
tiotropio & olodaterol

STRIVERDI®
RESPIMAT®
Olodaterol

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Preguntas generales

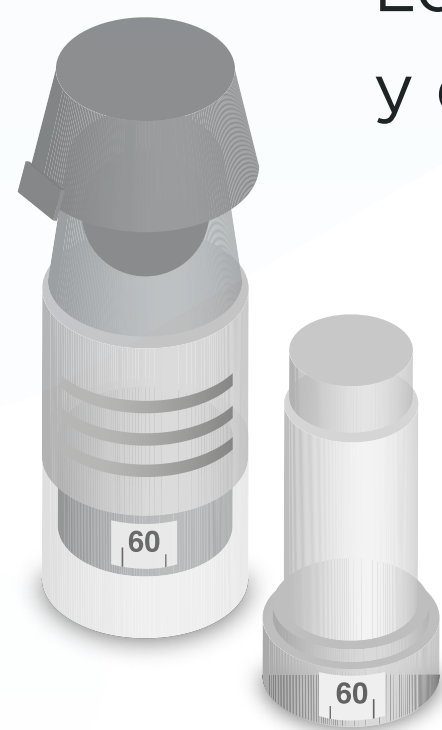
1. ¿Por qué Boehringer Ingelheim ha desarrollado un nuevo inhalador RESPIMAT®?

El nuevo inhalador RESPIMAT® se ha diseñado en base a los comentarios de los pacientes y médicos. El dispositivo ha sido mejorado para hacer el uso diario y la carga mensual más fáciles¹. Además, el nuevo RESPIMAT® es recargable^{1,2}, lo que da la posibilidad de aprovechar un mismo inhalador con hasta 6 cartuchos, reduciendo los residuos y la huella de carbono del producto.

El nuevo RESPIMAT® mantiene la apariencia, la dosis liberada, los pasos de carga y uso diario y la misma nube de vapor suave de RESPIMAT® que facilita inhalar sin esfuerzo a todos los pacientes con EPOC²⁻⁶.

2. ¿Desde qué fecha está disponible el nuevo RESPIMAT® recargable?

Los nuevos formatos de RESPIMAT® recargable están disponibles desde febrero de 2020 para SPIRIVA® RESPIMAT® y desde abril de 2020 para el resto de los tratamientos con SPIOLTO®, YANIMO® y ▼STRIVERDI® RESPIMAT®.



(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

3. ¿Qué medicaciones y formatos están disponibles con el nuevo RESPIMAT® recargable?

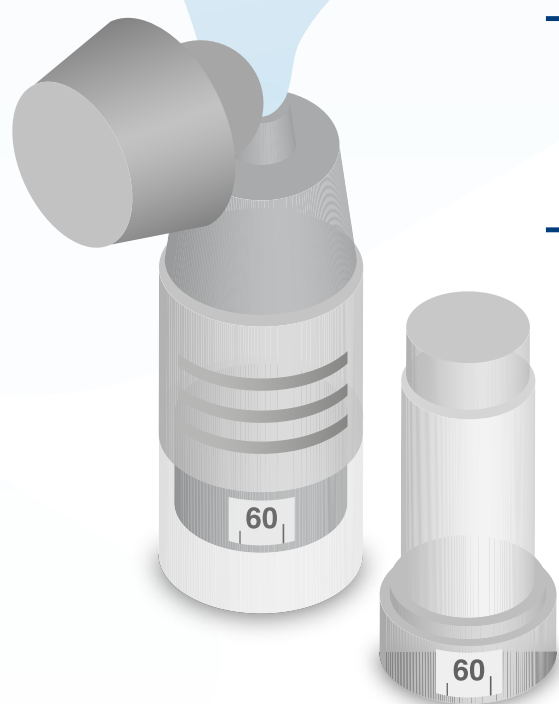
El nuevo inhalador RESPIMAT® está disponible para SPIOLTO® RESPIMAT®, SPIRIVA® RESPIMAT®, STRIVERDI® RESPIMAT® y YANIMO® RESPIMAT®.

Cada uno de los tratamientos se presenta en 2 formatos con códigos nacionales distintos a los de los formatos actuales:

- Envase individual de inhalador recargable más cartucho
- Envase individual de recambio de cartucho (excepto STRIVERDI®)

Códigos nacionales formatos RESPIMAT®	RESPIMAT® DESECHABLE		NUEVOS FORMATOS DE RESPIMAT® RECARGABLE	
	1 inhalador + 1 cartucho de 60 pulsaciones (30 dosis)	1 inhalador recargable + 1 cartucho de 60 pulsaciones (30 dosis)	1 inhalador recargable + 1 cartucho de 60 pulsaciones (30 dosis)	1 cartucho de 60 pulsaciones (30 dosis)
SPIRIVA® RESPIMAT®	700607 <i>Baja en nomenclátor nacional a partir del 1 de marzo de 2020</i>	725702 Comercializado desde el 1 de febrero de 2020	725948 Comercializado desde el 1 de febrero de 2020	
SPIOLTO® RESPIMAT®	706878 <i>Baja en nomenclátor nacional a partir del 1 de mayo de 2020</i>	726796 Comercializado desde el 1 de abril de 2020	726795 Comercializado desde el 1 de abril de 2020	
YANIMO® RESPIMAT® (licencia de SPIOLTO®)	706877 <i>Baja en nomenclátor nacional a partir del 1 de mayo de 2020</i>	726790 Comercializado desde el 1 de abril de 2020	726791 Comercializado desde el 1 de abril de 2020	
▼ STRIVERDI® RESPIMAT®	700747 <i>Baja en nomenclátor nacional a partir del 1 de mayo de 2020</i>	726792 Comercializado desde el 1 de abril de 2020	No está prevista su comercialización en España	

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

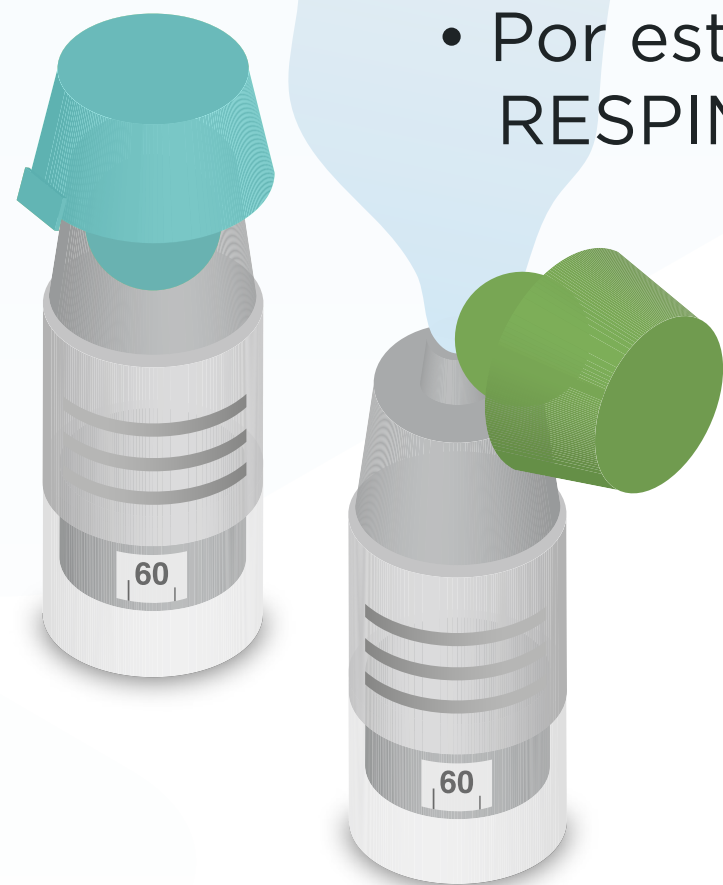


4. ¿Cuál es el precio de los nuevos formatos de RESPIMAT®?

SPIRIVA® RESPIMAT®⁷

El Ministerio de Sanidad ha asignado el mismo precio a los nuevos formatos de SPIRIVA® RESPIMAT®: envase individual con un inhalador recargable y un cartucho, y envase individual con un recambio de cartucho. Los motivos son:

- SPIRIVA® (HANDIHALER® y RESPIMAT®) forma parte del conjunto de referencia de tiotropio (C-523), incluido en la Orden SND/1121/2020, de 27 de noviembre. Actualmente el PVL del conjunto de referencia es de 25,14 €.
- Según la legislación vigente de financiación pública de medicamentos (RD1/2015, artículo 98), un mismo conjunto incluye todas las presentaciones de medicamentos financiados que tengan el mismo principio activo e idéntica vía de administración.
- Por estos motivos, el Ministerio de Sanidad ha asignado el mismo precio a los nuevos formatos de SPIRIVA® RESPIMAT®. **PVL: 25,14 € (PVF: 27,21 €).**



4. ¿Cuál es el precio de los nuevos formatos de RESPIMAT®?

SPIOLTO®/YANIMO® RESPIMAT®⁷

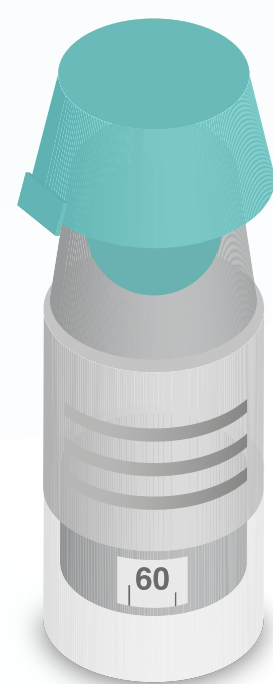
Tras la revisión de precios de las combinaciones LAMA/LABA por parte del Ministerio de Sanidad, el formato antiguo (inhalador desechable + cartucho) de SPIOLTO®/YANIMO® RESPIMAT® se factura al Sistema Nacional de Salud al nuevo precio a partir del 1 de abril. El nuevo precio de comercialización es de **45 € PVL (48,70 € PVF)**, igualando a las combinaciones LAMA/LABA de menor precio (Anoro y Duaklir).

A continuación, se muestran los nuevos precios en PVL, PVF, PVP y PVP + IVA:

Productos	PVL	PVF	PVP	PVP + IVA
SPIOLTO®/YANIMO® RESPIMAT® (formato antiguo desechable inhalador más cartucho)	45,00 €	48,70 €	67,55 €	70,25 €
SPIOLTO®/YANIMO® RESPIMAT® recargable				
• Inhalador recargable + cartucho	45,00 €	48,70 €	67,55 €	70,25 €
• Cartucho	40,00 €	43,29 €	60,04 €	62,44 €

STRIVERDI® RESPIMAT®⁷

En cuanto al nuevo formato de STRIVERDI® RESPIMAT® recargable, se mantiene el mismo precio que el formato desechable: PVL: 26,70 € (PVF: 28,90 €).



Preguntas sobre dispensación

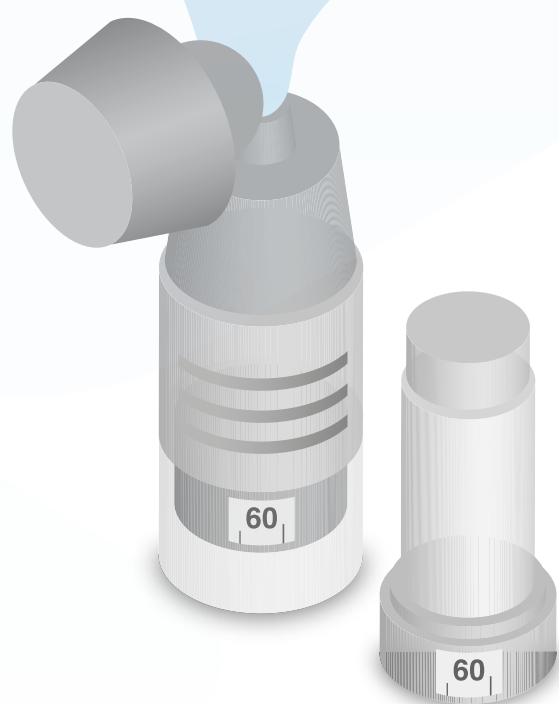
1. ¿Cómo sería una pauta general de prescripción de un tratamiento con RESPIMAT® para un paciente crónico (1 año) aprovechando la funcionalidad del cartucho? Por lo tanto, ¿qué tipo de prescripciones recibiré para dispensar?

Existen 2 opciones para que el médico realice la prescripción:

- Tiene la opción de seguir prescribiendo RESPIMAT® como hasta ahora: puede prescribir solo el formato de inhalador recargable más cartucho mensualmente, pero con el nuevo código nacional.
- En el caso en que esté interesado en prescribir recargas, a continuación mostramos el ejemplo genérico e ilustrativo basado en la posibilidad de que cada dispositivo RESPIMAT® se reutilice hasta con 6 cartuchos (según ficha técnica). En la realidad, dicha pauta genérica puede que no sea todavía posible en tu CC.AA., por lo que recomendamos que te pongas en contacto con tu Colegio Oficial de Farmacéuticos (COF) para que te informe al respecto.

Ejemplo de pauta de prescripción a 1 año con RESPIMAT® recargable

(disponible para SPIRIVA® RESPIMAT®, SPIOLTO® RESPIMAT® y YANIMO® RESPIMAT®)



2. ¿Los médicos pueden prescribir el “antiguo” inhalador RESPIMAT® y el nuevo RESPIMAT® simultáneamente?

El antiguo formato de SPIRIVA® RESPIMAT® se dio de baja generalizada a partir del 1 de marzo de 2020 en el nomenclátor nacional. A partir de esa fecha, las CC.AA. lo fueron retirando de los sistemas de prescripción y solo se pueden prescribir los nuevos formatos.

El antiguo formato de SPIOLTO®, YANIMO® y STRIVERDI® RESPIMAT® se dio de baja generalizada a partir del 1 de mayo de 2020 en el nomenclátor nacional.

Sugerimos que a aquellos pacientes con prescripciones del formato antiguo les recomiendes que acudan a su médico para que les actualice la prescripción a los nuevos formatos de RESPIMAT®.

3. ¿Si el Código Nacional del formato antiguo ha sido dado de baja, se puede seguir dispensando el formato antiguo?

Aunque el formato antiguo haya sido dado de baja, este se puede seguir dispensando en los pacientes que lo mantengan en prescripción. Será dispensable y reembolsable por el Sistema Nacional de Salud durante los 61 meses posteriores a la fecha de lanzamiento (es decir, el formato antiguo de SPIRIVA® RESPIMAT®, hasta el 1 de marzo de 2025, y el formato antiguo de SPIOLTO®, YANIMO® y STRIVERDI® RESPIMAT®, hasta el 1 de mayo de 2025).



4. ¿Si el paciente tiene una receta del formato antiguo se le debe dispensar obligatoriamente el formato antiguo?

En general Sí es obligatorio, porque no está permitida la sustitución entre formatos con códigos nacionales distintos (orden de no sustitución de productos administrados por vía inhalatoria).

EXCEPCIONES: algunos Servicios de Salud y Colegios Oficiales de Farmacéuticos (COF) permiten dispensar indistintamente el antiguo o el nuevo formato. Te recomendamos que consultes al COF de tu provincia si existe excepción a la orden de no sustitución en tu comunidad autónoma para los tratamientos con RESPIMAT®.

5. ¿Si el paciente tiene una receta del formato nuevo se le debe dispensar el formato nuevo?

En general Sí es obligatorio, porque no está permitida la sustitución entre formatos con códigos nacionales distintos (orden de no sustitución de productos administrados por vía inhalatoria).

EXCEPCIONES: algunos Servicios de Salud y Colegios Oficiales de Farmacéuticos permiten dispensar indistintamente el antiguo o el nuevo formato. Es muy importante que, si el paciente tiene prescripciones de cartuchos en los siguientes meses, se le dispense el nuevo inhalador RESPIMAT® recargable, ya que dichos cartuchos no funcionan con el antiguo inhalador desechable.

6. ¿Se puede dispensar el formato de inhalador y cartucho sobre una receta de solo cartucho?

En principio no se puede, ya que la sustitución entre formatos con códigos nacionales distintos no es posible según la orden de no sustitución de productos administrados por vía inhalatoria.

Te recomendamos que consultes al COF de tu provincia si existe excepción a la orden de no sustitución en tu comunidad autónoma para los tratamientos con RESPIMAT®.



7. ¿Se puede utilizar el nuevo cartucho de recarga con el antiguo inhalador desechable?

No, no es posible. El cartucho se puede introducir pero la base transparente no encaja y el dispositivo no se puede utilizar. Si el paciente tiene futuras dispensaciones del cartucho, es importante que en la farmacia se dispense el inhalador nuevo recargable, ya que el cartucho no funciona con el antiguo inhalador.

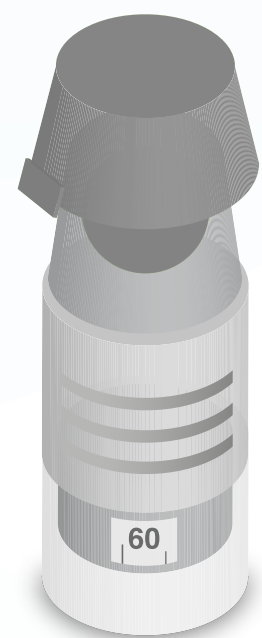
Para poder utilizar los cartuchos de recarga, es muy importante que la primera prescripción y dispensación sean del formato con el nuevo inhalador.



8. ¿Se pueden devolver las unidades de stock del formato antiguo de SPIRIVA®, SPIOLTO® y STRIVERDI® RESPIMAT®?

No debería haber devoluciones. El formato antiguo de RESPIMAT® será facturable durante los 61 meses posteriores a la fecha de lanzamiento (es decir, el formato antiguo de SPIRIVA® RESPIMAT®, hasta el 1 de marzo de 2025, y el formato antiguo de SPIOLTO®, YANIMO® y STRIVERDI® RESPIMAT®, hasta el 1 de mayo de 2025). Aunque los formatos antiguos se den de baja en los sistemas de prescripción, seguirán siendo dispensables y facturables/reembolsables por el Sistema Nacional de Salud hasta su caducidad.

Si llegase el momento en el que no se puede dispensar el formato antiguo de RESPIMAT®, el laboratorio gestionará la devolución estándar de BI.



Preguntas sobre el uso y manejo de RESPIMAT® recargable

1. ¿Cómo sabe el paciente cuándo debe sustituir el cartucho?

Con el nuevo indicador de dosis mejorado, ahora es más fácil¹ saber cuántas pulsaciones quedan en el cartucho. La pantalla del indicador de dosis se vuelve amarilla cuando quedan 10 pulsaciones, es decir, cuando queda tratamiento para 5 días. Cuando la pantalla del indicador de dosis se vuelve roja significa que el cartucho se ha agotado. Una vez que se agota el cartucho, el paciente gira la base transparente del inhalador nuevamente y la base transparente se separa automáticamente, permitiendo el fácil recambio del cartucho. El inhalador quedará bloqueado de forma reversible hasta que se inserte un nuevo cartucho.



2. ¿Se debe cebar el dispositivo con cada cambio de cartucho?

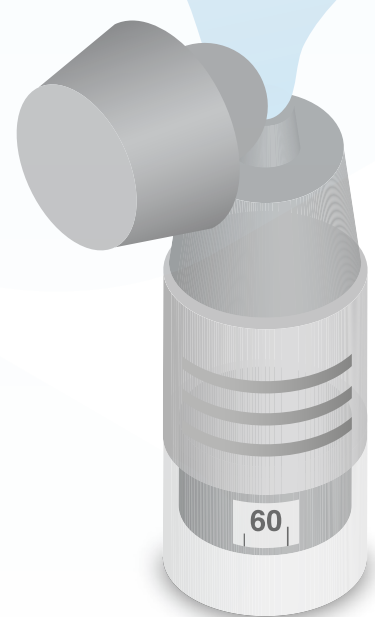
Sí. Tras cada cambio de cartucho debe cebarse el dispositivo². La nube de vapor aparecerá antes, por lo que el cebado será más fácil (más rápido), pero siempre siguiendo las instrucciones de la ficha técnica.

3. ¿Qué sucede si el paciente utiliza más de seis cartuchos o se olvida de registrar el número de cartuchos que ha utilizado con un mismo dispositivo?

El uso accidental de más de seis cartuchos con un único inhalador no debería suponer un riesgo para el paciente. Se ha demostrado el correcto funcionamiento del nuevo inhalador RESPIMAT® en pruebas con hasta 9 cartuchos.

4. ¿Se puede insertar el cartucho recolocando la base transparente en su lugar?

No. La base transparente no debe utilizarse para insertar el cartucho. De esta forma, puede producirse una inserción incompleta.



5. ¿Qué sucede si el paciente retira y vuelve a insertar el cartucho de recarga en el nuevo inhalador RESPIMAT®?

RESPIMAT® no debe desmontarse una vez insertado el cartucho hasta que no se haya alcanzado el número indicado de pulsaciones y la base transparente se separe por sí misma. Tras ello, el cartucho debería sustituirse por uno nuevo y cebarse el inhalador antes de su uso.

Si el paciente lo hiciera por error, no pasaría nada. El inhalador funcionará normalmente.

6. ¿Qué deben hacer los pacientes con los cartuchos vacíos o un inhalador ya usado?

Cualquier envase que haya contenido un medicamento debe llevarse al punto SIGRE de la farmacia para su tratamiento como residuo especial. <https://www.sigre.es/recicla-punto-sigre/>

En Boehringer Ingelheim estamos comprometidos con el medio ambiente y somos pioneros en ofrecerte una solución innovadora para poder reaprovechar el inhalador RESPIMAT®, reduciendo la huella de carbono de nuestros productos.

Así, el paciente debe llevar los cartuchos usados al punto SIGRE y conservar el inhalador si le has prescrito cartuchos de recarga. En ese caso, el inhalador debe desecharse en el punto SIGRE después de usarlo con 6 cartuchos. De esta forma, los pacientes solo utilizarían 2 inhaladores por año (en comparación con 12 inhaladores), lo que es una gran reducción de los residuos generados (menor impacto medioambiental).

7. Si se utiliza varios meses un mismo inhalador, ¿cómo se mantiene limpio?

A diferencia de los dispositivos de polvo seco, que pueden estropearse si se humedecen, RESPIMAT® puede limpiarse con un trapo húmedo tanto la boquilla como el cuerpo del inhalador.

En ficha técnica se aconseja limpiar la boquilla del inhalador con un trapo húmedo al menos una vez por semana o cuando se requiera².

Se ha comprobado que la falta de limpieza no afecta al rendimiento del nuevo RESPIMAT®¹.



8. ¿El nuevo inhalador RESPIMAT® recargable es susceptible a la contaminación microbiológica?

No, el uso del nuevo RESPIMAT® recargable no conlleva un riesgo de contaminación microbiológica de la solución del cartucho si se utiliza según lo indicado¹. Los cartuchos de RESPIMAT® contienen una solución acuosa que contiene cloruro de benzalconio como conservante. El cartucho individual en uso tiene un periodo de validez de 3 meses.

9. ¿Cómo puede controlarse el número de cartuchos que utiliza el paciente con un mismo inhalador?

Es importante instruir al paciente para que él mismo (o su farmacéutico o cuidador) marque los cartuchos utilizados en el contador de cartuchos en el cuerpo del inhalador con cada recambio.

También te podemos ofrecer pegatinas (adhesivos) con el número de cartucho utilizado para que el paciente lo pegue en la tapa de forma fácil y bien visible.

Te recomendamos que ayudes al paciente con el seguimiento del número de cartuchos utilizado con cada inhalador.

10. ¿Qué pasa si el paciente desecha accidentalmente el inhalador antes de tiempo?

En ese caso, el médico le tendrá que prescribir otro envase de inhalador + cartucho.

Si el médico prescribe recargas de cartucho, es importante instruir al paciente para que no tire el inhalador al acabarse el cartucho y marque los cartuchos utilizados en el contador de cartuchos en el cuerpo del inhalador con cada recambio. Alternativamente, pueden usar las pegatinas (adhesivos) con el número de cartucho utilizado para que el paciente lo pegue en la tapa de forma fácil y bien visible. El material también contiene una pegatina para pegar en el cuerpo del inhalador con el mensaje de “No tirar el inhalador”.



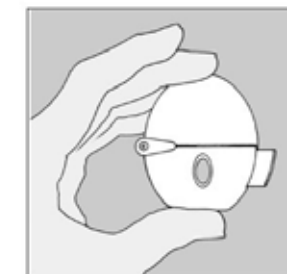
Referencias

1. Dhand R, *et al.* Improving usability and maintaining performance: human-factor and aerosol-performance studies evaluating the new reusable RESPIMAT® inhaler. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:509-523.
2. Ficha técnica de SPIRIVA® RESPIMAT®. Boehringer Ingelheim. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69589/FT_69589.html.pdf.
3. Dekhuijzen P, *et al.* Patients' perspectives and preferences in the choice of inhalers: The case for RESPIMAT® or HandiHaler®. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1561-1572.
4. Wachtel H, *et al.* The RESPIMAT® development story: Patient-centered innovation. *Pulm Ther.* 2017;3(1):19-30.
5. Ciciliani AM, *et al.* In vitro dose comparison of RESPIMAT® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1565-1577.
6. Dalby RN, *et al.* Development of RESPIMAT® soft mist™ inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Med Devices (Auckl).* 2011;4:145-155.
7. Centro de Información *online* de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.



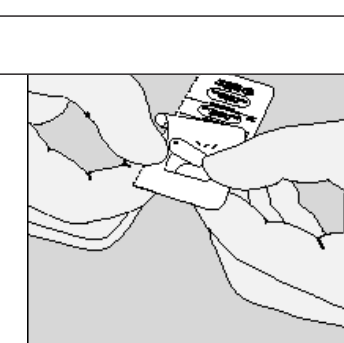
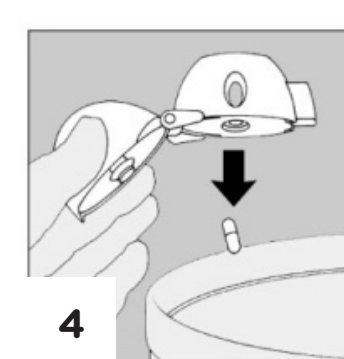
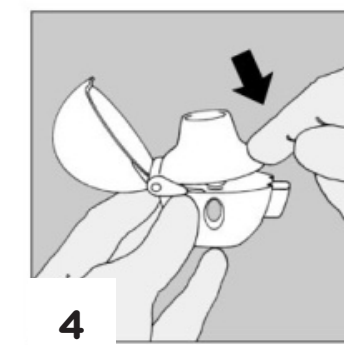
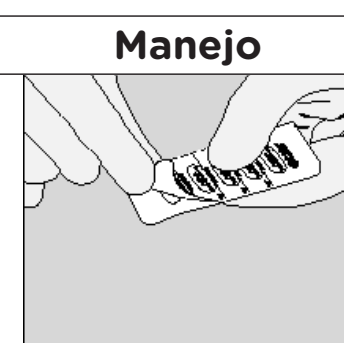
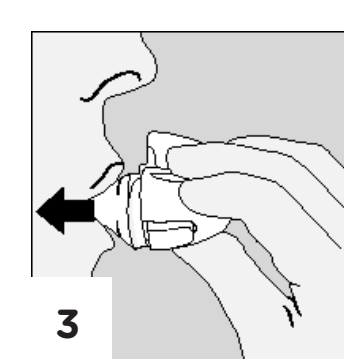
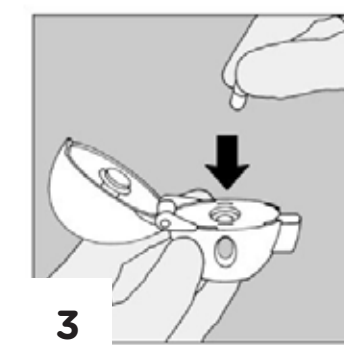
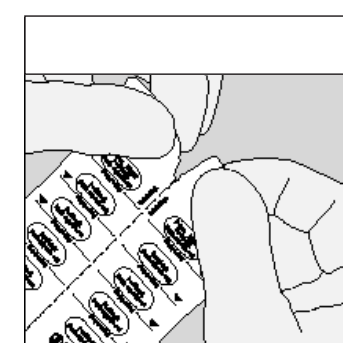
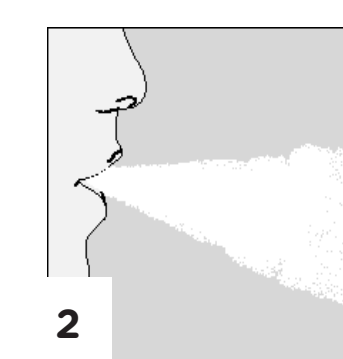
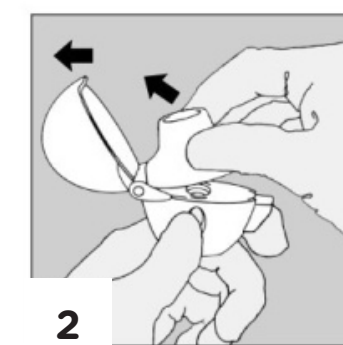
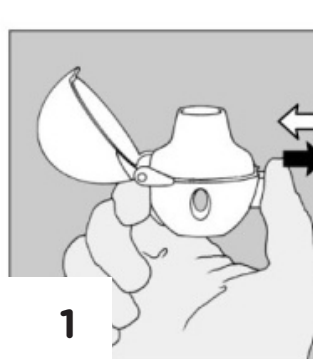
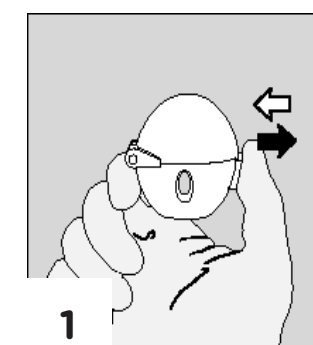
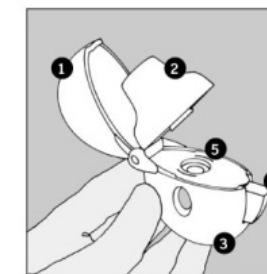
FICHA TÉCNICA SPIRIVA® 18 microgramos HANDIHALER®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. SPIRIVA 18 microgramos, polvo para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 22,5 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato, equivalentes a 18 microgramos de tiotropio. La dosis liberada (la dosis que se libera de la boquilla del dispositivo HandiHaler) es de 10 microgramos de tiotropio. Excipiente con efecto conocido: Cada cápsula contiene 5,5 miligramos de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para inhalación, contenido en cápsulas duras. Cápsulas duras de color verde claro conteniendo el polvo para inhalación con el código de producto TI 01 y el logotipo de la empresa impresos en la cápsula. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** El tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **4.2 Posología y forma de administración. Posología.** Este medicamento está destinado únicamente para uso por inhalación. La dosificación recomendada de bromuro de tiotropio es la inhalación del contenido de una cápsula mediante el dispositivo HandiHaler, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada. Las cápsulas de bromuro de tiotropio son para inhalación exclusivamente y no para la ingesta oral. Las cápsulas de bromuro de tiotropio no deben ingerirse. El bromuro de tiotropio sólo debe inhalarse con el dispositivo HandiHaler. **Poblaciones especiales.** Los pacientes geriátricos pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina \leq 50 ml/min) ver sección 4.4 y sección 5.2. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** EPOC. No existe un uso relevante en población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación contenida en la sección 4.1. **Fibrosis quística.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Spiriva 18 microgramos en niños y adolescentes. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Para asegurar una correcta administración del medicamento el paciente debe ser instruido por un médico u otro profesional sanitario en cómo usar el inhalador. **Instrucciones de uso y manipulación.** Recuerde seguir cuidadosamente las instrucciones de su médico para utilizar SPIRIVA. El HandiHaler está especialmente diseñado para SPIRIVA. No debe utilizarlo para ningún otro medicamento. Puede utilizar su HandiHaler durante un período de hasta un año para su medicación. 1) Para abrir el capuchón protector apretar el botón perforador hasta el fondo y soltar. 2) Abrir el capuchón protector completamente levantándolo hacia arriba y hacia detrás. Después abrir la boquilla levantándola hacia arriba y hacia detrás. 3) Extraer una cápsula de SPIRIVA del blister (sólo inmediatamente antes de usar, ver manejo del blister) y colocarla en la cámara central (5), tal como se indica en la figura. No importa la posición en que esté la cápsula dentro de la cámara. 4) Cerrar la boquilla firmemente hasta oír un clic, dejando abierto el capuchón protector. 5) Coger el dispositivo HandiHaler con la boquilla hacia arriba, presionar a fondo el botón perforador una sola vez y soltarlo. Esta maniobra perfora la cápsula y permite que se libere el medicamento cuando se aspira. 6) Espirar a fondo. Importante: nunca se debe espirar dentro de la boquilla. 7) Llevar el HandiHaler a la boca y cerrar los labios fuertemente alrededor de la boquilla. Mantener la cabeza en posición derecha y aspirar lenta y profundamente pero de forma suficiente como para oír o notar vibrar la cápsula. Aspirar hasta que los pulmones estén llenos; después mantener la respiración durante unos momentos y, al mismo tiempo, retirar el HandiHaler de la boca. Continuar respirando normalmente. Repetir los pasos 6 y 7 una vez más; esto vaciará la cápsula completamente. 1) Abrir la boquilla otra vez. Sacar la cápsula utilizada y tirarla. Cerrar la boquilla y el capuchón protector para guardar el dispositivo HandiHaler. **Limpieza del HandiHaler.** Limpiar el HandiHaler una vez al mes. Abrir el capuchón protector y la boquilla. Después abrir la base levantando el botón perforador. Enjuagar todo el inhalador con agua caliente para eliminar todo el polvo. Secar bien el HandiHaler, eliminando el exceso de agua con una toallita de papel y dejando secar posteriormente al aire, dejando abiertos el capuchón protector, la boquilla y la base. Debido a que tarda 24 horas en secarse al aire, se debe limpiar justo después de haberse utilizado y así estará preparado para la próxima utilización. En caso necesario, el exterior de la boquilla se puede limpiar con un pañuelo de papel húmedo pero no mojado. **Manejo del blister.** A. Separar las tiras del blister rasgando por la línea de puntos. B. Desprender la lámina de aluminio (sólo inmediatamente antes de usar) levantando la lengüeta, hasta que sea completamente visible una cápsula. Si accidentalmente otra cápsula queda expuesta al aire no debe utilizarse. C. Extraer la cápsula. La cantidad de polvo contenido en las cápsulas de SPIRIVA es pequeña por lo que la cápsula está parcialmente llena. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Después de la administración de bromuro de tiotropio, polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. (Ver sección 4.8). Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación. El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con: infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (*New York Heart Association* (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina \leq 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2.). Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento 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 bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista. La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental. El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día (ver sección 4.9). Las cápsulas de SPIRIVA contienen 5,5 mg de lactosa monohidrato. Normalmente esta cantidad no causa problemas en pacientes intolerantes a la lactosa. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o con mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC. El uso de agonistas β de acción prolongada o corticosteroides inhalados (LABA o ICS) no se ha visto que alteren la exposición a tiotropio. La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Se dispone de una cantidad muy limitada de datos del uso de tiotropio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva a dosis clínicamente relevantes (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Spiriva durante el embarazo. **Lactancia.** Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. Aunque los estudios en roedores muestran que la excreción del bromuro de tiotropio en la leche materna es en pequeña cantidad, no se recomienda usar Spiriva durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con Spiriva debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Spiriva para la mujer. **Fertilidad.** No se dispone de datos clínicos de fertilidad para tiotropio. Un ensayo preclínico realizado con tiotropio no mostró ninguna indicación de efecto adverso sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareos, visión borrosa o cefalea pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas de SPIRIVA. **Resumen tabulado de reacciones adversas.** Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años. La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio: Muy frecuentes ($>$ 1/10); frecuentes ($>$ 1/100, $<$ 1/10); poco frecuentes ($>$ 1/1.000, $<$ 1/100); raras ($>$ 1/10.000, $<$ 1/1.000); muy raras ($<$ 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes. En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%). Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina. **Otra población especial.** Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** Las dosis elevadas de bromuro 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 se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Adicionalmente, después de la administración de dosis de hasta 170 microgramos de bromuro de tiotropio durante 7 días a voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos

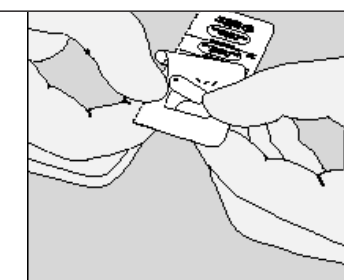
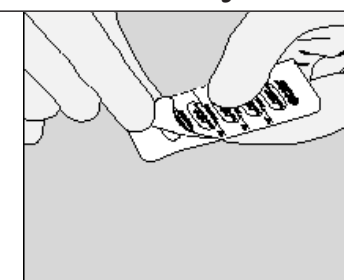


EL HandiHaler

1. Capuchón protector
2. Boquilla
3. Base
4. Botón perforador
5. Cámara central



Manejo



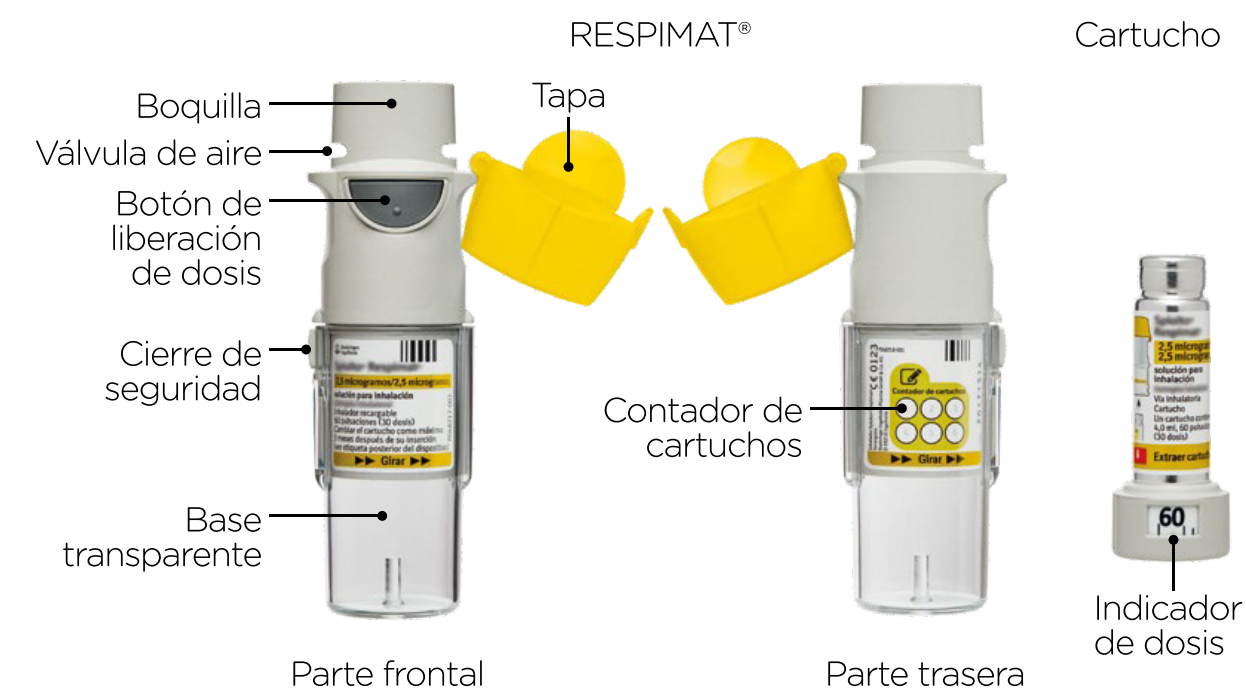
Limpieza

relevantes aparte de la sequedad de boca. En un estudio de dosis múltiple llevado a cabo en pacientes con EPOC, con una dosis diaria máxima de 43 microgramos de bromuro de tiotropio durante un período de cuatro semanas, no se observaron reacciones adversas significativas. La intoxicación aguda por ingestión oral accidental de cápsulas de bromuro de tiotropio es poco probable, debido a su baja biodisponibilidad oral. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato (puede contener pequeñas cantidades de proteínas de la leche). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 2 años. Después de la primera apertura del blister: utilizar durante los próximos 9 días. Desechar el dispositivo HandiHaler 12 meses después de la primera utilización. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blister de aluminio / PVC / aluminio despegable que contienen 10 cápsulas. El HandiHaler es un dispositivo de inhalación de dosis única compuesto de materiales plásticos de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) y acero inoxidable. La cámara de la cápsula está hecha de metilmetacrilato acrilonitrilo butadieno estireno (MABS) o policarbonato (PC). Tamaño de envases y dispositivos disponibles: • Envase con 30 cápsulas (3 blisters). • Envase con 60 cápsulas (6 blisters). • Envase con 90 cápsulas (9 blisters). • Envase con un dispositivo HandiHaler y 10 cápsulas (1 blister). • Envase con un dispositivo HandiHaler y 30 cápsulas (3 blisters). • Envase clínico: caja que contiene 5 envases con 30 cápsulas más un dispositivo HandiHaler. • Envase clínico: caja. • que contiene 5 envases con 60 cápsulas. El dispositivo HandiHaler está envasado/disponible en un envase. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos 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. D-55216 Ingelheim am Rhein. Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 64.796. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 23/mayo/2002. Fecha de la renovación de la autorización: 3/abril/2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero 2019. **11. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Envase con un inhalador Handihaler y 30 cápsulas, PVP IVA: 39,25 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente MedDRA	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Deshidratación	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Mareo	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente
Alteraciones del gusto	Poco frecuente
Insomnio	Rara
Trastornos oculares	
Visión borrosa	Poco frecuente
Glaucoma	Rara
Aumento de la presión intraocular	Rara
Trastornos cardiacos	
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Taquicardia supraventricular	Rara
Taquicardia	Rara
Palpitaciones	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Faringitis	Poco frecuente
Disfonía	Poco frecuente
Tos	Poco frecuente
Broncoespasmo	Rara
Epistaxis	Rara
Laringitis	Rara
Sinusitis	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Sequedad de boca	Frecuente
Reflujo gastroesofágico	Poco frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Candidiasis orofaríngea	Poco frecuente
Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico	Rara
Gingivitis	Rara
Glositis	Rara
Disfagia	Rara
Estomatitis	Rara
Náuseas	Rara
Caries dental	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico	
Exantema	Poco frecuente
Urticaria	Rara
Prurito	Rara
Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)	Rara
Angioedema	Rara
Reacción anafiláctica	No conocida
Infección cutánea, úlcera cutánea	No conocida
Sequedad de piel	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Tumefacción de las articulaciones	No conocida
Trastornos renales y urinarios	
Disuria	Poco frecuente
Retención de orina	Poco frecuente
Infección del tracto urinario	Rara

FICHA TÉCNICA STRIVERDI® RESPIMAT® 2,5 microgramos:

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Striverdi Respimat 2,5 microgramos, solución para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** La dosis liberada es de 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.** Striverdi Respimat está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes 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 sólo 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 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 Striverdi Respimat a la dosis recomendada. Insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada pueden utilizar Striverdi Respimat a la dosis recomendada. No se dispone de datos sobre el uso de Striverdi Respimat en pacientes con insuficiencia hepática grave. Insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar Striverdi Respimat a la dosis recomendada. La experiencia con Striverdi Respimat en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada. Población pediátrica. No existe una recomendación de uso específica para Striverdi Respimat en la población pediátrica (menores de 18 años). Forma de administración. Para asegurar la correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios sobre cómo usar el inhalador. **STRIVERDI® RESPIMAT®, Instrucciones de Uso. Introducción.** Leer estas Instrucciones de Uso antes de empezar a usar Striverdi Respimat recargable. El paciente necesitará usar este inhalador UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que se use, realizar DOS PULSACIONES. – Si no se ha utilizado durante más de 7 días realizar una pulsación hacia el suelo. – Si 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 Striverdi Respimat 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 Striverdi Respimat recargable. Si es necesario, limpiar la parte exterior del inhalador Striverdi 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 Striverdi Respimat recargable 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. **2. Insertar el cartucho.** – Insertar el cartucho dentro del inhalador. – Colocar el inhalador sobre una superficie firme y empujar firmemente hacia abajo hasta que haga clic. **3. Registro de cartuchos.** – 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. **4. Girar.** – Mantener la tapa cerrada. – Girar la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). **5. Abrir.** – Abrir la tapa completamente. **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 Striverdi 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 (continuar con el paso 2). **4.3 Contraindicaciones.** Striverdi Respimat está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al olodaterol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Asma.** Striverdi Respimat no debe ser utilizado para el asma. La eficacia y seguridad a largo plazo del olodaterol en el tratamiento del asma no han sido estudiadas. Broncoespasmo agudo. Striverdi Respimat, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debe ser utilizado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Hipersensibilidad. Como con cualquier medicación pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Striverdi Respimat. Broncoespasmo paradójico. Al igual que con otros fármacos administrados por vía inhalatoria, Striverdi Respimat puede causar broncoespasmos paradójicos que pueden ser potencialmente mortales. En caso de producirse un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con Striverdi Respimat de inmediato y sustituir por un tratamiento alternativo. Efectos sistémicos. Los agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada deben administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, particularmente aquéllos con 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. 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. Striverdi Respimat debe utilizarse con precaución en estos grupos de pacientes. Efectos cardiovasculares. Como con otros agonistas beta₂-adrenérgicos, olodaterol puede producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes medidos por aumentos de la frecuencia del pulso, de la presión arterial y/u otros síntomas. En caso de producirse alguno de 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. 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 severa, 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. Hiper glucemia. 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



estudios en roedores muestran que el bromuro de tiotropio se excreta sólo en pequeñas cantidades en la leche materna, el uso de Spiriva Respimat no se recomienda durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con Spiriva Respimat debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Spiriva Respimat para la mujer. **Fertilidad.** No se dispone de datos clínicos de tiotropio sobre la fertilidad. Un estudio preclínico con tiotropio no mostró indicios de ningún efecto adverso 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 para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareo o visión borrosa puede influir la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. **4.8. Reacciones adversas.** **Resumen del perfil de seguridad.** Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio. **Resumen tabulado de reacciones adversas.** Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas listadas a continuación se basan en porcentajes de incidencia bruta de reacciones adversas al fármaco (es decir, acontecimientos atribuidos a tiotropio) observadas en el grupo de tiotropio recopiladas de 7 ensayos clínicos controlados con placebo en EPOC (3.282 pacientes) y 12 ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos y pediátricos con asma (1.930 pacientes) con períodos de tratamiento en un rango desde 4 semanas a 1 año. Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** Las reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos controlados en EPOC fueron las reacciones adversas de los anticolinérgicos, tales como la sequedad de boca que ocurre en aproximadamente el 2,9 % de los pacientes. En asma la incidencia de sequedad de boca fue del 0,83%. En 7 ensayos clínicos en EPOC, la sequedad de boca provocó el abandono de los estudios en 3 de los 3.282 pacientes tratados con tiotropio (0,1 %). En los 12 ensayos clínicos en asma (1.930 pacientes) no se notificaron abandonos debidos a la sequedad de boca. Reacciones adversas graves relacionadas con efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento, obstrucción intestinal incluyendo ileo paralítico y retención urinaria. **Población pediátrica.** La base de datos de seguridad incluye 560 pacientes (296 niños entre 1 y 11 años y 264 niños entre 12 y 17 años) en 5 ensayos clínicos controlados con placebo de duración comprendida entre 12 semanas y un año. La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica son similares a las de los pacientes adultos. **Otra población especial.** Puede darse un incremento de los efectos anticolinérgicos al aumentar la edad. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis.** Dosis elevadas de bromuro 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 se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Adicionalmente, no se han observado reacciones adversas relevantes, aparte de sequedad de boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, en voluntarios sanos que recibieron hasta 40 microgramos de solución de tiotropio para inhalación durante 14 días, con la excepción de una reducción pronunciada del flujo salivar a partir del séptimo día. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** Ver ficha técnica completa. **6 . DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de benzalconio. Edetato disódico. Agua purificada. Ácido clorhídrico 3,6 % (para ajuste de 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. Tamaño de 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 envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizarán de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173. D-55216 Ingelheim am Rhein Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 69.589. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Febrero 2008 / Agosto 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2018. **11. PRESENTACIÓN Y PVP.** Envase con un inhalador Respimat y un cartucho que contiene 60 pulsaciones (30 dosis) PVP IVA: 41,68 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

Clasificación por órganos y sistemas/Término preferente MedDRA	Frecuencia EPOC	Frecuencia Asma
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		
Deshidratación	No conocida	No conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Mareos	Poco frecuente	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente	Poco frecuente
Insomnio	Rara	Poco frecuente
<i>Trastornos oculares</i>		
Glaucoma	Rara	No conocida
Aumento de la presión intraocular	Rara	No conocida
Visión borrosa	Rara	No conocida
<i>Trastornos cardiacos</i>		
Fibrilación auricular	Rara	No conocida
Palpitaciones	Rara	Poco frecuente
Taquicardia supraventricular	Rara	No conocida
Taquicardia	Rara	No conocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Tos	Poco frecuente	Poco frecuente
Faringitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfonía	Poco frecuente	Poco frecuente
Epistaxis	Rara	Rara
Broncoespasmo	Rara	Poco frecuente
Laringitis	Rara	No conocida
Sinusitis	No conocida	No conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Sequedad de boca	Frecuente	Poco frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente	Rara
Candidiasis orofaríngea	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfagia	Rara	No conocida
Reflujo gastroesofágico	Rara	No conocida
Caries dental	Rara	No conocida
Gingivitis	Rara	Rara
Glositis	Rara	No conocida
Estomatitis	No conocida	Rara
Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico	No conocida	No conocida
Náuseas	No conocida	No conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</i>		
Erupción	Poco frecuente	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente	Rara
Edema angioneurótico	Rara	Rara
Urticaria	Rara	Rara
Infección de la piel/úlceras en la piel	Rara	No conocida
Piel seca	Rara	No conocida
Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)	No conocida	Rara
Reacción anafiláctica	No conocida	No conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Tumefacción en articulación	No conocida	No conocida
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Retención urinaria	Poco frecuente	No conocida
Disuria	Poco frecuente	No conocida
Infección del tracto urinario	Rara	Rara


FICHA TÉCNICA Spiolto Respimat 2,5 microgramos/2,5 microgramos, solución para inhalación.

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 sólo 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. Para asegurar la correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios sobre cómo usar el inhalador. **SPIOLTO RESPIMAT. Instrucciones de Uso Introducción.** Leer estas Instrucciones de Uso antes de empezar a usar Spiolto Respimat recargable. El paciente necesitará usar este inhalador UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que se use, realizar DOS PULSACIONES. Si no se ha utilizado durante más de 7 días realizar una pulsación hacia el suelo. Si 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 Spiolto Respimat 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 Spiolto Respimat recargable. Si es necesario, limpiar la parte exterior del inhalador Spiolto 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 recargable conteniendo un inhalador.



Preparación para el uso.

<p>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>		<p>4. Girar Mantener la tapa cerrada. Girar la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).</p>		<p>GIRAR Mantener la tapa cerrada. GIRAR la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).</p>	
<p>2. Insertar el cartucho Insertar el cartucho dentro del inhalador. Colocar el inhalador sobre una superficie firme y empujar firmemente hacia abajo hasta que haga clic.</p>		<p>5. Abrir Abrir la tapa completamente.</p>		<p>ABRIR ABRIR la tapa completamente.</p>	
<p>3. Registro de cartuchos 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>		<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).</p>		<p>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.</p>	

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 (continuar con el paso 2).
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 spray 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 creative ≤50 ml/min), Yamino Respimat sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática de tiotropio aumenta cuando la función real 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 cardiaca inestable o potencialmente mortal, hospitalizados debido a insuficiencia cardiaca durante al 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 cardiaca grave, arritmias cardíacas, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, hipertensión y aneurisma; en pacientes con trastornos convulsivos o tirototoxicosis; 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 sólo 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 o 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 frecuentes* (≥1/10); *frecuentes* (≥1/100 a <1/10); *poco frecuentes* (≥1/1.000 a <1/100); *raras* (≥1/10.000 a <1/1.000); *muy raras* (<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

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
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
	Caries dental	no conocida
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
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

¹reacciones 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 beta-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: 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 β₂-agonista*. Una sobredosis de olodaterol probablemente provoque efectos exagerados típicos de los agonistas beta₂-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 cardioselectivos, 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 beta₂-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 beta₂ 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 M1a 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 beta₂ humano. Estudios *in vitro* han mostrado que olodaterol tiene una actividad agonista 241 veces mayor sobre los receptores adrenérgicos beta₂ que sobre los receptores adrenérgicos beta₁, y una actividad agonista 2.299 veces mayor en comparación con los receptores adrenérgicos beta₃. Tras la administración tópica por vía inhalatoria, el compuesto ejerce sus efectos farmacológicos por unión a los receptores adrenérgicos beta₂ 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 adenosin 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 beta₂ 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 beta₁, que se expresan predominantemente en el músculo cardíaco, los receptores adrenérgicos beta₂ que se expresan predominantemente en el músculo liso respiratorio, y los receptores adrenérgicos beta₃, que se expresan predominantemente en el tejido adiposo. Los agonistas beta₂ causan broncodilatación. A pesar de que el receptor adrenérgico beta₂ es el adrenoceptor 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 beta₂ en el corazón pero el hecho de que estén presentes aumenta la posibilidad de que incluso los agonistas beta₂-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 (moxifloxacino). 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 QT en las 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: 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] 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 β₂-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 β₂-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 AUC_{0-3h} 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≤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 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). *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) Promedio (valor p)	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: 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] 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. *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 57 % 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-β2. Hasta ahora, los agonistas-β2 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 betaadrenérgico; 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. Período de validez en uso del cartucho: 3 meses Período 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 D-55216 Ingelheim am Rhein Alemania. **8.NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 79967. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Junio 2015 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2020. **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.

FICHA TÉCNICA Yanimo Respimat 2,5 microgramos/2,5 microgramos, solución para inhalación

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Yanimo 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.** Yanimo 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 sólo 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 Yanimo Respimat a la dosis recomendada. Insuficiencia hepática e insuficiencia renal. Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo Respimat a la dosis recomendada. En pacientes con insuficiencia moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) ver 4.4 y 5.2. Yanimo 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 Yanimo Respimat en la población pediátrica (menores de 18 años). Forma de administración. Para asegurar la correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios sobre cómo usar el inhalador. **YANIMO RESPIMAT. Instrucciones de Uso Introducción.** Leer estas Instrucciones de Uso antes de empezar a usar Yanimo Respimat recargable. El paciente necesitará usar este inhalador UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que se use, realizar DOS PULSACIONES. Si no se ha utilizado durante más de 7 días realizar una pulsación hacia el suelo. Si 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 Yanimo Respimat 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 Yanimo Respimat recargable. Si es necesario, limpiar la parte exterior del inhalador Yanimo 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 Yanimo Respimat recargable conteniendo un inhalador.



Preparación para el uso.

<p>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>	
<p>2. Insertar el cartucho Insertar el cartucho dentro del inhalador. Colocar el inhalador sobre una superficie firme y empujar firmemente hacia abajo hasta que haga clic.</p>	
<p>3. Registro de cartuchos 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>	
<p>4. Girar Mantener la tapa cerrada. Girar la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).</p>	

<p>5. Abrir Abrir la tapa completamente.</p>	
<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).</p>	

Uso diario.

<p>GIRAR Mantener la tapa cerrada. GIRAR la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).</p>	
<p>ABRIR ABRIR la tapa completamente.</p>	
<p>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.</p>	

Cuándo cambiar el cartucho de Yanimo 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 (continuar con el paso 2).

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. Yanimo Respimat no debe ser utilizado para asma. La eficacia y seguridad de Yanimo Respimat en asma no han sido estudiadas. No para uso agudo. Yanimo 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, Yanimo Respimat puede causar broncoespasmos paradójicos que pueden ser potencialmente mortales. En caso de producirse un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con Yanimo 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, Yanimo 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 spray 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 Yanimo 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 creatine ≤ 50 ml/min), Yamino Respimat sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática de tiotropio aumenta cuando la función real 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 cardiaca inestable o potencialmente mortal, hospitalizados debido a insuficiencia cardiaca 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. Yanimo 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 cardiaca 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. Hiperlucemia. 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. Yanimo 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 sólo deben usarlos para el alivio de los síntomas respiratorios agudos. Yanimo 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 Yanimo Respimat. Excipientes. El cloruro de benzalconio puede provocar sibilancias y dificultades respiratorias. Los pacientes con asma tienen 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 Yanimo Respimat y otros medicamentos, Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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 cardioselectivos, aunque éstos deben ser administrados con precaución. Inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos, fármacos prolongadores del intervalo QTc. Los inhibidores de la monoaminooxidasa o los antidepresivos tricíclicos u otros fármacos que causan una prolongación del intervalo QTc pueden potenciar el efecto de Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo Respimat durante el embarazo. Como otros agonistas beta₂-adrenérgicos, olodaterol, un componente de Yanimo 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 Yanimo Respimat tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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 frecuentes* (≥1/10); *frecuentes* (≥1/100 a <1/10); *poco frecuentes* (≥1/1.000 a <1/100); *raras* (≥1/10.000 a <1/1.000); *muy raras* (<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

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos oculares	Visión borrosa	rara
	Glaucoma	no conocida
	Aumento de la presión intraocular	no conocida
Trastornos cardíacos	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
	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

¹reacciones adversas notificadas con Yanimo Respimat pero no con los componentes individuales c. [Descripción de reacciones adversas seleccionadas](#). Yanimo Respimat combina propiedades anticolinérgicas y β_2 -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 Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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 \$\beta_2\$ -adrenérgicas](#). Olodaterol, un componente de Yanimo Respimat forma parte del grupo farmacoterapéutico de los agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada. Por ello, debe considerarse la aparición de otros efectos adversos no listados arriba, relacionados con la familia de los agonistas beta-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: www.notificaRAM.es **4.9 Sobredosis**. Hay

información limitada sobre la sobredosis con Yanimo Respimat. Yanimo 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 β₂agonistas 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 β₂-agonista.* Una sobredosis de olodaterol probablemente provoque efectos exagerados típicos de los agonistas beta₂-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 Yanimo Respimat debe ser interrumpido. Aplicar tratamiento de apoyo y sintomático. En casos graves se requiere hospitalización. Se puede considerar el uso de betabloqueantes cardioselectivos, 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.** *Yanimo Respimat.* Yanimo 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 beta₂-adrenérgico de acción prolongada (LAMA/LABA) que se libera a través del inhalador de nube de vapor suave Yanimo 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 beta₂ 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 beta₂ humano. Estudios *in vitro* han mostrado que olodaterol tiene una actividad agonista 241 veces mayor sobre los receptores adrenérgicos beta₂ que sobre los receptores adrenérgicos beta₁, y una actividad agonista 2.299 veces mayor en comparación con los receptores adrenérgicos beta₃. Tras la administración tópica por vía inhalatoria, el compuesto ejerce sus efectos farmacológicos por unión a los receptores adrenérgicos beta₂ 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 beta₂ 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 beta₁, que se expresan predominantemente en el músculo cardíaco, los receptores adrenérgicos beta₂ que se expresan predominantemente en el músculo liso respiratorio, y los receptores adrenérgicos beta₃, que se expresan predominantemente en el tejido adiposo. Los agonistas beta₂ causan broncodilatación. A pesar de que el receptor adrenérgico beta₂ es el adrenorreceptor 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 beta₂ en el corazón pero el hecho de que estén presentes aumenta la posibilidad de que incluso los agonistas beta₂-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 (moxifloxacino). 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. *Yanimo Respimat* Dos estudios doble ciego, aleatorizados, de 52 semanas de duración con Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo Respimat incluyó tres estudios, aleatorizados, doble ciego: dos estudios replicados, de 52 semanas de duración, de grupos paralelos comparando Yanimo Respimat con 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol (1.029 pacientes recibieron Yanimo Respimat) [estudios 1 y 2] un estudio cruzado, de 6 semanas de duración, comparando Yanimo Respimat con 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol y placebo (139 pacientes recibieron Yanimo 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 β₂-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 β₂-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, Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo Respimat en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos (Tabla 1). **Tabla 1 Diferencias en la respuesta FEV1 AUC0-3h y en el FEV1 valle para Yanimo 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
Yanimo 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_{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 Yanimo Respimat que pacientes con un menor grado de reversibilidad a nivel basal. El aumento del efecto broncodilatador de Yanimo Respimat en comparación con tiotropio 5 microgramos y olodaterol 5 microgramos se mantuvo durante las 52 semanas de duración del tratamiento. Yanimo 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, Yanimo 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 Yanimo 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
Yanimo 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 l¹ 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 Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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). *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 Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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*. Yanimo 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), Yanimo 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 Yanimo 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) Promedio (valor p)	Diferencia con Yanimo Respimat
				Promedio (valor p)
Puntuación total	Valor basal		43,5	
	Yanimo 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, Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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: dos estudios replicados cruzados de 6 semanas de duración comparando Yanimo Respimat con tiotropio 5 microgramos, olodaterol 5 microgramos y placebo durante el trabajo de pedaleo a velocidad constante (450 recibieron Yanimo Respimat) [Ensayos 4 y 5] un ensayo de 12 semanas de duración, de grupo paralelo comparando Yanimo Respimat con placebo durante el trabajo de pedaleo a velocidad constante (139 recibieron Yanimo Respimat) y caminando a velocidad constante (subgrupo) [Ensayo 6] Yanimo 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, Yanimo 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 Yanimo Respimat en comparación con 375s para placebo (20,9% de mejora, p<0,0001); Ensayo 5: tiempo de resistencia medio geométrico de 466s para Yanimo Respimat en comparación con 411s para placebo (13,4% de mejora, p<0,0001). En el Ensayo 6, Yanimo 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 Yanimo 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 Yanimo 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. *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 57 % 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-_{β2}. Hasta ahora, los agonistas-_{β2} 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 betaadrenérgico; 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 D-55216 Ingelheim am Rhein Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 79966. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Junio 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2020. **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.