

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar STIOLTO RESPIMAT de manera segura y eficaz. Vea la información completa de prescripción para STIOLTO RESPIMAT.

STIOLTO™ RESPIMAT® (tiotropium bromide y olodaterol) spray para inhalación, para inhalación oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2015

ADVERTENCIA: MUERTE RELACIONADA CON ASMA Consulte en la información completa de prescripción el recuadro de advertencia completo.

- Los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada (*long-acting beta₂-adrenergic agonists*, LABA) como el olodaterol, uno de los principios activos de STIOLTO RESPIMAT, aumentan el riesgo de muerte relacionada con el asma. (5.1)
- En un estudio controlado con placebo con otro agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada (salmeterol) se demostró un aumento en las muertes relacionadas con asma en los pacientes que recibían salmeterol. (5.1)
- Este hallazgo de aumento del riesgo de muerte relacionada con el asma con el uso de salmeterol se considera un efecto de la clase de los LABA, incluido el olodaterol, que es uno de los principios activos de STIOLTO RESPIMAT. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de STIOLTO RESPIMAT en pacientes con asma. STIOLTO RESPIMAT no está indicado para el tratamiento del asma. (4, 5.1)

INDICACIONES Y USO

STIOLTO RESPIMAT es una combinación de tiotropium, que es un anticolinérgico, y olodaterol, que es un agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada (LABA) indicado para:

El tratamiento de mantenimiento a largo plazo de un uso diario para la obstrucción del flujo aéreo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (1.1)

Limitaciones importantes:

- STIOLTO RESPIMAT NO está indicado para tratar el deterioro agudo de la EPOC. (1.2)
- STIOLTO RESPIMAT NO está indicado para tratar el asma. (1.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Solo para inhalación oral.
- Dos inhalaciones de STIOLTO RESPIMAT una vez al día, todos los días a la misma hora. (2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Spray para inhalación: Cada descarga de la boquilla contiene 3.124 mcg de tiotropium bromide monohydrate, equivalente a 2.5 mcg de tiotropium, y 2.736 mcg de olodaterol hydrochloride, equivalente a 2.5 mcg de olodaterol.

Dos descargas equivalen a una dosis. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Todos los LABA están contraindicados en pacientes con asma que no usan un medicamento de control del asma a largo plazo. (4) STIOLTO RESPIMAT no está indicado para el tratamiento del asma. (1.2)
- Hipersensibilidad al tiotropium, ipratropium, olodaterol o a cualquiera de los componentes de este producto. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Los LABA aumentan el riesgo de muerte relacionada con asma. (5.1)
- No inicie STIOLTO RESPIMAT en pacientes de EPOC con deterioro agudo. (5.2)
- No use para el alivio de los síntomas agudos. Para el alivio agudo se pueden usar agonistas beta₂ de acción corta de forma concomitante según sea necesario. (5.2)
- No supere la dosis recomendada. El uso excesivo de STIOLTO RESPIMAT o su uso en conjunto con otros medicamentos que contengan LABA puede causar efectos cardiovasculares clínicamente significativos y puede ser mortal. (5.3)
- Reacciones de hipersensibilidad inmediata: Suspenda STIOLTO RESPIMAT inmediatamente y considere las alternativas si ocurren reacciones de hipersensibilidad inmediata como angioedema, broncoespasmo o anafilaxia. (5.4)
- Puede ocurrir broncoespasmo paradójico potencialmente mortal. Suspenda STIOLTO RESPIMAT de inmediato. (5.5)
- Use con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares o convulsivos, tirotoxicosis o sensibilidad a los fármacos simpaticomiméticos. (5.6, 5.7)
- Puede ocurrir empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho. Use con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho e indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si esto ocurre. (5.8)
- Puede ocurrir empeoramiento de la retención urinaria. Use con precaución en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical e indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si esto ocurre. (5.9)
- Esté alerta a la hipopotasemia y la hiperglucemia. (5.11)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (> 3% de incidencia y más que un control activo) fueron nasofaringitis, tos y dolor de espalda

Para informar una SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. al (800) 542-6257 o (800) 459-9906 TTY o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Otros fármacos adrenérgicos pueden potenciar el efecto. Use con precaución. (5.3, 7.1)
- Los derivados de xanthine, esteroides, diuréticos o diuréticos no ahorradores de potasio pueden potenciar la hipopotasemia o los cambios en el ECG. Use con precaución. (7.2, 7.3)
- Los inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos y los fármacos que prolongan el intervalo QTc pueden potenciar el efecto sobre el sistema cardiovascular. Use con extrema precaución. (7.4)
- Los betabloqueantes pueden disminuir la efectividad. Use con precaución y solo cuando sea médicamente necesario. (7.5)
- Anticolinérgicos: Puede interactuar de forma aditiva con medicamentos anticolinérgicos usados a la vez. Evite la administración de STIOLTO RESPIMAT con otros fármacos que contengan anticolinérgicos. (7.6)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Se debe vigilar de cerca a los pacientes con disfunción renal de moderada a grave por si presentaran efectos secundarios anticolinérgicos. (2, 8.7)

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE, la Guía del medicamento y las Instrucciones de uso.

Revisado: 5/2015

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: MUERTE RELACIONADA CON ASMA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Tratamiento de mantenimiento de la EPOC

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Muerte relacionada con asma

5.2 Deterioro de la enfermedad y episodios agudos

5.3 Uso excesivo de STIOLTO RESPIMAT y uso con otros agonistas beta₂ de acción prolongada

5.4 Reacciones de hipersensibilidad inmediata

5.5 Broncoespasmo paradójico

5.6 Efectos cardiovasculares

5.7 Afecciones concomitantes

5.8 Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho

5.9 Empeoramiento de la retención urinaria

5.10 Disfunción renal

5.11 Hipopotasemia e hiperglucemia

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos en enfermedad pulmonar obstructiva crónica

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Fármacos adrenérgicos
- 7.2 Simpaticomiméticos, derivados de xanthine, esteroides o diuréticos
- 7.3 Diuréticos no ahorradores de potasio
- 7.4 Inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos, fármacos que prolongan el intervalo QTc
- 7.5 Betabloqueantes
- 7.6 Anticolinérgicos
- 7.7 Inhibidores del citocromo P450 y el transportador de eflujo P-gp

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Parto
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Disfunción hepática

- 8.7 Disfunción renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Ensayos de búsqueda de dosis
- 14.2 Ensayos de confirmación

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

*No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: MUERTE RELACIONADA CON ASMA

Los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada (*long-acting beta₂-adrenergic agonists, LABA*) como el olodaterol, uno de los principios activos de STIOLTO RESPIMAT, aumentan el riesgo de muerte relacionada con el asma. Los datos de un estudio a gran escala, controlado con placebo, realizado en los EE. UU., en el que se comparó la seguridad de otro agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada (salmeterol) con un placebo, agregados al tratamiento habitual para el asma, demostraron un aumento en las muertes relacionadas con asma en los pacientes que recibían salmeterol. Este hallazgo con salmeterol se considera un efecto de la clase de todos los LABA, incluido el olodaterol, que es uno de los principios activos de STIOLTO RESPIMAT. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de STIOLTO RESPIMAT en pacientes con asma. STIOLTO RESPIMAT no está indicado para el tratamiento del asma [vea *Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1)*].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Tratamiento de mantenimiento de la EPOC

STIOLTO RESPIMAT es una combinación de tiotropium y olodaterol indicada para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo de un uso diario de la obstrucción del flujo aéreo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluidos la bronquitis crónica y/o el enfisema.

Limitaciones de uso importantes

- STIOLTO RESPIMAT no está indicado para tratar deterioros agudos de la EPOC. [Vea *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- STIOLTO RESPIMAT no está indicado para tratar el asma. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de STIOLTO RESPIMAT en pacientes con asma.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de STIOLTO RESPIMAT es de dos inhalaciones una vez al día, todos los días a la misma hora. No use STIOLTO RESPIMAT para más de dos inhalaciones cada 24 horas.

2.2 Información de administración

Solo para inhalación oral.

Antes del primer uso, se coloca el cartucho de STIOLTO RESPIMAT en el inhalador STIOLTO RESPIMAT y se purga la unidad. Al usar la unidad por primera vez, los pacientes deben accionar el inhalador hacia el suelo hasta que se vea una nube de aerosol y luego deben repetir el proceso tres veces más. La unidad se considera entonces purgada y lista para usar. Si no se utiliza durante más de 3 días, los pacientes deben accionar el inhalador una vez para purgar el inhalador para su uso. Si no se utiliza durante más de 21 días, los pacientes deben accionar el inhalador hasta que se vea una nube de aerosol y luego deben repetir el proceso tres veces más para purgar el inhalador para su uso [vea *Información de orientación al paciente (17)*].

No se requiere un ajuste de dosis para pacientes geriátricos, con disfunción hepática o con disfunción renal. Sin embargo, se debe vigilar de cerca a los pacientes con disfunción renal de moderada a grave que reciban STIOLTO RESPIMAT por si presentaran efectos anticolinérgicos [vea *Advertencias y precauciones (5.9), Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6, 8.7) y Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Spray para inhalación: STIOLTO RESPIMAT consiste en un inhalador STIOLTO RESPIMAT y un cilindro de aluminio (cartucho de STIOLTO RESPIMAT) que contiene una combinación de tiotropium bromide (monohidrato) y olodaterol (clorhidrato). El cartucho de STIOLTO RESPIMAT está diseñado únicamente para usar con el inhalador STIOLTO RESPIMAT.

Cada descarga del inhalador STIOLTO RESPIMAT proporciona 3.124 mcg de tiotropium bromide monohydrate (equivalente a 2.5 mcg de tiotropium) y 2.736 mcg de olodaterol hydrochloride (equivalente a 2.5 mcg olodaterol) desde la boquilla.

Dos descargas equivalen a una dosis.

4 CONTRAINDICACIONES

Todos los LABA están contraindicados en pacientes con asma que no usan un medicamento de control del asma a largo plazo [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*]. STIOLTO RESPIMAT no está indicado para el tratamiento del asma.

STIOLTO RESPIMAT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al tiotropium, ipratropium, olodaterol o a cualquiera de los componentes de este producto [vea *Advertencias y precauciones (5.4)*].

En ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización con tiotropium, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluido angioedema (incluso hinchazón de los labios, la lengua o la garganta), picazón o erupción cutánea. También se comunicaron reacciones de hipersensibilidad en ensayos clínicos con STIOLTO RESPIMAT.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Muerte relacionada con asma [vea el recuadro de advertencia]

- Los datos de un estudio a gran escala controlado con placebo en pacientes con asma demostraron que los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada pueden aumentar el riesgo de muerte relacionada con asma. No se dispone de datos para determinar si el índice de muerte en pacientes con EPOC aumenta debido a los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada.
- Un estudio de 28 semanas controlado con placebo realizado en los EE. UU. para comparar la seguridad de otro agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada (salmeterol) con un placebo, cada uno añadido al tratamiento habitual para el asma, demostró un aumento en las muertes relacionadas con asma en pacientes que recibían salmeterol (13/13,176 en pacientes tratados con salmeterol frente a 3/13,179 en pacientes tratados con placebo; RR 4.37, IC del 95% 1.25, 15.34). El aumento en el riesgo de muerte relacionada con asma se considera un efecto de la clase de los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada, incluido el olodaterol, uno de los principios activos de STIOLTO RESPIMAT. No se ha realizado ningún estudio adecuado para determinar si el índice de muerte relacionada con asma aumenta en los pacientes tratados con STIOLTO RESPIMAT. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de STIOLTO RESPIMAT en pacientes con asma. STIOLTO RESPIMAT no está indicado para el tratamiento del asma. [Vea *Contraindicaciones (4)*]

5.2 Deterioro de la enfermedad y episodios agudos

No debe iniciarse el tratamiento con STIOLTO RESPIMAT en pacientes de EPOC con deterioro agudo, que puede ser una afección potencialmente mortal. STIOLTO RESPIMAT no se ha estudiado en pacientes de EPOC con deterioro agudo. El uso de STIOLTO RESPIMAT en estos casos es inadecuado.

STIOLTO RESPIMAT no debe usarse para el alivio de síntomas agudos, es decir, como tratamiento de rescate para episodios agudos de broncoespasmo. STIOLTO RESPIMAT no se ha estudiado para el alivio de síntomas agudos y no deben usarse dosis adicionales con ese fin. Los síntomas agudos deben tratarse con un agonista beta₂ de acción corta inhalado.

Al iniciar STIOLTO RESPIMAT, se debe indicar a los pacientes que hayan estado utilizando agonistas beta₂ de acción corta inhalados regularmente (por ejemplo, cuatro veces por día) que interrumpan el uso habitual de estos fármacos y los utilicen únicamente para el alivio sintomático de los síntomas respiratorios agudos. Cuando recete STIOLTO RESPIMAT, el profesional sanitario también deberá recetar un agonista beta₂ de acción corta inhalado y mostrarle al paciente cómo debe usarse. El uso cada vez mayor de agonistas beta₂ inhalados es señal de un deterioro de la enfermedad, para el cual se indica la atención médica inmediata.

La EPOC se puede deteriorar de forma aguda en cuestión de horas o de forma crónica en varios días o más tiempo. Si STIOLTO RESPIMAT deja de controlar los síntomas de broncoconstricción, si el agonista beta₂ de acción corta inhalado por el paciente se vuelve menos eficaz o si el paciente necesita inhalar más agonista beta₂ de acción corta de lo habitual, estos podrían ser indicadores de un deterioro de la enfermedad. En estos casos, deberá abordarse de inmediato una reevaluación del paciente y del esquema de tratamiento de la EPOC. En esta situación no es adecuado aumentar la dosis diaria de STIOLTO RESPIMAT más allá de la dosis recomendada.

5.3 Uso excesivo de STIOLTO RESPIMAT y uso con otros agonistas beta₂ de acción prolongada

Como otros fármacos para inhalación que contienen beta₂ adrenérgicos, STIOLTO RESPIMAT no debe usarse con mayor frecuencia que la recomendada, en dosis más altas que las recomendadas ni junto con otros medicamentos que contengan agonistas beta₂ de acción prolongada, ya que puede ocurrir sobredosis. Se han comunicado efectos cardiovasculares clínicamente significativos y muertes relacionados con el uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos para inhalación.

5.4 Reacciones de hipersensibilidad inmediata

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata, como urticaria, angioedema (incluida hinchazón de los labios, la lengua o la garganta), erupción cutánea, broncoespasmo, anafilaxia o picazón tras la administración de STIOLTO RESPIMAT. Si ocurre cualquiera de estas reacciones, se debe suspender el tratamiento con STIOLTO RESPIMAT de inmediato y considerar tratamientos alternativos. Dada la fórmula estructural similar de atropine y tiotropium, se debe vigilar atentamente a los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a atropine o sus derivados por si presentaran reacciones de hipersensibilidad similares con STIOLTO RESPIMAT.

5.5 Broncoespasmo paradójico

Como otros medicamentos para inhalación, STIOLTO RESPIMAT puede causar broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. Si ocurre broncoespasmo paradójico, se debe suspender el tratamiento con STIOLTO RESPIMAT de inmediato e iniciar un tratamiento alternativo.

5.6 Efectos cardiovasculares

El olodaterol, como otros agonistas beta₂, puede causar un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes que se determina por aumentos en el pulso, la presión arterial sistólica o diastólica y/o síntomas. Si ocurren dichos efectos, posiblemente sea necesario suspender el uso de STIOLTO RESPIMAT.

Asimismo, se ha informado que los agonistas beta causan cambios en el ECG, como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada deben administrarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, en especial insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, miocardiopatía hipertrófica obstructiva e hipertensión.

5.7 Afecciones concomitantes

El olodaterol, al igual que otras aminas simpaticomiméticas, debe usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, en pacientes con prolongación del intervalo QT conocida o sospechada y en pacientes que son excepcionalmente sensibles a las aminas simpaticomiméticas. Se ha comunicado que dosis del agonista beta₂ relacionado albuterol, administradas por vía intravenosa, empeoran la diabetes mellitus y la cetoacidosis preexistentes.

5.8 Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho

STIOLTO RESPIMAT debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Médicos y pacientes deben estar alerta a los signos y síntomas de glaucoma agudo de ángulo estrecho (p. ej., dolor o molestias oculares, visión borrosa, halos visuales o imágenes de colores asociadas a enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema de la córnea). Indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si aparece cualquiera de estos signos o síntomas.

5.9 Empeoramiento de la retención urinaria

STIOLTO RESPIMAT debe usarse con precaución en pacientes con retención urinaria. Médicos y pacientes deben estar alerta a los signos y síntomas de hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical (p. ej., dificultad para orinar, dolor al orinar), en especial aquellos pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical. Indique a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si aparece cualquiera de estos signos o síntomas.

5.10 Disfunción renal

Como el tiotropium es un fármaco que se excreta predominantemente por vía renal, se debe vigilar de cerca a los pacientes con disfunción renal de moderada a grave (depuración de creatinina ≤ 60 ml/min) que reciban STIOLTO RESPIMAT por si presentaran efectos secundarios anticolinérgicos [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.7) y *Farmacología clínica* (12.3)].

5.11 Hipopotasemia e hiperglucemia

Los agonistas beta adrenérgicos pueden causar hipopotasemia significativa en algunos pacientes, que tiene el potencial de causar efectos cardiovasculares adversos [vea *Farmacología clínica* (12.2)]. La disminución del potasio sérico es habitualmente transitoria y no requiere reposición. La inhalación de dosis altas de agonistas beta₂ adrenérgicos puede causar aumentos de la glucosa plasmática.

En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia puede verse potenciada por hipoxia y un tratamiento concomitante [vea *Interacciones farmacológicas* (7.2)], que puede aumentar la propensión a arritmias cardíacas.

Fueron poco frecuentes las disminuciones clínicamente considerables en el potasio sérico y los cambios en la glucosa sanguínea durante los estudios clínicos en los que se administró olodaterol a largo plazo, con índices similares a los de los controles con placebo. El olodaterol no se ha investigado en pacientes con diabetes mellitus mal controlada.

6 REACCIONES ADVERSAS

Los LABA, como el olodaterol (uno de los principios activos de STIOLTO RESPIMAT), aumentan el riesgo de muerte relacionada con el asma. STIOLTO RESPIMAT no está indicado para el tratamiento del asma [vea el recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)].

Las siguientes reacciones adversas se describen, o se describen con más detalle, en otras secciones:

- Reacciones de hipersensibilidad inmediata [vea Advertencias y precauciones (5.4)]
- Broncoespasmo paradójico [vea Advertencias y precauciones (5.5)]
- Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho [vea Advertencias y precauciones (5.7)]
- Empeoramiento de la retención urinaria [vea Advertencias y precauciones (5.8)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos en enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Como los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, la incidencia de reacciones adversas observada en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las incidencias en los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las incidencias observadas en la práctica.

El programa clínico para STIOLTO RESPIMAT incluyó a 7151 sujetos con EPOC en dos ensayos con control activo de 52 semanas de duración, un ensayo controlado con placebo de 12 semanas de duración, tres ensayos con grupos cruzados controlados con placebo de 6 semanas de duración y cuatro ensayos más de menor duración. Un total de 1988 sujetos recibieron por lo menos 1 dosis de STIOLTO RESPIMAT. Las reacciones adversas observadas en los ensayos de ≤ 12 semanas coincidieron con las observadas en los ensayos de 52 semanas, que conformaron la base de datos de seguridad principal.

La base de datos de seguridad principal estaba formada por datos agrupados de los dos ensayos clínicos de confirmación con enmascaramiento doble, control activo y grupos paralelos de 52 semanas de duración. Estos ensayos incluyeron a 5162 pacientes adultos de EPOC (72.9% hombres y 27.1% mujeres) a partir de los 40 años de edad. De estos pacientes, 1029 recibieron tratamiento con STIOLTO RESPIMAT una vez al día. El grupo que recibió STIOLTO RESPIMAT estuvo compuesto mayormente de sujetos de raza blanca (71.1%) con una media de edad de 63.8 años y una media porcentual prevista de VEM₁ inicial del 43.2%. En estos dos ensayos, como grupos de control activo se incluyeron tiotropium 5 mcg y olodaterol 5 mcg, y no se usó placebo.

En estos dos ensayos clínicos, el 74% de los pacientes expuestos a STIOLTO RESPIMAT comunicó una reacción adversa, en comparación con el 76.6% y el 73.3% en los grupos de olodaterol 5 mcg y tiotropium 5 mcg, respectivamente. La proporción de pacientes que interrumpieron la participación a causa de una reacción adversa fue del 7.4% en los pacientes tratados con STIOLTO RESPIMAT, en comparación con un 9.9% y un 9.0% en los pacientes tratados con olodaterol 5 mcg y tiotropium 5 mcg. La reacción adversa que causó con mayor frecuencia la interrupción del tratamiento fue el empeoramiento de la EPOC.

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron exacerbación de la EPOC y neumonía.

En la tabla 1 se muestran todas las reacciones adversas al fármaco que ocurrieron con una incidencia > 3% en el grupo de tratamiento con STIOLTO RESPIMAT y un índice de incidencia mayor que en los grupos con comparadores activos que se indican.

Tabla 1: Cantidad y frecuencia de las reacciones adversas al fármaco con una incidencia de más del 3% (y mayor que con cualquiera de los comparadores tiotropium y/u olodaterol) en pacientes de EPOC expuestos a STIOLTO RESPIMAT: Datos agrupados provenientes de los dos ensayos clínicos con enmascaramiento doble, control activo de 52 semanas de duración en pacientes de EPOC a partir de los 40 años de edad

Tratamiento	STIOLTO RESPIMAT (una vez al día)	Tiotropium (5 mcg una vez al día)	Olodaterol (5 mcg una vez al día)
Sistema orgánico (reacción adversa al fármaco)	n=1029	n=1033	n=1038
	n (%)	n (%)	n (%)
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	128 (12.4)	121 (11.7)	131 (12.6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	40 (3.9)	45 (4.4)	31 (3.0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	37 (3.6)	19 (1.8)	35 (3.4)

A continuación se indican otras reacciones adversas al fármaco en pacientes que recibían STIOLTO RESPIMAT que ocurrieron en $\leq 3\%$ de los pacientes en estudios clínicos:

Trastornos del metabolismo y la nutrición: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: mareos, insomnio

Trastornos oculares: glaucoma, aumento de la presión intraocular, visión borrosa

Trastornos cardíacos/vasculares: fibrilación auricular, palpitaciones, taquicardia supraventricular, taquicardia, hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: epistaxis, faringitis, disfonía, broncoespasmo, laringitis, sinusitis

Trastornos gastrointestinales: sequedad bucal, estreñimiento, candidiasis bucofaringea, disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, estomatitis, obstrucción intestinal incluido íleo paralítico

Trastornos de la piel y subcutáneos: erupción, prurito, edema angioneurótico, urticaria, infección de la piel, y úlcera cutánea, piel seca, hipersensibilidad (incluidas reacciones inmediatas)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, inflamación articular

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria, disuria e infección urinaria

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Fármacos adrenérgicos

Si se administrarán otros fármacos adrenérgicos por cualquier vía, deberán usarse con precaución porque podrían potenciarse los efectos simpáticos del olodaterol, uno de los componentes de STIOLTO RESPIMAT [vea Advertencias y precauciones (5.3, 5.6, 5.10, 5.11)].

7.2 Simpaticomiméticos, derivados de xanthine, esteroides o diuréticos

El tiotropium se ha usado de forma concomitante con broncodilatadores simpaticomiméticos (agonistas beta) de acción corta y acción prolongada, metilxantinas y esteroides orales y por inhalación sin observarse aumentos en las reacciones adversas al fármaco. El tratamiento concomitante con derivados de xanthine, esteroides o diuréticos puede potenciar cualquier efecto hipopotasémico del olodaterol [vea Advertencias y precauciones (5.11)].

7.3 Diuréticos no ahorradores de potasio

Los cambios en el ECG y/o la hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos del asa o tiazídicos) pueden empeorar de forma aguda debido a los agonistas beta, en especial cuando se sobrepasa la dosis recomendada del agonista beta. Si bien no se conoce la importancia clínica de estos efectos, se recomienda precaución al coadministrar STIOLTO RESPIMAT con diuréticos no ahorradores de potasio.

7.4 Inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos, fármacos que prolongan el intervalo QTc

STIOLTO RESPIMAT, como ocurre con otros fármacos que contienen agonistas beta₂, se debe administrar con extrema precaución a los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos u otros fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc porque estos agentes pueden potenciar la acción de los agonistas adrenérgicos sobre el sistema cardiovascular. Los fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc pueden estar asociados a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares.

7.5 Betabloqueantes

Los antagonistas de receptores beta adrenérgicos (betabloqueantes) y el componente olodaterol de STIOLTO RESPIMAT pueden interferir con el efecto de cada uno al administrarlos de manera concomitante. Los betabloqueantes no solo bloquean los efectos terapéuticos de los agonistas beta, pero pueden causar broncoespasmo grave en los pacientes de EPOC. Por lo tanto, los pacientes de EPOC normalmente no deben ser tratados con betabloqueantes. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, por ejemplo como profilaxis tras un infarto de miocardio, es posible que no haya alternativas aceptables al uso de betabloqueantes en pacientes de EPOC. En estos casos podría considerarse el uso de betabloqueantes cardioselectivos, si bien deben administrarse con precaución.

7.6 Anticolinérgicos

Existe la posibilidad de una interacción aditiva con medicamentos anticolinérgicos usados de forma concomitante. Por lo tanto, evite la coadministración de STIOLTO RESPIMAT con otros fármacos que contengan anticolinérgicos, ya que esto puede causar un aumento de los efectos adversos de los anticolinérgicos [vea Advertencias y precauciones (5.7, 5.8) y Reacciones adversas (6)].

7.7 Inhibidores del citocromo P450 y el transportador de eflujo P-gp

En un estudio sobre interacciones farmacológicas en el que se utilizó el doble inhibidor potente de CYP y P-gp ketoconazole, se observó un aumento de 1.7 veces de las concentraciones plasmáticas máximas y el ABC de olodaterol [vea Farmacocinética (12.3)]. El olodaterol fue evaluado en ensayos clínicos durante un máximo de un año en dosis de hasta el doble de la dosis terapéutica recomendada. No es necesario ajustar la dosis de STIOLTO RESPIMAT.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Efectos teratógenos: categoría C para el embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con STIOLTO RESPIMAT o sus componentes individuales, tiotropium bromide y olodaterol, en embarazadas. Se llevaron a cabo estudios de reproducción en animales con los componentes individuales de STIOLTO RESPIMAT: tiotropium bromide y olodaterol. STIOLTO RESPIMAT debe usarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Tiotropium

No se observaron indicios de alteraciones estructurales en ratas y conejos con dosis de aproximadamente 790 y 8 veces la dosis diaria para inhalación recomendada para seres humanos (*recommended human daily inhalation dose*, RHDID) (en función de mcg/m² en dosis para inhalación materna de 1471 y 7 mcg/kg/día en ratas y conejos, respectivamente). Sin embargo, en las ratas, el tiotropium causó resorción fetal, pérdida de la camada, disminución en el número de crías vivas al nacer y en los pesos medios de las crías, y un retraso en la maduración sexual de las crías con dosis de aproximadamente 40 veces la RHDID (en función de mcg/m² en una dosis para inhalación materna de 78 mcg/kg/día). En los conejos, tiotropium provocó un aumento en la pérdida posimplantación con una dosis de aproximadamente 430 veces la RHDID (en función de mcg/m² en una dosis para inhalación materna de 400 mcg/kg/día). Estos efectos no se observaron con aproximadamente 5 y 95 veces la RHDID (en función de mcg/m² en dosis para inhalación materna de 9 y 88 mcg/kg/día en ratas y conejos, respectivamente).

Olodaterol

El olodaterol no fue teratógeno en ratas con aproximadamente 2731 veces la RHDID (en función del ABC en una dosis para inhalación materna de 1054 mcg/kg/día). En ratas preñadas se observó transferencia placentaria de olodaterol.

El olodaterol ha demostrado ser teratógeno en conejos de Nueva Zelanda con aproximadamente 7130 veces la RHDID en adultos (en función del ABC en una dosis para inhalación materna de 2489 mcg/kg/día). El olodaterol presentó las siguientes toxicidades fetales: aurículas o ventrículos agrandados o pequeños, alteraciones oculares y esternón dividido o deformado. No hubo efectos significativos con aproximadamente 1353 veces la RHDID en adultos (en función del ABC en una dosis para inhalación materna de 974 mcg/kg/día).

8.2 Parto

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en seres humanos que hayan investigado los efectos de STIOLTO RESPIMAT en parto prematuro o parto a término. Debido al potencial de interferencia de los beta agonistas con la contractilidad uterina, el uso de STIOLTO RESPIMAT durante el parto deberá limitarse a aquellas pacientes para quienes los beneficios superen claramente los riesgos.

8.3 Madres lactantes

No hay datos clínicos disponibles de mujeres o niños lactantes expuestos a STIOLTO RESPIMAT o cada uno de sus principios activos. El tiotropium, el olodaterol y los metabolitos de olodaterol se excretan en la leche de ratas lactantes. No se sabe si estos compuestos se excretan en la leche materna humana, pero como muchos fármacos se excretan en la leche materna humana y debido a estos hallazgos en ratas, se debe tener precaución al administrar STIOLTO RESPIMAT a una mujer lactante.

8.4 Uso pediátrico

La EPOC normalmente no ocurre en niños. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de STIOLTO RESPIMAT en la población pediátrica.

8.5 Uso geriátrico

En función de los datos disponibles, no se justifica un ajuste de dosis de STIOLTO RESPIMAT en pacientes geriátricos [vea Farmacología clínica (12.3)].

De los 1029 pacientes que recibieron STIOLTO RESPIMAT en la dosis recomendada una vez al día en los estudios clínicos de la base de datos agrupada de 1 año, 525 (51.0%) tenían < 65 años de edad, 407 (39.6%) tenían entre 65 y < 75, 96 (9.3%) tenían entre 75 y < 85, y 1 (0.1%) tenía ≥ 85.

No se observaron diferencias globales en la eficacia, y en los datos agrupados de 1 año, los perfiles de reacciones adversas al fármaco fueron similares en la población geriátrica y la población de pacientes en general.

8.6 Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve y moderada. No se hicieron estudios en sujetos con disfunción hepática grave [vea Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. Sin embargo, se debe vigilar de cerca a los pacientes con disfunción renal de moderada a grave (depuración de creatinina ≤ 60 ml/min) tratados con STIOLTO RESPIMAT por si presentaran efectos secundarios anticolinérgicos [vea Posología y administración (2), Advertencias y precauciones (5.9) y Farmacología clínica (12.3)].

10 SOBREDOSIS

STIOLTO RESPIMAT contiene tiotropium bromide y olodaterol; por lo tanto, los riesgos asociados con la sobredosis de los componentes individuales que se describen a continuación se aplican a STIOLTO RESPIMAT.

Tiotropium

Las dosis altas de tiotropium pueden causar signos y síntomas anticolinérgicos. Sin embargo, no hubo efectos adversos anticolinérgicos sistémicos tras una dosis única inhalada de hasta 282 mcg de tiotropium en 6 voluntarios sanos. En un estudio de 12 voluntarios sanos, se observó conjuntivitis bilateral y sequedad bucal tras la inhalación repetida una vez al día de 141 mcg de tiotropium. En sujetos sanos, se observó sequedad bucal/de garganta y sequedad de las mucosas nasales de manera dependiente de la dosis [10-40 mcg diarios] tras la administración durante 14 días de la dosis de hasta 40 mcg de solución para inhalación de tiotropium bromide.

Olodaterol

Los signos y síntomas previstos con la sobredosis de olodaterol son los de sobreestimulación beta adrenérgica y aparición o intensificación de cualquiera de los signos y síntomas; por ejemplo, isquemia miocárdica, angina de pecho, hipertensión o hipotensión, taquicardia, arritmias, palpitaciones, mareos, nerviosismo, insomnio, ansiedad, dolor de cabeza, temblores, sequedad bucal, espasmos musculares, náuseas, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica. Como con todos los medicamentos simpaticomiméticos para inhalación, el paro cardíaco e incluso la muerte pueden asociarse a una sobredosis de olodaterol.

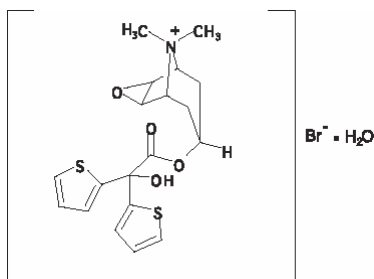
El tratamiento de la sobredosis consiste en la suspensión de STIOLTO RESPIMAT junto con la implementación de los tratamientos sintomático y complementario correspondientes. Se puede considerar el uso prudente de un betabloqueante cardioselectivo, teniendo en cuenta que ese medicamento puede causar broncoespasmo. No hay evidencia suficiente para determinar si la diálisis es beneficiosa en casos de sobredosis de STIOLTO RESPIMAT. En casos de sobredosis se recomienda la vigilancia cardíaca.

11 DESCRIPCIÓN

STIOLTO RESPIMAT es una combinación de tiotropium, que es un anticolinérgico, y olodaterol, que es un agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada (LABA).

La descripción química del principio activo tiotropium bromide monohydrate es monohidrato de bromuro (1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(hidroxi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}] nonano. Es un compuesto sintético de amonio cuaternario no quirral. El tiotropium bromide es un polvo de blanco a blanco amarillento. Es moderadamente soluble en agua y soluble en metanol.

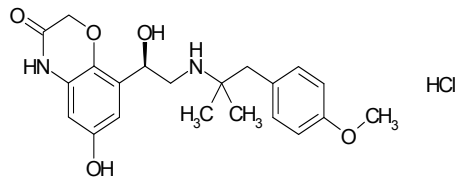
La fórmula estructural es:



El tiotropium bromide (monohidrato) tiene una masa molecular de 490.4 y su fórmula molecular es C₁₉H₂₂NO₄S₂Br • H₂O.

La descripción química del principio activo olodaterol hydrochloride es 2H-1,4-benzoxazina-3H(4H)-ona, 6-hidroxi-8-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletil]amino]etil]-, monoclóhidrato. Olodaterol hydrochloride es un polvo de blanco a blancuzco moderadamente a apenas soluble en agua y apenas soluble en etanol. Su peso molecular es 422.9 g/mol (sal): 386.5 g/mol (base), y su fórmula molecular es C₂₁H₂₆N₂O₅ x HCl como clóhidrato. El factor de conversión de sal a base libre es 1.094.

La fórmula estructural es:



El medicamento, STIOLTO RESPIMAT, está formado por una solución acuosa estéril de tiotropium bromide y olodaterol hydrochloride en un envase plástico de 4.5 ml dentro de un cilindro de aluminio (cartucho de STIOLTO RESPIMAT) para usar con el inhalador STIOLTO RESPIMAT.

Los excipientes incluyen agua para inyección, edetato disódico, cloruro benzalconio y ácido clorhídrico.

El cartucho de STIOLTO RESPIMAT está diseñado únicamente para usar con el inhalador STIOLTO RESPIMAT. El inhalador STIOLTO RESPIMAT es un dispositivo de mano, tamaño de bolsillo, para inhalación oral, que emplea energía mecánica para generar una nube de aerosol de desplazamiento lento del medicamento de un volumen medido de la solución farmacológica. El inhalador STIOLTO RESPIMAT tiene una tapa de color verde claro.

Cuando se usa con el inhalador STIOLTO RESPIMAT, cada cartucho con 4 gramos de solución acuosa estéril proporciona 60 (o 28) descargas medidas después de la preparación para su uso, que es el equivalente de medicamento para 30 días (o 14 días) si se usan dos descargas una vez al día. Cada dosis (una dosis es igual a dos descargas) del inhalador STIOLTO RESPIMAT proporciona 5 mcg de tiotropium y 5 mcg de olodaterol en 22.1 ml desde la boquilla. Como en todos los fármacos

para inhalación, la cantidad real de fármaco que llega al pulmón puede depender de factores del paciente, como la coordinación entre la descarga del inhalador y la inspiración a través del sistema de administración. La duración de la inspiración debe ser al menos tan prolongada como la duración del spray (1.5 segundos).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

STIOLTO RESPIMAT

STIOLTO RESPIMAT contiene tiotropium y olodaterol. Las propiedades que se describen a continuación para los componentes individuales se aplican a STIOLTO RESPIMAT. Estos fármacos representan 2 clases de medicamentos diferentes (un anticolinérgico y un agonista beta) que tienen diferentes efectos en los índices clínicos y fisiológicos.

Tiotropium

El tiotropium es un antagonista muscarínico de acción prolongada que generalmente se conoce como anticolinérgico. Tiene una afinidad similar a los subtipos de receptores muscarínicos M_1 a M_5 . En las vías respiratorias, exhibe efectos farmacológicos mediante la inhibición de los receptores M_3 del músculo liso que conducen a la broncodilatación. La naturaleza competitiva y reversible del antagonismo se demostró con receptores de origen animal y humano, y preparaciones de órganos aislados. En estudios preclínicos *in vitro* así como *in vivo*, la prevención de los efectos de la broncoconstricción provocada por metacolina fue dependiente de la dosis y duró más de 24 horas. La broncodilatación tras la inhalación de tiotropium es, predominantemente, un efecto específico del lugar.

Olodaterol

El olodaterol es un agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada (LABA). El compuesto ejerce sus efectos farmacológicos mediante la unión a adrenerorreceptores beta₂ y su activación tras la administración tópica por inhalación. La activación de estos receptores en las vías respiratorias causa la estimulación de adenilciclasa intracelular, una enzima que media la síntesis de 3', 5' monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Los niveles elevados del AMPc inducen la broncodilatación por relajación de las células del músculo liso de las vías respiratorias. Estudios *in vitro* han demostrado que el olodaterol tiene una actividad agonista 241 veces mayor en los adrenerorreceptores beta₂ en comparación con los adrenerorreceptores beta₁ y una actividad agonista 2299 veces mayor en comparación con los adrenerorreceptores beta₃. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Los adrenerorreceptores beta se dividen en tres subtipos: adrenerorreceptores beta₁, que se expresan predominantemente en el músculo cardíaco, adrenerorreceptores beta₂, que se expresan predominantemente en el músculo liso de las vías respiratorias, y adrenerorreceptores beta₃, que se expresan predominantemente en el tejido adiposo. Los agonistas beta₂ causan broncodilatación. Si bien el adrenerreceptor beta₂ es el receptor adrenérgico predominante en el músculo liso de las vías respiratorias, también está presente en la superficie de otras varias células, incluidas las células epiteliales y endoteliales pulmonares y en el corazón. Se desconoce la función precisa de los receptores beta₂ en el corazón, pero su presencia plantea la posibilidad de que incluso los agonistas beta₂ altamente selectivos puedan tener efectos cardíacos.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

STIOLTO RESPIMAT

En dos ensayos con enmascaramiento doble aleatorizados de 52 semanas en los que se usó STIOLTO RESPIMAT y que inscribieron a 5162 pacientes de EPOC, se hicieron evaluaciones con ECG después de la dosis los días 1, 85, 169 y 365. En un análisis agrupado, la cantidad de sujetos con cambios respecto del intervalo QT corregido al inicio de > 30 ms en los que se usaron las correcciones de Bazett (QTcB) y Fredericia (QTcF), las correcciones de QT para frecuencia cardíaca del grupo que recibió STIOLTO RESPIMAT no difirieron en comparación con olodaterol 5 mcg y tiotropium 5 mcg en todas las evaluaciones realizadas.

Tiotropium

El efecto de polvo seco de tiotropium para inhalación sobre el intervalo QT también se evaluó en un estudio cruzado, aleatorizado con control positivo y placebo en 53 voluntarios sanos. Los sujetos recibieron 18 mcg o 54 mcg (3 veces la dosis recomendada) de polvo de tiotropium para inhalación o placebo durante 12 días. Se realizaron evaluaciones por ECG al inicio y durante el intervalo de administración después de la primera y última dosis del medicamento en estudio. En comparación con el placebo, la variación media máxima desde el inicio en el intervalo QTc específico para el estudio fue de 3.2 ms y 0.8 ms para 18 mcg y 54 mcg, respectivamente, de polvo de tiotropium para inhalación. Ningún sujeto presentó un QTc nuevo > 500 ms ni variaciones en el QTc desde el inicio ≥ 60 ms.

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado y con enmascaramiento doble de 198 pacientes de EPOC en el que se utilizó polvo seco de tiotropium para inhalación, el número de sujetos con variaciones en el intervalo QT corregido en el inicio de 30 a 60 ms fue mayor en el grupo del tiotropium que en el del placebo. Esta diferencia fue evidente cuando se utilizaron tanto la corrección de Bazett (QTcB) [20 (20%) pacientes frente a 12 (12%) pacientes] como la de Fredericia (QTcF) [16 (16%) pacientes frente a 1 (1%) paciente] para del QT según la frecuencia cardíaca. En ninguno de los grupos hubo pacientes que presentaran un QTcB o QTcF > 500 ms. En otros ensayos clínicos con tiotropium no se detectó un efecto del fármaco sobre los intervalos QTc.

Olodaterol

El efecto del olodaterol sobre el intervalo QT/QTc del ECG se investigó en 24 voluntarios sanos de ambos sexos en un estudio con enmascaramiento doble, aleatorizado, controlado con placebo y con control activo (moxifloxacin) con dosis únicas de 10, 20, 30 y 50 mcg. Se observó una prolongación dependiente de la dosis del intervalo QT corregido de cada sujeto (*individual subject corrected QT interval*, QTcI). La diferencia máxima media (límite superior de confianza unilateral del 95%) en el QTcI en comparación con el placebo tras la corrección inicial fue de 2.5 (5.6) ms, 6.1 (9.2) ms, 7.5 (10.7) ms y 8.5 (11.6) ms luego de las dosis de 10, 20, 30 y 50 mcg, respectivamente.

El efecto de 5 mcg y 10 mcg de olodaterol sobre la frecuencia y el ritmo cardíacos se evaluó durante un registro continuo de ECG de 24 horas (monitorización Holter) en un subgrupo de 772 pacientes en los ensayos de fase 3 controlados con placebo de 48 semanas de duración. No se observaron tendencias o patrones relacionados con la dosis o con el tiempo para las magnitudes de las medias de cambio en la frecuencia cardíaca ni en los latidos prematuros. Los cambios en los latidos prematuros desde el inicio hasta el final del tratamiento no indicaron diferencias significativas entre el olodaterol de 5 mcg, de 10 mcg y el placebo.

12.3 Farmacocinética

STIOLTO RESPIMAT

Cuando se administró STIOLTO RESPIMAT por inhalación, los parámetros farmacocinéticos del tiotropium y del olodaterol fueron similares a los observados cuando cada principio activo se administraba por separado.

Tiotropium

El tiotropium se administra como spray para inhalación. Algunos de los datos farmacocinéticos que se describen a continuación se obtuvieron con dosis más altas que las recomendadas para el tratamiento.

Olodaterol

El olodaterol mostró una farmacocinética lineal. En la inhalación repetida una vez al día, se alcanzó la situación de equilibrio de las concentraciones plasmáticas de olodaterol después de 8 días, y el grado de exposición aumentó hasta 1.8 veces en comparación con una dosis única.

Absorción

Tiotropium

Tras la inhalación de la solución por parte de voluntarios jóvenes sanos, los datos de la excreción urinaria sugieren que aproximadamente el 33% de la dosis inhalada llega a la circulación general. Las soluciones orales de tiotropium tienen una biodisponibilidad absoluta del 2% al 3%. Por el mismo motivo, no se prevé que los alimentos afecten la absorción de tiotropium. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas de tiotropium al cabo de 5 a 7 minutos de la inhalación.

Olodaterol

El olodaterol alcanza concentraciones plasmáticas máximas generalmente al cabo de 10 a 20 minutos de la inhalación del fármaco. En voluntarios sanos se calculó que la biodisponibilidad absoluta del olodaterol tras la inhalación fue de aproximadamente el 30%, mientras que la biodisponibilidad absoluta fue inferior al 1% cuando se lo administró en solución oral. Así, la disponibilidad sistémica del olodaterol tras la inhalación está determinada principalmente por la absorción pulmonar, mientras que cualquier parte de la dosis que pudiera tragarse apenas influye en la exposición sistémica.

Distribución

Tiotropium

El fármaco tiene una unión a proteínas plasmáticas del 72% y exhibe un volumen de distribución de 32 l/kg. Se desconocen las concentraciones locales en el pulmón, pero la vía de administración sugiere concentraciones considerablemente más altas en el pulmón. En estudios con ratas se ha observado que el tiotropium no penetra fácilmente la barrera hematoencefálica.

Olodaterol

El olodaterol presenta una cinética de disposición multicompartmental tras la inhalación así como tras la administración intravenosa. El volumen de distribución es elevado (1110 l), lo cual sugiere una amplia distribución en los tejidos. La unión *in vitro* de [¹⁴C] olodaterol a proteínas plasmáticas humanas es independiente de la concentración y es de aproximadamente el 60%.

Eliminación

Metabolismo

Tiotropium

El alcance del metabolismo es pequeño. Esto se evidencia por la excreción urinaria del 74% de la sustancia inalterada tras una dosis intravenosa a voluntarios jóvenes sanos. El tiotropium, un éster, se adhiere de manera no enzimática al alcohol N-metilscopina y al ácido dietienilglicólico, ninguno de los cuales se une a los receptores muscarínicos.

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que una fracción de la dosis administrada (el 74% de una dosis intravenosa se excreta inalterado en la orina, dejando un 25% para metabolizar) se metaboliza por oxidación dependiente del citocromo P450 y la consecuente conjugación con glutatión a diversos metabolitos de fase 2. Esta vía enzimática puede quedar inhibida por inhibidores del CYP450 2D6 y 3A4, como la quinidina, el ketoconazole y el gestodene. Por lo tanto, el CYP450 2D6 y 3A4 participan en la vía metabólica responsable de la eliminación de una pequeña parte de la dosis administrada. En estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos se demostró que el tiotropium en concentraciones supratrapéuticas no inhibe al CYP450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4.

Olodaterol

El olodaterol se metaboliza sustancialmente por glucuronidación directa y por O-desmetilación en el grupo metoxi seguido de conjugación. De los seis metabolitos identificados, solamente el producto no conjugado de desmetilación se une a los receptores beta₂. Este metabolito, sin embargo, no es detectable en plasma tras la inhalación crónica de la dosis terapéutica recomendada.

Las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C8 del citocromo P450, con un aporte insignificante de CYP3A4, participan en la O-desmetilación del olodaterol, mientras que las isoformas UGT2B7, UGT1A1, 1A7 y 1A9 de uridina difosfato glucosiltransferasa demostraron participar en la formación de glucurónidos de olodaterol.

Excreción

Tiotropium

La semivida terminal del tiotropium en pacientes de EPOC tras la inhalación una vez al día de 5 mcg de tiotropium fue de aproximadamente 25 horas. La depuración total fue de 880 ml/min tras una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos. El tiotropium bromide administrado por vía intravenosa principalmente se excreta inalterado en la orina (74%). Tras la inhalación de la solución en pacientes de EPOC, la excreción urinaria es del 18.6% (0.932 mcg) de la dosis, y el resto es principalmente fármaco no absorbido en el intestino que se elimina en las heces. La depuración renal del tiotropium supera la depuración de creatinina, lo que indica secreción en la orina. Tras la inhalación crónica una vez al día en pacientes de EPOC, se alcanzó la situación de equilibrio farmacocinético el día 7 sin acumulación a partir de entonces.

Olodaterol

La depuración total de olodaterol en voluntarios sanos es de 872 ml/min, y la depuración renal es de 173 ml/min. La semivida terminal tras la administración intravenosa es 22 horas. En contraposición, la semivida terminal tras la inhalación es de aproximadamente 45 horas, lo que indica que esta última está determinada por procesos de absorción y no de eliminación. Sin embargo, la semivida eficaz en la dosis diaria de 5 mcg calculada desde la C_{max} en pacientes de EPOC es de 7.5 horas.

Tras la administración intravenosa de olodaterol [¹⁴C] marcado, el 38% de la dosis radioactiva se recuperó en la orina y un 53% se recuperó en las heces. La cantidad de olodaterol inalterado recuperado en la orina tras la administración intravenosa fue del 19%. Tras la administración oral, solo el 9% del olodaterol y/o sus metabolitos se recuperó en la orina, mientras que la mayor parte se recuperó en las heces (84%). Más del 90% de la dosis se excretó en el término de 6 y 5 días después de la administración intravenosa y la administración oral, respectivamente. Tras la inhalación, la excreción de olodaterol inalterado en la orina dentro del intervalo de administración de dosis en voluntarios sanos en situación de equilibrio fue del 5% al 7% de la dosis.

Interacciones farmacológicas

STIOLTO RESPIMAT

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacciones farmacológicas con STIOLTO RESPIMAT, pero sí se han llevado a cabo este tipo de estudios con los principios activos individuales tiotropium y olodaterol.

Cuando se administraron tiotropium y olodaterol combinados por inhalación, los parámetros farmacocinéticos de cada componente fueron similares a los observados cuando cada principio activo se administró por separado.

Tiotropium

Se llevó a cabo un estudio de interacción con tiotropium (14.4 mcg de infusión intravenosa durante 15 minutos) y 400 mg de cimetidina tres veces al día o 300 mg de ranitidina una vez al día. La administración concomitante de cimetidina con tiotropium causó un aumento del 20% en el ABC_{0-4h}, una disminución del 28% en la depuración renal del tiotropium y ningún cambio significativo en la C_{max} y en la cantidad excretada en la orina en un período de 96 horas. La coadministración de tiotropium con ranitidina no afectó la farmacocinética del tiotropium.

Se determinó que los medicamentos concomitantes habituales (agonistas beta₂ adrenérgicos [LABA] de acción prolongada, corticosteroides para inhalación [*inhaled corticosteroids*, ICS]) utilizados por pacientes de EPOC no alteran la exposición al tiotropium.

Olodaterol

Se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas con fluconazole como inhibidor modelo de CYP 2C9 y ketoconazole como inhibidor potente de la P-gp (y CYP3A4, 2C8, 2C9).

Fluconazole: La coadministración de 400 mg de fluconazole una vez al día durante 14 días no tuvo un efecto de relevancia en la exposición sistémica al olodaterol.

Ketoconazole: La coadministración de 400 mg de ketoconazole una vez al día durante 14 días aumentó la $C_{\text{máx}}$ de olodaterol en un 66% y el ABC_{0-1} en un 68%.

Tiotropium: La coadministración de tiotropium bromide, administrado en una combinación de dosis fija con olodaterol, durante 21 días no tuvo un efecto de relevancia en la exposición sistémica al olodaterol y vice versa.

Poblaciones específicas

Olodaterol

Un metanálisis farmacocinético demostró que no es necesario ajustar la dosis en función del efecto de la edad, el sexo y el peso en la exposición sistémica en pacientes de EPOC tras la inhalación de olodaterol.

Pacientes geriátricos

Tiotropium

Como se prevé con todos los fármacos que se excretan principalmente por vía renal, la edad avanzada se asoció a un descenso en la depuración renal del tiotropium (de 347 ml/min en pacientes de EPOC < 65 años a 275 ml/min en pacientes de EPOC \geq 65 años). Esto no causó el aumento correspondiente en los valores de $ABC_{0-6,ss}$ y $C_{\text{máx},ss}$.

Disfunción renal

Tiotropium

Tras la inhalación de dosis terapéuticas de tiotropium en la situación de equilibrio a pacientes de EPOC, la disfunción renal leve (depuración de creatinina 60-90 ml/min) dio como resultado valores de $ABC_{0-6,ss}$ un 23% más altos y de $C_{\text{máx},ss}$ un 17% más altos. La disfunción renal moderada (depuración de creatinina 30-60 ml/min) dio como resultado valores de $ABC_{0-6,ss}$ un 57% más altos y de $C_{\text{máx},ss}$ un 31% más altos en comparación con los pacientes de EPOC con función renal normal (depuración de creatinina > 90 ml/min). En pacientes de EPOC con disfunción renal grave (CLCR < 30 ml/min), una administración intravenosa única de tiotropium bromide dio como resultado valores de ABC_{0-4} un 94% más altos y de $C_{\text{máx}}$ un 52% más altos en comparación con los pacientes de EPOC con función renal normal.

Olodaterol

Los niveles de olodaterol aumentaron en aproximadamente un 40% en los sujetos con disfunción renal grave. No se hicieron estudios en sujetos con disfunción renal leve y moderada.

Disfunción hepática

Tiotropium

No se estudiaron los efectos de la disfunción hepática sobre la farmacocinética del tiotropium.

Olodaterol

Los sujetos con disfunción hepática leve y moderada no mostraron cambio en la $C_{\text{máx}}$ ni el ABC, y la unión a proteínas no fue diferente entre los sujetos con disfunción hepática leve y moderada y los sujetos de control sanos. No se hicieron estudios en sujetos con disfunción hepática grave.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

STIOLTO RESPIMAT

No se hicieron estudios de carcinogénesis, mutagénesis *in vitro* ni de deterioro de la fertilidad con STIOLTO RESPIMAT; sin embargo, hay estudios disponibles con los ingredientes individuales, tiotropium y olodaterol.

Tiotropium

No se observaron indicios de tumorigénesis en un estudio de inhalación de 104 semanas en ratas con dosis de tiotropium de hasta 59 mcg/kg/día, en un estudio de inhalación de 83 semanas en ratones hembra con dosis de hasta 145 mcg/kg/día ni en un estudio de inhalación de 101 semanas en ratones macho con dosis de hasta 2 mcg/kg/día. Estas dosis corresponden aproximadamente a 30, 40 y 0.5 veces la dosis diaria para inhalación recomendada para seres humanos (RHDID) en función de mcg/m², respectivamente.

El tiotropium bromide no demostró indicios de mutagénesis ni clastogenicidad en los análisis siguientes: análisis de mutación genética bacteriana, análisis de mutagénesis con células V79 de hámster chino, análisis de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos *in vitro* y análisis de de micronúcleos de ratón *in vivo*, así como el análisis *in vitro* de síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata primarios.

En las ratas, se observaron disminuciones en el número de cuerpos lúteos y en el porcentaje de implantaciones con dosis de tiotropium por inhalación de 78 mcg/kg/día o más (aproximadamente 35 veces la RHDID en función de mcg/m²). No se observaron estos efectos con 9 mcg/kg/día (aproximadamente 4 veces la RHDID en función de mcg/m²). Sin embargo, el índice de fertilidad no se vio afectado con dosis para inhalación de hasta 1689 mcg/kg/día (aproximadamente 760 veces la RHDID en función de mcg/m²).

Olodaterol

Se llevaron a cabo estudios de administración por inhalación de 2 años de duración en ratas y ratones para evaluar el potencial cancerígeno del olodaterol. El tratamiento de por vida de ratas hembra indujo liomomas del mesovario con dosis de 25.8 y 270 mcg/kg/día (aproximadamente 18 y 198 veces, respectivamente, la RHDID en función del ABC). No se observaron tumores en ratas macho con dosis de hasta 270 mcg/kg/día (aproximadamente 230 veces la RHDID en función del ABC). El tratamiento de por vida en ratones hembra indujo liomomas y liomiosarcomas del útero con dosis \geq 76.9 mcg/kg/día (aproximadamente 106 veces la RHDID en función del ABC). No se observaron tumores en ratones macho con dosis de hasta 255 mcg/kg/día (aproximadamente 455 veces la RHDID en función del ABC). Los aumentos en liomomas y liomiosarcomas del sistema reproductor femenino de los roedores se han demostrado de modo similar con otros fármacos agonistas beta₂ adrenérgicos. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el uso en seres humanos.

El olodaterol fue no mutágeno en la prueba de Ames *in vitro* y en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*. El olodaterol causó un aumento en la frecuencia de micronúcleos en ratas tras las dosis intravenosas. El aumento en la frecuencia de micronúcleos posiblemente estuvo relacionado con la eritropoyesis reforzada (compensatoria) por el fármaco. El mecanismo de inducción de la formación de micronúcleos posiblemente no es de relevancia en exposiciones clínicas.

El olodaterol no afectó la fertilidad de ratas macho o hembra con dosis para inhalación de hasta 3068 mcg/kg/día (aproximadamente 2322 veces la RHDID en función del ABC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y la eficacia de STIOLTO RESPIMAT se evaluaron en un programa de desarrollo clínico que incluyó tres ensayos de búsqueda de dosis, dos ensayos con control activo, tres ensayos con control activo y placebo y un ensayo controlado con placebo. La eficacia de STIOLTO RESPIMAT se fundamenta principalmente en dos ensayos de búsqueda de dosis de 4 semanas de duración en 592 pacientes de EPOC y dos ensayos de confirmación con control activo de 52 semanas de duración (ensayos 1 y 2) en 5162 pacientes de EPOC.

Ensayos de búsqueda de dosis

La selección de dosis de STIOLTO RESPIMAT se basó principalmente en ensayos de los componentes individuales, tiotropium bromide y olodaterol.

La selección de dosis también fue respaldada por dos ensayos aleatorizados, con enmascaramiento doble y control activo de 4 semanas de duración. En un ensayo en 232 pacientes de EPOC, se administraron tres dosis de tiotropium (1.25, 2.5 y 5 mcg) en combinación con olodaterol 5 o 10 mcg y se evaluaron en comparación con la monoterapia con olodaterol. Los resultados demostraron una mejoría en el VEM₁ valle para la combinación cuando se la comparó con olodaterol solo. La diferencia en el VEM₁ valle para las dosis de tiotropium bromide/olodaterol de 1.25/5, 2.5/5 y 5/5 mcg una vez al día frente al olodaterol 5 mcg fueron de 0.054 l (IC del 95% 0.016, 0.092), 0.065 l (0.027, 0.103) y 0.084 l (0.046, 0.122), respectivamente. En el segundo ensayo en 360 pacientes de EPOC, se administraron tres dosis de olodaterol (2, 5 y 10 mcg) en combinación con tiotropium 5 mcg y se evaluaron en comparación con la monoterapia de tiotropium. La diferencia en el VEM₁ valle para las dosis de tiotropium/olodaterol de 5/2, 5/5 y 5/10 mcg una vez al día frente al tiotropium 5 mcg fueron de 0.024 l (IC del 95% CI -0.029, 0.076), 0.033 l (-0.019, 0.085) y 0.057 l (0.004, 0.110), respectivamente. Los resultados de estos ensayos respaldaron la evaluación de las dosis diarias una vez al día de tiotropium bromide/olodaterol 2.5/5 mcg y 5/5 mcg en los ensayos de confirmación.

Ensayos de confirmación

Se estudió a un total de 5162 pacientes de EPOC (1029 que recibieron STIOLTO RESPIMAT, 1038 que recibieron olodaterol 5 mcg y 1033 que recibieron tiotropium bromide 5 mcg) en dos ensayos de confirmación de STIOLTO RESPIMAT. Los ensayos 1 y 2 fueron ensayos por duplicado, aleatorizados, con enmascaramiento doble, con control activo y en grupos paralelos de 52 semanas de duración en los que se comparó STIOLTO RESPIMAT con tiotropium 5 mcg y olodaterol 5 mcg. En estos ensayos, todos los productos se administraron a través del inhalador RESPIMAT.

En los ensayos se inscribió a pacientes de 40 años de edad o más con diagnóstico clínico de EPOC, antecedentes de tabaquismo de más de 10 años-paquete y disfunción pulmonar de moderada a muy grave (VEM₁ después del broncodilatador de menos del 80% de lo normal previsto [estadio GOLD 2-4]; cociente de VEM₁ después del broncodilatador a CVM de menos del 70%). Todos los tratamientos se administraron una vez al día por la mañana. Los criterios principales de valoración fueron el cambio desde el inicio en el ABC_{0-3h} del VEM₁ y el VEM₁ valle tras 24 semanas de tratamiento.

La mayoría de los 5162 pacientes eran hombres (73%), de raza blanca (71%) o asiática (25%), con una media de edad de 64.0 años. La media de VEM₁ después del broncodilatador fue de 1.37 l (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). La media de reactividad a los agonistas beta₂ fue del 16.6% del inicio (0.171 l). Los medicamentos pulmonares permitidos como tratamiento concomitante incluían esteroides inhalados [47%] y xanthenes [10%].

En ambos ensayos 1 y 2, STIOLTO RESPIMAT demostró mejorías significativas en el ABC_{0-3h} del VEM₁ y el VEM₁ valle tras 24 semanas en comparación con tiotropium 5 mcg y olodaterol 5 mcg (tabla 2). Los efectos broncodilatadores aumentados de STIOLTO RESPIMAT en comparación con tiotropium 5 mcg y olodaterol 5 mcg se mantuvieron durante el período de tratamiento de 52 semanas completo. STIOLTO RESPIMAT mostró un aumento medio en el VEM₁ desde el inicio de 0.137 l (intervalo: 0.133-0.140 l) en un lapso de 5 minutos tras la primera dosis. Los pacientes tratados con STIOLTO RESPIMAT utilizaron menos medicamento de rescate en comparación con los pacientes tratados con tiotropium 5 mcg y olodaterol 5 mcg.

Tabla 2 Respuesta ABC_{0-3h} de VEM₁ y VEM₁ valle para STIOLTO RESPIMAT en comparación con tiotropium 5 mcg y olodaterol 5 mcg después de 24 semanas (criterios principales de valoración; ensayos 1 y 2)

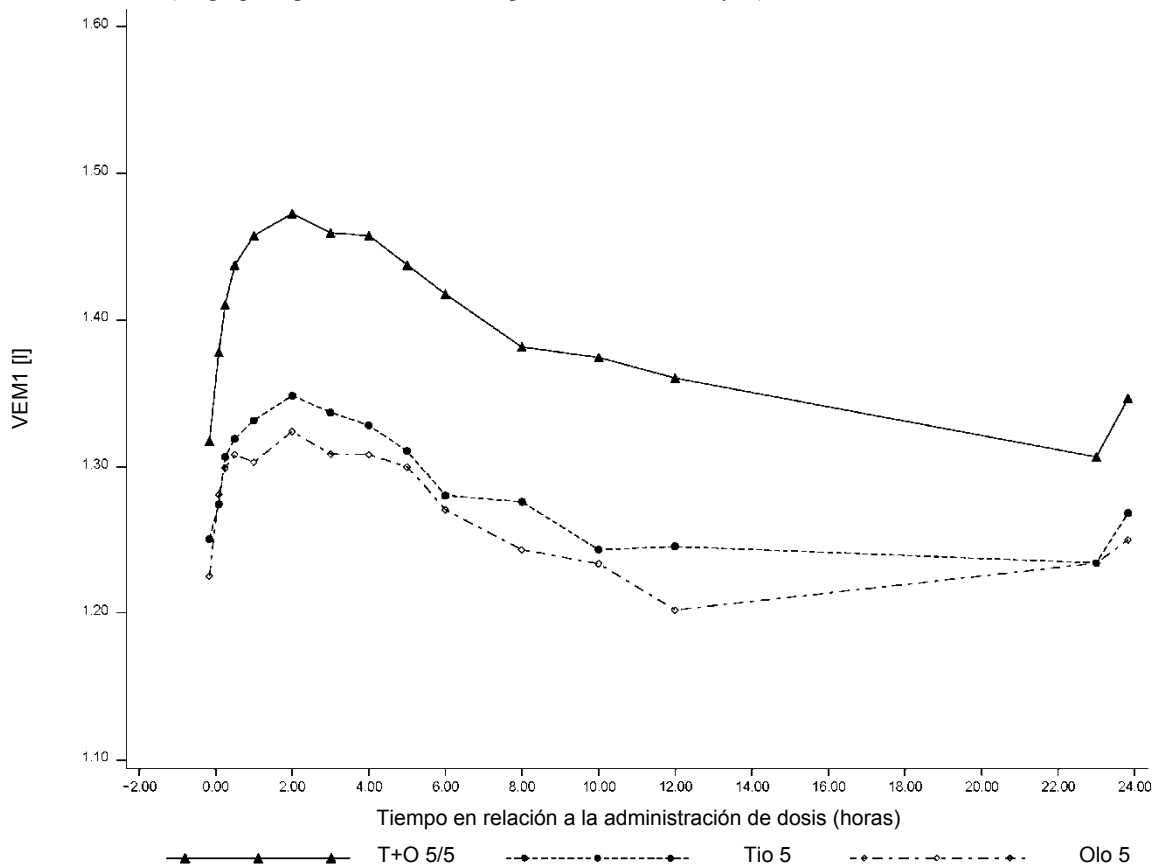
	Ensayo 1			Ensayo 2		
	n	Media (l)	Diferencia (l) (IC 95%)	n	Media (l)	Diferencia (l) (IC 95%)
Respuesta ABC_{0-3h} VEM₁						
STIOLTO RESPIMAT	522	0.256	-	502	0.268	-
Tiotropium 5 mcg	526	0.139	0.117 (0.094, 0.140)	500	0.165	0.103 (0.078, 0.127)
Olodaterol 5 mcg	525	0.133	0.123 (0.100, 0.146)	507	0.136	0.132 (0.108, 0.157)
Respuesta VEM₁ valle						
STIOLTO RESPIMAT	521	0.136	-	497	0.145	-
Tiotropium 5 mcg	520	0.065	0.071 (0.047, 0.094)	498	0.096	0.050 (0.024, 0.075)
Olodaterol 5 mcg	519	0.054	0.082 (0.059, 0.106)	503	0.057	0.088 (0.063, 0.113)

VEM₁ inicial antes del tratamiento: Ensayo 1=1.16 l; ensayo 2=1.15 l

$p \leq 0.0001$ para todas las comparaciones entre STIOLTO RESPIMAT y las monoterapias.

Para el subgrupo de pacientes (n=521) que completaron las mediciones funcionales respiratorias extendidas hasta 12 horas después de la dosis, STIOLTO RESPIMAT mostró una respuesta de VEM₁ significativamente mayor que el tiotropium 5 mcg y el olodaterol 5 mcg durante todo el intervalo de dosis de 24 horas. En la figura 1 se muestran los resultados del ensayo 2.

Figura 1 Perfil de VEM₁ de STIOLTO RESPIMAT, tiotropium 5 mcg y olodaterol 5 mcg durante un intervalo de dosis de 24 horas después de 24 semanas (subgrupo de pruebas funcionales respiratorias 12 h del ensayo 2)



16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

STIOLTO RESPIMAT spray para inhalación se presenta en una caja rotulada que contiene un cartucho de STIOLTO RESPIMAT y un inhalador STIOLTO RESPIMAT.

El cartucho de STIOLTO RESPIMAT se presenta como un cilindro de aluminio con un cierre de protección inviolable en la tapa. El cartucho de STIOLTO RESPIMAT está diseñado solo para usar con el inhalador STIOLTO RESPIMAT y no debe intercambiarse con ningún otro producto administrado mediante un dispositivo RESPIMAT.

El inhalador STIOLTO RESPIMAT es un dispositivo para inhalación de plástico y con forma cilíndrica, con un cuerpo de color gris y una base transparente. La base transparente se quita para colocar el cartucho. El inhalador contiene un indicador de dosis. La tapa de color verde claro y la información escrita en la etiqueta del cuerpo gris del inhalador señalan que está indicado para usar con el cartucho de STIOLTO RESPIMAT.

STIOLTO RESPIMAT spray para inhalación está disponible como:

- STIOLTO RESPIMAT spray para inhalación: 60 descargas medidas (NDC 0597-0155-61)
- STIOLTO RESPIMAT spray para inhalación: 28 descargas medidas (NDC 0597-0155-31) (envase de uso hospitalario)

El cartucho de STIOLTO RESPIMAT tiene un peso de llenado neto de por lo menos 4 gramos, y cuando se usa con el inhalador STIOLTO RESPIMAT, está diseñado para administrar la cantidad de descargas medidas que se indica en el prospecto (60 o 28) después de prepararlo para su uso; esto es, respectivamente, el equivalente a 30 o 14 días de medicamento si se utiliza según las Instrucciones de uso (una dosis son dos descargas).

Cuando se ha administrado del inhalador la cantidad de descargas indicada en el prospecto (60 o 28), el mecanismo de cierre de RESPIMAT se activará y no podrán efectuarse más descargas.

Después del montaje, se debe desechar el inhalador STIOLTO RESPIMAT al cabo de no más de 3 meses desde el primer uso o cuando el mecanismo de cierre se active, lo que ocurra primero.

Mantener fuera del alcance de los niños. No atomizar en los ojos.

Conservación

Conservar a 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [vea Temperatura ambiente controlada de USP]. Evitar el congelamiento.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Indique al paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Muerte relacionada con asma

Informe a los pacientes que los LABA (como STIOLTO RESPIMAT) aumentan el riesgo de muerte relacionada con el asma. STIOLTO RESPIMAT no está indicado para el tratamiento del asma.

No use para el alivio de los síntomas agudos

STIOLTO RESPIMAT no está destinado a aliviar los síntomas agudos del asma ni las exacerbaciones de la EPOC y no deben usarse dosis adicionales con esa finalidad. Los síntomas agudos deben tratarse con un agonista beta₂ de acción corta inhalado como el albuterol. (El profesional sanitario deberá darle ese medicamento al paciente y enseñarle a usarlo).

Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato al médico si presentan algo de lo siguiente:

- Empeoramiento de los síntomas
- Disminución de la eficacia de los agonistas beta₂ de acción corta para inhalar
- Necesidad de más inhalaciones de lo habitual de agonistas beta₂ de acción corta
- Disminución significativa de la función pulmonar según lo determine el médico

Indique a los pacientes que no interrumpan el tratamiento con STIOLTO RESPIMAT sin orientación del médico o profesional sanitario, ya que los síntomas podrían regresar tras la interrupción.

No use agonistas beta₂ de acción prolongada adicionales

Se debe indicar a los pacientes que hayan estado utilizando agonistas beta₂ de acción corta inhalados regularmente que interrumpan el uso habitual de estos productos y los utilicen únicamente para el alivio sintomático de los síntomas respiratorios agudos.

Cuando se receta STIOLTO RESPIMAT a los pacientes, no deben utilizarse otros medicamentos para inhalación que contengan agonistas beta₂ de acción prolongada. Los pacientes no deben usar más que la dosis recomendada una vez al día de STIOLTO RESPIMAT. El uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos puede causar efectos cardiovasculares significativos y puede ser mortal.

Riesgos asociados al tratamiento con agonistas beta₂

Informe a los pacientes de los efectos adversos asociados a los agonistas beta₂, como palpitaciones, dolor en el pecho, frecuencia cardíaca acelerada, temblores o nerviosismo.

Broncoespasmo paradójico

Informe a los pacientes que STIOLTO RESPIMAT puede causar broncoespasmo paradójico. Avíseles que si presentan broncoespasmo paradójico deben dejar de usar STIOLTO RESPIMAT.

Retención urinaria

La dificultad para orinar y la disuria pueden ser síntomas del empeoramiento o la aparición de hiperplasia prostática, o de obstrucción del cuello vesical. Indique a los pacientes que consulten de inmediato a un médico si aparece cualquiera de estos signos o síntomas.

Efectos visuales

Dolor o molestias oculares, visión borrosa, halos visuales o imágenes de colores asociadas a enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema de la córnea pueden ser signos de glaucoma agudo de ángulo estrecho. Informe a los pacientes que deben consultar a un médico inmediatamente si apareciera cualquiera de estos signos y síntomas. Avíseles que el colirio miótico solo no se considera un tratamiento eficaz.

Informe a los pacientes que deben tener cuidado de no permitir que la nube de aerosol les entre en los ojos, ya que esto puede causar visión borrosa y dilatación de la pupila.

Como con el uso de STIOLTO RESPIMAT se pueden presentar mareos y visión borrosa, se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado al realizar actividades como conducir un vehículo u operar artefactos o maquinaria.

Instrucciones para administrar STIOLTO RESPIMAT

Es importante que los pacientes comprendan cómo administrar correctamente STIOLTO RESPIMAT spray para inhalación con el inhalador STIOLTO RESPIMAT. Indique a los pacientes que STIOLTO RESPIMAT spray para inhalación debe administrarse únicamente con el inhalador STIOLTO RESPIMAT, y que el inhalador STIOLTO RESPIMAT no debe utilizarse para administrar otros medicamentos.

Indique a los pacientes que la purga de STIOLTO RESPIMAT es fundamental para asegurar el contenido adecuado del medicamento en cada descarga.

Al utilizar la unidad por primera vez, se inserta el cartucho de STIOLTO RESPIMAT en el inhalador STIOLTO RESPIMAT y se purga. Los pacientes que usan STIOLTO RESPIMAT deben accionar el inhalador hacia el suelo hasta ver una nube de aerosol y luego deben repetir el proceso tres veces más. La unidad se considera entonces purgada y lista para usar. Si no se utiliza durante más de 3 días, los pacientes deben accionar el inhalador una vez para purgar el inhalador para su uso. Si no se utiliza durante más de 21 días, los pacientes deben accionar el inhalador hasta ver una nube de aerosol y luego deben repetir el proceso tres veces más para purgar el inhalador para su uso.

Distribuido por:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 EE. UU.

SPIRIVA[®], HandiHaler[®], STRIVERDI[®], STIOLTO[™] y RESPIMAT[®] son marcas comerciales registradas y se usan con licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH

Copyright © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH,
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

IT6053AE202015
305630-01

PC-STO-0141-PROF

Guía del medicamento
STIOLTO™ RESPIMAT®
(tiotropium bromide y olodaterol) spray para inhalación

Lea la Guía del medicamento que viene con STIOLTO RESPIMAT antes de comenzar a usarlo y cada vez que reponga el medicamento. Podría haber información nueva. Esta Guía del medicamento no reemplaza la consulta con su profesional de la salud sobre su enfermedad o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre STIOLTO RESPIMAT?
STIOLTO RESPIMAT ha sido aprobado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) únicamente. STIOLTO RESPIMAT no debe usarse para el asma.

STIOLTO RESPIMAT puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Las personas con asma que utilizan agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada (*long-acting beta₂-adrenergic agonist*, LABA), como el olodaterol (uno de los medicamentos de STIOLTO RESPIMAT), tienen un riesgo mayor de muerte por problemas a causa del asma.**
- **No se sabe si los LABA, como el olodaterol (uno de los medicamentos de STIOLTO RESPIMAT), aumentan el riesgo de muerte en las personas con EPOC.**
- Busque atención médica de urgencia si:
 - los problemas respiratorios empeoran rápidamente
 - usa su inhalador con medicamento de rescate, pero no alivia sus problemas respiratorios

¿Qué es STIOLTO RESPIMAT?

STIOLTO RESPIMAT contiene el anticolinérgico tiotropium y el agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada (LABA) olodaterol.

STIOLTO RESPIMAT se usa a largo plazo, 2 descargas una vez cada día, para controlar los síntomas de la EPOC en adultos con EPOC.

Los medicamentos anticolinérgicos y LABA ayudan a que los músculos que rodean las vías respiratorias en los pulmones permanezcan relajados para prevenir síntomas tales como respiración sibilante, tos, opresión en el pecho y falta de aliento.

STIOLTO RESPIMAT no debe usarse para tratar los síntomas repentinos de EPOC. Lleve siempre con usted un medicamento de rescate para tratar los síntomas repentinos. Si no tiene un inhalador de rescate, comuníquese con su profesional de la salud para que le recete uno.

No se sabe si STIOLTO RESPIMAT es seguro y eficaz en personas con asma.

STIOLTO RESPIMAT no debe usarse en niños. No se sabe si STIOLTO RESPIMAT es seguro y eficaz en niños.

¿Quiénes no deben usar STIOLTO RESPIMAT?

No use STIOLTO RESPIMAT si:

- tiene asma.
- es alérgico al tiotropium, ipratropium, olodaterol o a cualquiera de los ingredientes de STIOLTO RESPIMAT. Consulte la última parte de esta Guía del medicamento para ver una lista completa de los ingredientes de STIOLTO RESPIMAT.

¿Qué debo decirle al profesional de la salud antes de usar STIOLTO RESPIMAT?

Informe a su profesional de la salud de todas sus afecciones, incluso si:

- tiene problemas cardíacos

- tiene presión arterial alta
- tiene convulsiones
- tiene problemas de tiroides
- tiene diabetes
- tiene problemas oculares, como glaucoma. STIOLTO RESPIMAT puede empeorar el glaucoma.
- tiene problemas de próstata o de vejiga, o problemas para orinar. STIOLTO RESPIMAT puede empeorar esos problemas.
- tiene cualquier afección
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si STIOLTO RESPIMAT puede dañar al bebé en gestación.
- está amamantando. No se sabe si STIOLTO RESPIMAT pasa a la leche materna y si puede dañar al bebé.
- es alérgico a STIOLTO RESPIMAT o a cualquiera de sus ingredientes, a cualquier otro medicamento o a algún alimento.

Informe al profesional de la salud de todos los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las gotas para los ojos, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. STIOLTO RESPIMAT y otros determinados medicamentos pueden interactuar entre sí, lo cual puede causar efectos secundarios graves.

En especial dígame a su profesional de la salud si utiliza:

- anticolinérgicos (incluidos ipratropium, aclidinium, umeclidinium u otro producto que contenga tiotropium, como SPIRIVA RESPIMAT o SPIRIVA HandiHaler)
- atropine

Conozca los medicamentos que usa. Tenga una lista de sus medicamentos para mostrarle al profesional de la salud y al farmacéutico cada vez que adquiera un nuevo medicamento.

¿Cómo debo usar STIOLTO RESPIMAT?

- Lea las instrucciones de uso paso a paso para STIOLTO RESPIMAT que están al final de esta Guía del medicamento.
- El inhalador STIOLTO RESPIMAT tiene una bruma de desplazamiento lento que facilita la inhalación del medicamento.
- Use STIOLTO RESPIMAT exactamente como le indique el profesional de la salud.
- **Use 1 dosis (2 descargas) de STIOLTO RESPIMAT 1 vez cada día a la misma hora todos los días.**
- Si se olvida de administrar una dosis de STIOLTO RESPIMAT, tómela en cuanto lo recuerde. No tome más de 1 dosis (2 descargas) en 24 horas.
- **No rocíe STIOLTO RESPIMAT en los ojos.**
- Use siempre el inhalador STIOLTO RESPIMAT nuevo que se proporciona con cada receta nueva.

- **STIOLTO RESPIMAT no alivia los síntomas repentinos de EPOC.** Lleve siempre con usted un inhalador con medicamento de rescate para tratar los síntomas repentinos. Si no tiene un inhalador con medicamento de rescate, llame a su profesional de la salud para que le recete uno.
- No deje de usar STIOLTO RESPIMAT u otros medicamentos para controlar o tratar la EPOC a menos que se lo indique el profesional de la salud, ya que sus síntomas podrían empeorar. El profesional de la salud le cambiará los medicamentos según sea necesario.
- **No use STIOLTO RESPIMAT:**
 - con mayor frecuencia de la recetada, ni
 - con otros medicamentos que contengan LABA o un anticolinérgico por ningún motivo. Pregúntele al profesional de la salud o al farmacéutico si alguno de los otros medicamentos que utiliza son LABA o anticolinérgicos.
- **Llame a su profesional de la salud o busque atención médica de urgencia inmediatamente si:**
 - sus problemas respiratorios empeoran con STIOLTO RESPIMAT
 - necesita usar su medicamento de rescate con mayor frecuencia de la habitual
 - su inhalador con medicamento de rescate no alivia sus síntomas como debería

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios con STIOLTO RESPIMAT?

STIOLTO RESPIMAT puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre STIOLTO RESPIMAT?”**
- Si sus síntomas de EPOC empeoran con el tiempo, no aumente su dosis de STIOLTO RESPIMAT; llame a su profesional de la salud.
- falta de aliento repentina que puede poner en riesgo la vida
- reacciones alérgicas graves incluidas erupción cutánea; urticaria; hinchazón de la cara, la boca y la lengua, y problemas respiratorios. Llame a su profesional de la salud o busque atención médica de urgencia si presenta cualquier síntoma de una reacción alérgica grave.
- problemas cardíacos que incluyen latidos cardíacos rápidos o irregulares, palpitaciones, dolor en el pecho, aumento de la presión arterial
- problemas oculares nuevos o que empeoran, incluido glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas del glaucoma agudo de ángulo estrecho incluyen dolor o molestias oculares, visión borrosa, ver halos o imágenes de colores alrededor de las luces y enrojecimiento de los ojos. Si tiene cualquiera de esos síntomas, llame inmediatamente a su profesional de la salud. Tenga precaución, ya que algunos de estos problemas oculares pueden afectar su capacidad de conducir vehículos y operar artefactos y maquinarias.
- inicio o empeoramiento de la retención urinaria. Los síntomas de retención urinaria pueden incluir dificultad para orinar, orinar con dolor, orinar con frecuencia u orinar con un chorro débil o en gotas. Si tiene cualquiera de esos síntomas, llame inmediatamente a su profesional de la salud.
- bajo nivel de potasio en la sangre (que puede causar síntomas de espasmo muscular, debilidad muscular o ritmo cardíaco anormal)
- nivel alto de azúcar en la sangre

Los efectos secundarios frecuentes de STIOLTO RESPIMAT incluyen goteo nasal, tos y dolor de espalda.

Informe a su profesional de la salud de cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos secundarios con STIOLTO RESPIMAT. Pídale más información a su profesional de la salud o al farmacéutico.

Llame a su médico para que lo asesore respecto a los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration, FDA*) en el 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar STIOLTO RESPIMAT?

- Conserve STIOLTO RESPIMAT a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).
- No congele el cartucho de STIOLTO ni el inhalador RESPIMAT.
- **Guarde STIOLTO RESPIMAT y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Información general sobre el uso seguro y eficaz de STIOLTO RESPIMAT

A veces los medicamentos se recetan para fines diferentes de los que se indican en la Guía del medicamento. No use STIOLTO RESPIMAT para una afección para la que no fue recetado. No les dé STIOLTO RESPIMAT a otras personas, aunque tengan la misma enfermedad que usted. Puede ser perjudicial para ellas.

Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre STIOLTO RESPIMAT. Si le gustaría obtener más información, hable con su profesional de la salud. Puede pedirle al profesional de la salud o al farmacéutico la información sobre STIOLTO RESPIMAT que ha sido escrita para profesionales de la salud.

Para obtener más información sobre STIOLTO RESPIMAT o ver una demostración en video sobre cómo usar STIOLTO RESPIMAT, visite www.STIOLTO.com o escanee el siguiente código. También puede llamar al 1-800-542-6257 o (TTY) 1-800-459-9906 para recibir más información sobre STIOLTO RESPIMAT.



¿Cuáles son los ingredientes de STIOLTO RESPIMAT?

Principios activos: tiotropium bromide y olodaterol

Excipientes: agua para inyección, cloruro benzalconio, edetato disódico y ácido clorhídrico

Instrucciones de uso
STIOLTO™ RESPIMAT®
(tiotropium bromide y olodaterol)
Spray para inhalación

Solo para inhalación oral
No rocíe STIOLTO RESPIMAT en los ojos

Lea estas Instrucciones de uso antes de comenzar a usar STIOLTO RESPIMAT y cada vez que vuelva a surtir su receta. Podría haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con el médico sobre su afección o su tratamiento.

El cartucho de STIOLTO RESPIMAT contiene 60 descargas (igual a 30 dosis de medicamento) o 28 descargas (igual a 14 dosis de medicamento) después de que prepare el inhalador para el primer uso. Contiene medicamento suficiente para 30 días o 14 días si se utilizan 2 descargas una vez al día a la misma hora cada día.

Antes de usar el inhalador STIOLTO RESPIMAT por primera vez, se debe insertar el cartucho de STIOLTO RESPIMAT en el inhalador STIOLTO RESPIMAT y luego se debe purgar. Las instrucciones a continuación muestran cómo preparar y purgar el inhalador para el primer uso, y cómo usar el inhalador para administrar la dosis diaria.

No gire la base transparente antes de insertar el cartucho.

El inhalador STIOLTO RESPIMAT



Preparar para el primer uso

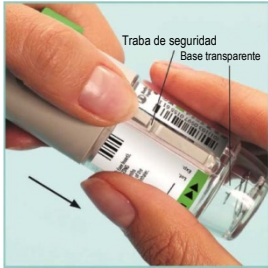


Figura 1

Paso 1. Con la tapa de color verde claro cerrada, presione la traba de seguridad mientras tira de la base transparente para extraerla. Vea la figura 1.

Tenga cuidado de no tocar el elemento de perforación ubicado en el fondo de la base transparente.



Figura 2

Paso 2. Escriba la fecha de **vencimiento** en la etiqueta del inhalador STIOLTO RESPIMAT. La fecha de **vencimiento** es a los 3 meses a partir de la fecha en que se inserta el cartucho en el inhalador. Vea la figura 2.

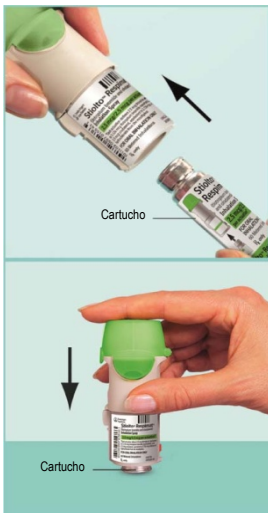


Figura 3

Paso 3. Saque el cartucho de STIOLTO RESPIMAT de la caja. Empuje el extremo **estrecho** del cartucho dentro del inhalador. La base del cartucho no estará al mismo nivel del inhalador. **Aproximadamente 1/8 de pulgada del cartucho quedará visible** si está correctamente insertado. Vea la figura 3.

Puede empujar el cartucho contra una superficie firme para asegurar que se inserte correctamente. Vea la figura 3.

No retire el cartucho una vez que esté insertado en el inhalador.



Figura 4

Paso 4. Coloque la base transparente de nuevo en su lugar. Vea la figura 4.

No vuelva a retirar la base transparente.

No se debe desmontar el inhalador STIOLTO RESPIMAT después de haber insertado el cartucho y haber colocado nuevamente la base transparente.

Purgar para el primer uso

Los pasos siguientes son necesarios para llenar el sistema de administración de dosis la primera vez que lo utilice y no afectarán la cantidad de dosis disponibles. Después de la preparación y la purga inicial, el inhalador STIOLTO RESPIMAT permitirá aplicar la cantidad de dosis indicada en la etiqueta (30 o 14).

Es importante purgar el inhalador correctamente para asegurar que se administre la cantidad correcta de medicamento.



Figura 5

Paso 5. Sujete el inhalador STIOLTO RESPIMAT en posición vertical, con la tapa de color verde claro cerrada, para evitar la liberación accidental de la dosis. Gire la base transparente en el sentido de las flechas negras que están en la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). Vea la figura 5.



Figura 6

Paso 6. Levante la tapa de color verde claro hasta que quede completamente abierta. Vea la figura 6.



Figura 7

Paso 7. Apunte el inhalador STIOLTO RESPIMAT hacia el suelo (lejos del rostro).

Presione el botón de liberación de dosis. Vea la figura 7. Cierre la tapa de color verde claro.

Repita los pasos 5, 6 y 7 hasta que vea una pulverización.

Una vez que vea una pulverización, debe repetir los pasos 5, 6 y 7 tres veces más para asegurar que el inhalador esté preparado para su uso.

Ahora el inhalador STIOLTO RESPIMAT está listo para usar.

Estos pasos no afectarán la cantidad de dosis disponibles. Después de la preparación y la purga inicial, el inhalador STIOLTO RESPIMAT permitirá aplicar la cantidad de dosis indicada en la etiqueta (30 o 14).

Administración de dosis diaria



Figura A

Paso A. Sujete el inhalador STIOLTO RESPIMAT en posición vertical, con la tapa de color verde claro cerrada, para evitar liberar accidentalmente una dosis del medicamento.

Gire la base transparente en el sentido de las flechas negras que están en la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). Vea la figura A.

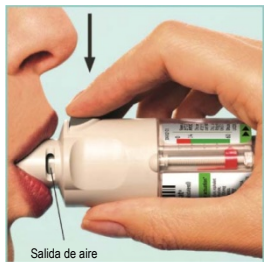


Figura B

Paso B. Levante la tapa de color verde claro hasta que quede completamente abierta.

Exhale lentamente todo el aire y luego cierre los labios alrededor del extremo de la boquilla sin cubrir las salidas de aire. Vea la figura B.

Apunte el inhalador STIOLTO RESPIMAT hacia el fondo de la garganta.

Mientras inhala lenta y profundamente por la boca, presione el botón de liberación de dosis y siga inhalando lentamente durante todo el tiempo que pueda.

Contenga la respiración durante 10 segundos o durante todo el tiempo que le resulte cómodo.

Paso C. Repita los pasos A y B para recibir la dosis completa.

Cierre la tapa de color verde claro hasta que vuelva a usar el inhalador STIOLTO RESPIMAT.

Consejos útiles para administrar la dosis diaria:

Para usar el inhalador STIOLTO RESPIMAT se deben seguir 3 pasos simples. Una manera útil de recordar los pasos para la administración de dosis diaria es recordar las letras **G-A-P**:

Gire la base transparente

Abra la tapa y cierre los labios alrededor de la boquilla

Presione el botón de liberación de dosis e inhale

Estos pasos se deben realizar **2 veces** para recibir la dosis adecuada de medicamento.

Si han pasado más de 3 días sin usar el inhalador STIOLTO RESPIMAT, haga 1 descarga hacia el suelo para preparar el inhalador para su uso.

Si han pasado más de 21 días sin usar el inhalador STIOLTO RESPIMAT, repita los pasos 5, 6 y 7 hasta que vea una pulverización. Luego repita los pasos 5, 6 y 7 tres veces más para preparar el inhalador para su uso.

El inhalador STIOLTO RESPIMAT debe desecharse como máximo a los 3 meses de la fecha en que se inserta el cartucho en el inhalador.

Para obtener más información sobre STIOLTO RESPIMAT o ver una demostración en video

sobre cómo usar STIOLTO RESPIMAT, visite www.STIOLTO.com o escanee el siguiente código. También puede llamar al 1-800-542-6257 o (TTY) 1-800-459-9906 para más información sobre STIOLTO RESPIMAT.



¿Cuándo debo obtener un nuevo inhalador STIOLTO RESPIMAT?



Producto para 30 dosis



Producto para 14 dosis

STIOLTO RESPIMAT está disponible con 30 o 14 dosis de medicamento (equivalente a 60 o 28 descargas). Dos descargas de STIOLTO RESPIMAT equivalen a 1 dosis de medicamento. El indicador de dosis muestra aproximadamente la cantidad de descargas de medicamento que quedan. Cuando el marcador ingresa en la parte roja de la escala, significa que queda medicamento suficiente para 7 días (producto para 30 dosis) o 3 días (producto para 14 dosis). En ese momento debe volver a surtir la receta o preguntarle al médico si necesita otra receta para el spray para inhalación STIOLTO RESPIMAT.

Una vez que el indicador de dosis ha llegado al final de la escala, se han usado todas las descargas y el inhalador RESPIMAT se bloquea automáticamente. Desde ese momento, la base no se puede seguir girando.

Deseche el inhalador STIOLTO RESPIMAT 3 meses después de la inserción del cartucho en el inhalador, incluso si no se ha utilizado todo el medicamento, o cuando el inhalador se bloquee, lo que ocurra primero.

Preguntas y respuestas sobre el inhalador STIOLTO RESPIMAT

Qué sucede si...	Motivo	Qué debe hacer
La base no gira fácilmente.	El inhalador STIOLTO RESPIMAT ya está preparado y listo para usar.	El inhalador STIOLTO RESPIMAT puede usarse tal como está.
	El inhalador STIOLTO RESPIMAT se bloqueó y se ha utilizado todo el medicamento.	Prepare y use un inhalador STIOLTO RESPIMAT nuevo.
El botón de liberación de dosis no se puede presionar.	No se ha girado la base transparente.	Gire la base transparente hasta que haga clic (media vuelta).

La base transparente vuelve al mismo lugar después de girarla y se libera una pequeña cantidad de humedad.	La base transparente no se giró lo suficiente.	Prepare el inhalador STIOLTO RESPIMAT para usarlo girando la base transparente hasta que haga clic (media vuelta).
--	--	--

Se puede girar la base transparente más allá del punto en que hace clic.	Ya se presionó el botón de liberación de dosis o la base transparente se giró demasiado.	Con la tapa de color verde claro cerrada, gire la base transparente hasta que haga clic (media vuelta).
--	--	---

¿Cómo debo cuidar el inhalador STIOLTO RESPIMAT?

Limpie la boquilla y la parte metálica del interior de la boquilla como mínimo una vez por semana únicamente con un pañuelo de papel o un paño húmedo. Un mínimo cambio de color de la boquilla no afecta el funcionamiento del inhalador STIOLTO RESPIMAT.

Si el exterior del inhalador STIOLTO RESPIMAT se ensucia, límpielo con un paño húmedo.

¿Cómo debo conservar el inhalador STIOLTO RESPIMAT?

- Conserve STIOLTO RESPIMAT a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).
- No congele el cartucho ni el inhalador STIOLTO RESPIMAT.

Mantenga el cartucho y el inhalador STIOLTO RESPIMAT fuera del alcance de los niños.

Esta Guía del medicamento y estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) de los EE. UU.

Distribuido por: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT 06877 EE. UU.

SPIRIVA®, HandiHaler®, STRIVERDI®, STIOLTO™ y RESPIMAT® son marcas comerciales registradas y se usan con licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH

Copyright © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH.

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

Revisado: Mayo de 2015

IT6053AE202015

305630-01

PC-STO-0141-PROF