

DISPOSICIÓN N° 4725



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 15 DE JUNIO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000104-14-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

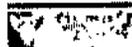
CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO DOSA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



DISPOSICIÓN N° 4725



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:



DISPOSICIÓN N° 4725



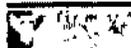
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO DOSA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TIOTROPIO DOSA y nombre/s genérico/s TIOTROPIO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF - 15/04/2015 10:09:32, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 15/04/2015 10:09:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 15/04/2015 10:09:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 15/04/2015 10:09:32.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación



DISPOSICIÓN N° 4725



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Inspecciones
A.N.M.A.T.

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

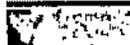
ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000104-14-8

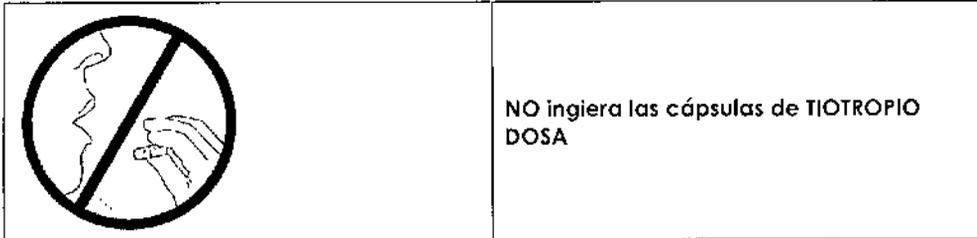


LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

TIOTROPIO DOSA
TIOTROPIO 18 mcg
Cápsulas con polvo para inhalar



Información importante: No ingiera las cápsulas de Tiotropio Dosa. Las cápsulas de Tiotropio Dosa solamente deben usarse con el dispositivo DosaHaler y se deben inhalar a través de la boca (Inhalación oral).

Lea la información que viene con el DosaHaler antes de comenzar a usarlo y cada vez que se lo vuelvan a prescribir. Puede haber información nueva. Este prospecto no reemplaza su consulta con el médico sobre su condición médica o su tratamiento.

¿Qué es el Tiotropio Dosa?

Tiotropio Dosa, contiene Bromuro de Tiotropio un fármaco de venta bajo receta que se usa una vez por día para controlar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tiotropio Dosa ayuda a que los pulmones trabajen mejor durante 24 horas. Tiotropio Dosa relaja las vías respiratorias y ayuda a mantenerlas abiertas. Desde el primer día, se puede sentir que respirar resulta más fácil, pero puede llevar más tiempo para que se sientan los efectos totales del fármaco. Tiotropio Dosa funciona mejor y puede ayudar a hacer más fácil la respiración si se usa todos los días.

Tiotropio Dosa también reduce la posibilidad de recaídas y empeoramiento de los síntomas de la EPOC (exacerbaciones de la EPOC). Una exacerbación de la EPOC está definida como un incremento o nueva manifestación de más de un síntoma de la EPOC como la tos, la mucosidad, las dificultades para respirar y la sibilancia, que requieren algún fármaco además del fármaco de rescate.

Bromuro de Tiotropio **no** es un fármaco de rescate y no debe ser usado para tratar problemas respiratorios repentinos. Su médico puede recetarle algún otro fármaco para usar en caso de problemas respiratorios repentinos.

El uso del Bromuro de Tiotropio no ha sido investigado en niños.

¿Quiénes no deben tomar Tiotropio Dosa?

No use Tiotropio Dosa si,

- Es alérgico al tiotropio. Al final de este prospecto encontrará una lista completa de los componentes.
- Ha tenido una reacción alérgica al Ipratropio.

Las reacciones alérgicas pueden incluir picazón, exantema o hinchazón de los labios, la lengua y la garganta (dificultad para tragar).

¿Qué debe informarle a su médico antes de tomar Tiotropio Dosa?

Antes de tomar Tiotropio Dosa, infórmele a su médico todos los problemas de salud que usted tenga, incluso si

- Tiene problemas renales.
- Tiene glaucoma. Tiotropio Dosa puede hacer que el glaucoma empeore.
- Tiene agrandamiento de próstata, dificultad para orinar u obstrucción de la vejiga. Tiotropio Dosa puede hacer que estos problemas empeoren.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si Bromuro de Tiotropio puede causar algún daño al feto.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si Bromuro de Tiotropio se excreta a través de la leche materna. Usted y su médico decidirán si es correcto usar Tiotropio Dosa mientras esté amamantando.
- Tiene alergia grave a las proteínas lácteas. Pregúntele a su médico si no está seguro.

Infórmele a su médico todos los fármacos que está tomando, esto incluye los fármacos de venta bajo receta y los de venta libre, también las gotas ópticas, las vitaminas y los complementos a base de hierbas. Cualquier fármaco o complemento que esté tomando puede afectar el modo en que Tiotropio Dosa actúa. Tiotropio Dosa es un fármaco anticolinérgico. No debería tomar ningún otro fármaco anticolinérgico mientras esté usando el Tiotropio Dosa, tampoco Ipratropio. Pregúntele a su médico o farmacéutico si no está seguro si alguno de sus fármacos es un anticolinérgico. Usted debe saber qué fármacos toma. Tenga una lista de los fármacos que toma con usted para mostrarles a su médico y a su farmacéutico cada vez que le recetan un fármaco nuevo.

¿Cómo debe tomar el Tiotropio Dosa?

- Use el Tiotropio Dosa exactamente como se lo prescribieron. Use el Tiotropio Dosa una vez al día, todos los días.
- Lea las "Instrucciones para el uso" que se encuentran al final de este prospecto antes de usar el Tiotropio Dosa. Si no entiende las instrucciones, hable con su doctor.
- **No ingiera las cápsulas de Tiotropio Dosa.**
- **Use las cápsulas de Tiotropio Dosa solamente con el dispositivo DosaHaler.**
- **No use el dispositivo Tiotropio Dosa para tomar ningún otro fármaco.**
- El Tiotropio Dosa se presenta como un polvo en una cápsula que se introduce en el dispositivo. Cada cápsula de Tiotropio Dosa, contiene solamente una cantidad muy pequeña de polvo de Bromuro de Tiotropio, constituye una dosis completa del fármaco.
- Tomar un blíster saque una cápsula de Tiotropio Dosa justo antes de usarla.
- Luego de que la cápsula se perfora, tome una dosis completa de **Tiotropio Dosa** inhalando el polvo por la boca en dos veces a través del DosaHaler (dos inhalaciones de una cápsula de **Tiotropio Dosa**). Lea las "**Instrucciones para el uso del Inhalador**" que se encuentran al final de este prospecto.

- Si se saltea una dosis, tómela apenas se dé cuenta. No use el **Tiotropio Dosa** más de una vez cada 24 horas.
- Si toma más de una dosis prescrita de **Tiotropio Dosa**, llame a su médico o a un centro de toxicología.

¿Qué debo evitar mientras uso el Tiotropio Dosa?

No deje que el polvo de la cápsula de **Tiotropio Dosa** entre en los ojos. La visión puede volverse borrosa y la pupila del ojo puede agrandarse (dilatarse). Si esto ocurre, llame a su médico.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles del Tiotropio Dosa?

El Tiotropio Dosa puede causar efectos secundarios serios. Si tiene alguno de los efectos secundarios siguientes, interrumpa la administración del Tiotropio Dosa y busque atención médica inmediatamente.

- **Reacción alérgica.** Los síntomas incluyen picazón, exantema, hinchazón de los labios, la lengua o la garganta (problemas para tragar).
- **Estrechamiento y bloqueo repentino de las vías respiratorias en pulmones (broncoespasmo).** Repentinamente, la respiración empeora.
- **Presión ocular aumentada por primera vez o empeoramiento (glaucoma de ángulo estrecho agudo).** Los síntomas del glaucoma de ángulo estrecho agudo pueden incluir dolor ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas junto con enrojecimiento de los ojos.
- **Retención urinaria nueva o empeoramiento.** Los síntomas de la obstrucción de la vejiga y/o el agrandamiento de próstata pueden incluir dificultad para orinar y dolor al orinar.

Otros efectos secundarios con el **Tiotropio Dosa** incluyen:

- infección del tracto respiratorio superior
- sequedad bucal
- infección sinusal
- dolor de garganta
- dolor no específico en el pecho
- infección del tracto urinario
- indigestión
- secreción nasal
- constipación
- frecuencia cardíaca incrementada
- visión borrosa

Estas no son todos los efectos secundarios posibles con el **Tiotropio Dosa**.

Consulte con su médico si tiene algún efecto secundario que lo moleste o que no desaparece.

¿Cómo se debe almacenar el Tiotropio Dosa?

- **No guarde las cápsulas de Tiotropio Dosa en el dispositivo DosaHaler.**
- Las cápsulas de **Tiotropio Dosa** deben conservarse en el blíster sellado a temperatura ambiente entre 15° y 25 °C.
- Las cápsulas de **Tiotropio Dosa** deben mantenerse lejos del calor y del frío.
- Las cápsulas de **Tiotropio Dosa** deben almacenarse en un lugar seco. Descarte cualquier cápsula de **Tiotropio Dosa** sin usar que haya sido abierta fuera del dispositivo.

Consulte a su médico o a su farmacéutico si tiene alguna pregunta sobre cómo conservar las cápsulas de **Tiotropio Dosa**.

Mantenga el Tiotropio Dosa y todos los fármacos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el Tiotropio Dosa

- A veces, los fármacos se prescriben con fines diferentes a los listados en el prospecto con la información para el paciente. No use **Tiotropio Dosa** para otro fin que no sea el indicado. No le dé **Tiotropio Dosa** a otras personas, ni siquiera si tienen los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño.
- Para más información sobre **Tiotropio Dosa**, consulte a su médico. Puede pedirle a su médico o a su farmacéutico la información sobre **Tiotropio Dosa** que está dirigida a los profesionales de la salud
- Para más información sobre el **Tiotropio Dosa**, puede llamar a Laboratorio Dosa S.A al (011) 4554-1720.

¿Cuáles son los componentes de Tiotropio Dosa?

Principio activo: Bromuro de tiotropio
Excipiente: lactosa monohidrato

¿Qué es la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)?

La EPOC es una enfermedad pulmonar seria que incluye la bronquitis crónica, el enfisema o ambos. La mayoría de las EPOC es causada por fumar. Cuando se tiene EPOC, las vías respiratorias se vuelven más estrechas. Entonces, el aire sale de los pulmones más lentamente. Esto hace más difícil la respiración.

PRESENTACION:

Contenido 30 cápsulas.
Envase conteniendo 3 blíster x 10 cápsulas con polvo para inhalar cada blíster + dispositivo inhalador.
Contiene 1 inhalador de repuesto.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

Elaborado en: Virgilio 844/56. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.
Girardot 1369 – (C1427AKC) Buenos Aires

Instrucciones para el uso del Inhalador

El dispositivo está formado por las siguientes partes:

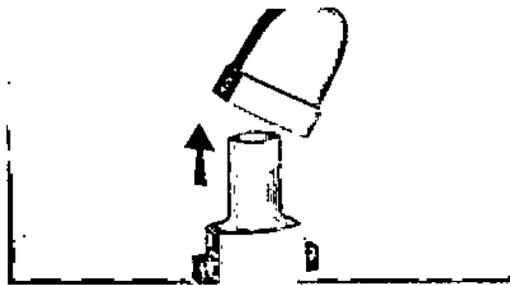
- Tapa de protección.
- Boquilla inhaladora.
- Cuerpo del inhalador para depósito de la cápsula tamaño 3, con sistema de perforación de la cápsula y cámara de rotación.

El aparato es desarmable y reciclable, no retiene residuos de producto si se lo limpia adecuadamente. Es un sistema de administración ecológico.

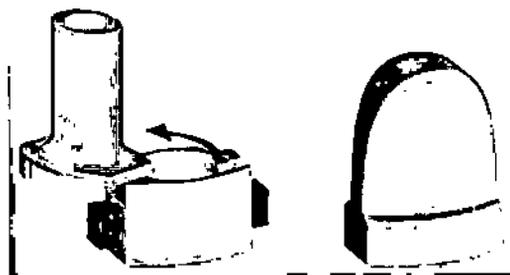
El inhalador RS01 está fabricado de acuerdo con los estándares ISO y FDA

Instrucciones de uso del inhalador de polvo seco RS01 - Dosahaler®

1. Mantener el inhalador en posición vertical
2. Retirar la tapa del inhalador



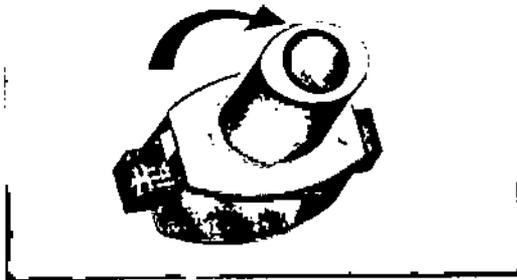
3. Tirar de la aleta de un lado y girar la boquilla en la dirección que indica la flecha



4. Insertar la capsula tamaño 3 en el área de perforación de la capsula



5. Cerrar la boquilla, manteniendo el aparato en posición vertical, hasta oír un "click".



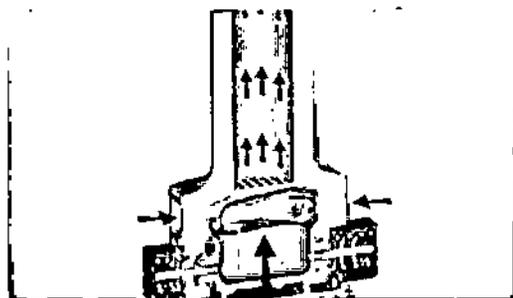
6. Presionar completamente ambos botones perforadores, una sola vez y luego soltarlos. Esta acción permite perforar la cápsula que contiene el medicamento, y que sea liberado cuando se inspira.
7. Inclinar la cabeza hacia atrás y vaciar todo el aire de los pulmones, a través de una exhalación profunda.



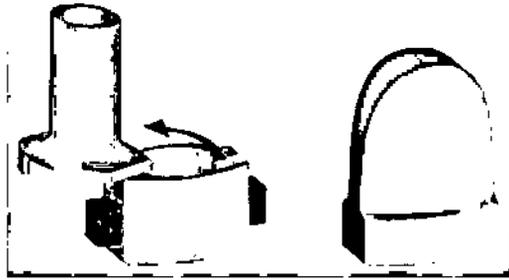
- Colocar la boquilla del dispositivo entre los labios. La lengua debe estar en el suelo de la boca, no interfiriendo la salida del medicamento. Mantener la cabeza en posición vertical e inhalar profunda y lentamente, hasta que los pulmones estén llenos de aire.



- Escuchar rotar la capsula



- Retirar el inhalador de la boca, y aguantar la respiración durante 10 segundos, con ello se facilita la mejor difusión del medicamento dentro del árbol bronquial. Repetir el los pasos 7, 8, 9 y 10 una vez más, lo que permitirá que la cápsula se vacíe completamente.
- Enjuagarse la boca después de la utilización de cualquier inhalador, para eliminar los restos del medicamento impactado.
- Rotar la boquilla en la dirección que indica la flecha



13. Retirar la capsula vacia, desecharla y cerrar la boquilla.

Instrucciones de limpieza y uso adecuado del Inhalador de polvo seco R501-Dosahaler®

Para limpiar el aparato, la boquilla y el cuerpo del inhalador deben lavarse con agua tibia para eliminar cualquier residuo de medicamento.

Se debe secar bien el aparato antes de volver a usarse. Puede secarse con una toallita de papel y luego dejarlo al aire libre, abierta la tapa del dispositivo, la boquilla y la base, para que se seque.

Los inhaladores de polvo seco no pueden usarse como aparatos independientes. El rendimiento y la funcionalidad del inhalador se estudian en combinación con fármacos específicos e polvo. Se debe evitar estrictamente el uso del aparato con sustancias que no sean las especificadas por Laboratorio Dosa S.A.



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



D'ALESSANDRO Carolina Natália
Directora Técnica(Prod. Med.)_Co-Directora
Técnica(Medicamentos)
LABORATORIO DOSA S.A.
33580025779



O'CONNOR Juan Tomas
APODERADO
LABORATORIO DOSA SA
33580025779

Página 8 de 8

TIOTROPIO DOSA

TIOTROPIO 18 mcg

Cápsulas con polvo para inhalar

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada cápsula con polvo para inhalar contiene: Tiotropio 18 mcg (Equivalente a 21,66 mcg de bromuro de tiotropio anhidro).

Lactosa monohidrato micronizada 4,5mg

Cápsula: Hidroxipropilmetilcelulosa 50mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada.

INDICACIONES:

TIOTROPIO DOSA (bromuro de tiotropio) Cápsulas con polvo para inhalar está indicado para el tratamiento de mantenimiento, a largo plazo y una vez al día del broncoespasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo la bronquitis crónica y el enfisema. TIOTROPIO DOSA está indicado para reducir las exacerbaciones en los pacientes con EPOC.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Código ATC: R03BB04 (otras drogas inhalatorias para enfermedades obstructivas pulmonares)

El bromuro de tiotropio es una droga anticolinérgica antimuscarínica, específica, de acción prolongada. Presenta similar afinidad por los subtipos de receptores muscarínicos M_1 a M_5 . En las vías aéreas, la inhibición del receptor M_3 sobre el músculo liso bronquial promueve broncodilatación.

La competitividad y la naturaleza reversible de su antagonismo fue demostrada en receptores de origen animal y humano, y en preparaciones de órgano aislado. En estudios no-clínicos *in-vitro* e *in-vivo*, los efectos broncoprotectores fueron dosis-dependientes y duraron más de 24 horas.

La larga duración del efecto es debido a la disociación muy lenta de los receptores M_3 , exhibiendo una vida media de disociación significativamente mayor que la observada con el bromuro de ipratropio. Como anticolinérgico con amonio-cuaternario, el bromuro de tiotropio es tópicamente broncoselectivo cuando se lo administra por vía inhalada, demostrando un aceptable rango terapéutico antes de la

aparición de los efectos sistémicos anticolinérgicos. La disociación de los receptores M_2 es más rápida que de los M_1 , a cual en estudios funcionales *in-vitro*, aparece como una selectividad cinética del subtipo de receptor M_3 , sobre la de los M_1 . La alta potencia y la lenta disociación del receptor encuentran su correlato clínico en una acción broncodilatadora significativa y prolongada en pacientes con EPOC.

La broncodilatación que sigue a la inhalación del bromuro de tiotropio es primariamente local (sobre la vía aérea), y no sistémica.

Toxicología en animales

Estudios de toxicología reproductiva

No se observaron indicios de alteraciones estructurales fetales en ratas y conejos con dosis de tiotropio por inhalación de hasta 1.471 y 0.007 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis corresponden aproximadamente a 660 y 6 veces la RHDID en mg/m², respectivamente. Sin embargo, en las ratas, se observaron 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 retardo en la maduración sexual de las crías con dosis de tiotropio por inhalación de ≥ 0.078 mg/kg (aproximadamente 35 veces la RHDID en mg/m²). En los conejos, se observó un aumento en la pérdida postimplantación con una dosis por inhalación de 0.4 mg/kg/día (aproximadamente 360 veces la RHDID en mg/m²). Estos efectos no se observaron con dosis por inhalación de 0.009 y de hasta 0.088 mg/kg/día en ratas y conejos, respectivamente. Estas dosis corresponden aproximadamente a 4 y 80 veces la RHDID en mg/m², respectivamente. Estos múltiplos de dosis pueden estar sobreestimados debido a las dificultades para medir las dosis depositadas en los estudios de inhalación en animales.

FARMACOCINÉTICA

El bromuro de tiotropio es un compuesto de amonio cuaternario no quiral escasamente soluble en agua. Tiotropio es administrado como polvo seco. Generalmente por la vía de administración inhalatoria, la mayoría de la dosis es depositada en el tracto gastrointestinal, y en menor medida en el pulmón. El bromuro de tiotropio es administrado en forma de polvo seco para inhalar. Muchos de los resultados farmacocinéticos descriptos fueron obtenidos con dosis mayores a las recomendadas de tratamiento.

Absorción: Se espera que en base a la estructura química derivado del amonio cuaternario, el bromuro de tiotropio es pobremente absorbido del tracto gastrointestinal.

Las soluciones orales de Tiotropio tienen una biodisponibilidad absoluta del 2-3%. Las comidas no influyen la absorción de tiotropio. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen 5 minutos

luego de la inhalación.

Distribución: Estudios en ratas han demostrado que el bromuro de tiotropio no penetra la barrera hematoencefálica de manera relevante. El bromuro de tiotropio se une a proteínas plasmáticas en el 72%, y su volumen de distribución es de 32 L/Kg. En estado estable. Las concentraciones locales en pulmón son desconocidas, pero el modo de administración sugiere altas concentraciones en pulmón.

Biotransformación: El metabolismo es pequeño, indicado por el 74% de la excreción de la droga madre luego de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos. La mayor vía de metabolización es la ruptura éster no enzimática a alcohol N-metilscopina y a ácido difenilglicólico, ambos no han demostrado unirse a receptores muscarínicos. Estudios *in vitro* de microsomas hepáticos demuestran que la vía enzimática, relevante sólo para un pequeño porcentaje del metabolismo del bromuro de tiotropio (<20% de la droga administrada endovenosa), utilizada es la oxidación dependiente del citocromo P450 y posterior conjugación con glutatión a una variedad de metabolitos fase II. Esta vía puede ser bloqueada por inhibidores de las isoenzimas CYP450 2D6 (y 3A4) como la quinidina, ketoconazol y gestodeno. Así las isoenzimas CYP1+50 2D6 y 3A4 están involucradas en la vía metabólica que es la responsable de la eliminación de pequeños porcentajes de la dosis. El bromuro de tiotropio aún en concentraciones supratrapéuticas no inhibe las isoenzimas CYP450:1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A en microsomas hepáticos humanos.

Eliminación: La vida media de eliminación terminal de bromuro de tiotropio luego de la inhalación fue entre 27 – 45 horas en voluntarios sanos y pacientes con Epoc. El clearance total fue de 880 ml/min luego de la administración endovenosa en sujetos jóvenes voluntarios sanos. La excreción urinaria de la droga madre en sujetos voluntarios sanos es de 74% de la dosis endovenosa administrada. Luego de la inhalación en pacientes con Epoc al estado estable, la excreción urinaria es de 7% (1.3ug) de la dosis sin cambios por 24 horas, siendo el remanente la droga no absorbido del intestino que es eliminada por heces. El clearance renal excedió el clearance de creatinina, indicando secreción urinaria. Luego de la inhalación crónica en pacientes con EPOC, se alcanzó el estado estable al día 7 sin acumulación posterior.

El bromuro de tiotropio demuestra una farmacocinética lineal en el rango terapéutico independiente de la formulación.

Poblaciones especiales:

Ancianos: Como se espera de todas las drogas de predominio de

excreción renal, la edad avanzada está asociada a disminución del clearance renal de bromuro de tiotropio, debido a la disminución de la función renal (326 ml/min en pacientes con EPOC menores a 65 años a 271 ml/min en pacientes con EPOC mayores de 65 años). Esto no resultó en el correspondiente incremento de los valores de área bajo la curva y concentración máxima que se mantuvieron estables en ambos casos.

Pacientes con función renal disminuida: Luego de la administración una vez al día de tiotropio en pacientes con EPOC al estado estable con insuficiencia renal leve (CL_{CR} 50-80 ml/min), resultaron en un leve incremento de la AUC_{0-6hs} ESTADO ESTABLE (entre 1.8 – 30% mayor) y similares C_{max} comparados con pacientes con función renal normal (CL_{CR} mayor a < 80ml/min).

En pacientes con EPOC con moderado a severo deterioro de la función renal (CL_{CR} <50 ml/min), la administración de bromuro de tiotropio endovenosa aumenta al doble la concentración plasmática (82% de aumento del AUC_{0-4hs}), y 52% de mayor C_{max} comparado con pacientes con EPOC y función renal normal, lo que fue confirmado por las concentraciones plasmáticas luego de la inhalación de polvo seco.

Pacientes conjunción hepática disminuida: La insuficiencia hepática no se espera que influya en la farmacocinética del bromuro de tiotropio. El bromuro de tiotropio es predominantemente eliminado por vía renal (74% en sujetos jóvenes sanos voluntarios), y metabolizado por ruptura éster no enzimática a productos que no se unen a receptores muscarínicos.

DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACIÓN:

LAS CÁPSULAS DE TIOTROPIO DOSA NO DEBEN INGERIRSE

PARA USO EN EL DISPOSITIVO DOSAHALER SOLAMENTE

PARA ADMINISTRACIÓN ORAL POR INHALACIÓN SOLAMENTE

Las cápsulas de Tiotropio Dosa no deben ingerirse puesto que no se obtendrían el efecto deseado en los pulmones. El contenido de las cápsulas de Tiotropio Dosa está destinado únicamente para la inhalación oral y solo puede ser usado con el dispositivo DosaHaler

La dosis recomendada de Tiotropio Dosa es dos inhalaciones del polvo contenido en una cápsula, una vez al día, administrada con el dispositivo DosaHaler [Ver Información para el paciente].

Para administrar Tiotropio Dosa, se debe colocar una cápsula del producto en la cámara central del dispositivo DosaHaler. La cápsula se perfora al presionar y soltar el botón perforador verde en la parte lateral del dispositivo HandiHaler.

La formulación de tiotropio se dispersa en el flujo de aire cuando el paciente inhala a través de la boquilla [ver Información para el paciente].

No es necesario ningún ajuste de dosis para los pacientes geriátricos, con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa que usan Tiotropio Dosa deben ser controlados estrictamente por los efectos anticolinérgicos [ver Advertencias y precauciones, Uso en poblaciones específicas]

CONTRAINDICACIONES:

Tiotropio Dosa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Ipratropio o al Tiotropio.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No indicado para tratamiento de episodios agudos

TIOTROPIO DOSA está pensado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC con una administración diaria y no está indicado para el tratamiento inicial de episodios agudos de broncoespasmo (es decir, tratamiento de rescate).

Reacciones de hipersensibilidad inmediatas

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediatas, que incluyen angioedema (incluso hinchazón de los labios, la lengua y la garganta), picazón o exantema, después de la administración de TIOTROPIO DOSA. Si ocurre una reacción de las mencionadas, el tratamiento con TIOTROPIO DOSA debe interrumpirse inmediatamente y se debe considerar algún tratamiento alternativo. Debido a la similitud entre la fórmula estructural de la atropina y del tiotropio, los pacientes con algún antecedente de reacción alérgica a la atropina deben ser controlados estrictamente por reacciones de hipersensibilidad al TIOTROPIO DOSA similares. Además, el TIOTROPIO DOSA debe ser usado con precaución en los pacientes con hipersensibilidad grave a las proteínas lácteas.

Broncoespasmo paradójal

Los fármacos inhalados, incluso el TIOTROPIO DOSA, pueden causar broncoespasmo paradójal. Si esto ocurre, el tratamiento con TIOTROPIO DOSA debe interrumpirse y se debe considerar algún otro tratamiento.

Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho

TIOTROPIO DOSA debe ser usado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Tanto el médico como el paciente deben estar alerta por

cualquier signo y síntoma de glaucoma de ángulo estrecho agudo (por ejemplo, dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas asociadas con enrojecimiento de los ojos por congestión conjuntival y edema de córnea). Se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico si desarrollan alguno de estos signos o síntomas.

Empeoramiento de la retención urinaria

TIOTROPIO DOSA debe ser usado con precaución en pacientes con retención urinaria. Tanto el médico como el paciente deben estar alerta por cualquier signo o síntoma de hiperplasia prostática y obstrucción del cuello vesical (por ejemplo, dificultad para orinar, dolor al orinar). Se debe indicar a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si desarrollan alguno de estos signos o síntomas.

Insuficiencia renal

Al tratarse de fármaco que se elimina principalmente por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina ≤ 50 ml/min) tratados con TIOTROPIO DOSA deben ser controlados estrictamente por efectos secundarios anticolinérgicos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No hay estudios de los efectos del bromuro de tiotropio sobre la habilidad para conducir máquinas. La aparición como reacción adversa de visión borrosa o vértigos puede influenciar en la habilidad para manejar o conducir máquinas.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia: Para el bromuro de tiotropio no hay datos clínicos disponibles sobre su administración en el embarazo. En estudios preclínicos no se han observado efectos nocivos, directos o indirectos, sobre el embarazo, desarrollo del embrión y del feto, parto o crecimiento neonatal posterior.

No hay datos clínicos de mujeres en lactancia. Basados en estudios en roedores, pequeñas cantidades de bromuro de tiotropio se excretan por leche materna.

Por ello, el bromuro de tiotropio no debería ser usado en mujeres embarazadas o en lactancia, a menos que los beneficios superen a los posibles riesgos del niño por nacer o nacido.

No hay datos clínicos disponibles de tiotropio sobre fertilidad. Un estudio no-clínico realizado con tiotropio no mostró indicios de ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

Simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides

TIOTROPIO DOSA fue usado concomitantemente con broncodilatadores (beta agonistas) simpaticomiméticos de acción corta y de acción prolongada, con metilxantinas y con esteroides orales e inhalados sin incrementos de las reacciones adversas al fármaco.

Anticolinérgicos

Existe un potencial de una interacción aditiva con los medicamentos anticolinérgicos usados concomitantemente. Por lo tanto, se debe evitar la coadministración de TIOTROPIO DOSA con otros fármacos tengan anticolinérgicos debido a que esto puede llegar a un incremento de los efectos adversos anticolinérgicos [ver Advertencias y precauciones y Reacciones adversas].

Cimetidina, ranitidina

No ocurrió ninguna interacción clínicamente significativa entre el tiotropio y la cimetidina o la ranitidina.

REACCIONES ADVERSAS:

Muchas de las reacciones adversas pueden ser asignadas a las propiedades anticolinérgicas de Tiotropio.

Reacciones adversas metabólicas y nutricionales: Deshidratación

Reacciones adversas de/sistema nervioso: Vértigos, insomnio.

Reacciones adversas oculares: Visión borrosa, aumento de la presión Intraocular y glaucoma.

Reacciones adversas cardíacas: Taquicardia y palpitaciones. Taquicardia supraventricular y fibrilación auricular.

Reacciones adversas respiratorias, torácicas y mediastino/es: Disfonía, tos, broncoespasmo, epistaxis, laringitis, faringitis, sinusitis.

Reacciones adversas gastrointestinales: Sequedad bucal, usualmente leve. Candidiasis orofaríngea. Constipación y reflujo gastroesofágico. Obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico, disfagia, estomatitis, gingivitis, glositis.

Reacciones adversas de piel, tejido celular subcutáneo, y del sistema inmune: Rash, urticaria, prurito reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones de hipersensibilidad inmediata). Angioedema, infecciones de la piel y úlceras cutáneas, sequedad de la piel.

Reacciones adversas de/tejido musculo/oes que/ético: Inflamación de las articulaciones.

Reacciones adversas renales y urinarias: Disuria y retención urinaria (usualmente en hombres con factores predisponentes), infecciones urinarias.

SOBREDOSIFICACION:

Altas dosis de bromuro de tiotropio pueden llevar a signos y síntomas anticolinérgicos.

Sin embargo no se han reportado efectos adversos sistémicos anticolinérgicos luego de una única inhalación de hasta 282 mcg de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos.

En voluntarios sanos se ha observado conjuntivitis bilateral además de sequedad bucal luego de repetidas dosis de 141 mcg una vez al día, lo cuales resolvieron bajo tratamiento. En un estudio de dosis múltiple en pacientes con EPOC con una dosis máxima diaria de 36 mcg de bromuro de tiotropio que fue administrado durante 4 semanas, sólo se observó sequedad bucal atribuible a tiotropio. La intoxicación aguda por ingesta oral de cápsulas de bromuro de tiotropio es poco probable debido a su baja biodisponibilidad oral.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar en su envase original, entre 15 a 25°C.

PRESENTACION:

Contenido 30 cápsulas.

Envase conteniendo 3 blíster x 10 cápsulas con polvo para inhalar cada blíster + dispositivo inhalador.

Contiene 1 inhalador de repuesto.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños

Elaborado en: Virgilio 844/56. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

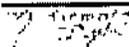
Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

Girardot 1369 - (C1427AKC) Buenos Aires





D'ALESSANDRO Carolina Natalia
Directora Técnica(Prod. Med.)_Co-Directora
Técnica(Medicamentos)
LABORATORIO DOSA S.A.
33580025779

Página 10 de 10



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



O'CONNOR Juan Tomas
APODERADO
LABORATORIO DOSA SA
33580025779

TIOTROPIO DOSA

TIOTROPIO 18mcg
Capsulas con polvo para inhalar

Certificado N°:

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio DOSA S.A





D'ALESSANDRO Carolina Natalia
Directora Técnica(Prod. Med.)_Co-Directora
Técnica(Medicamentos)
LABORATORIO DOSA S.A.
33580025779

Página 2 de 2



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



O'CONNOR Juan Tomas
APODERADO
LABORATORIO DOSA SA
33580025779

2/2

TIOTROPIO DOSA
TIOTROPIO 18mcg
CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada cápsula con polvo para inhalar contiene: Tiotropio 18 mcg
(Equivalente a 21,66 mcg de bromuro de tiotropio anhidro).
Lactosa monohidrato micronizada 4,5mg
Cubierta de la Cápsula: Hidroxipropilmetilcelulosa 50mg

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar en su envase original, entre 15 a 25°C.

PRESENTACION:

Contenido 30 cápsulas.

Envase conteniendo 3 blíster x 10 cápsulas con polvo para inhalar en cada blíster + 1 dispositivo inhalador.

Contiene 1 inhalador de repuesto.

Ver prospecto adjunto.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños

Elaborado en: Virgilio 844/56. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Lote:

Vencimiento:

Certificado N°

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

Girardot 1369 – (C1427AKC) Buenos Aires



D'ALESSANDRO Carolina Natalia
Directora Técnica(Prod. Med.)_Co-Directora
Técnica(Medicamentos)
LABORATORIO DOSA S.A.
33580025779

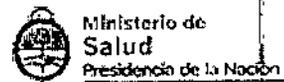
Página 2 de 2



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



O'CONNOR Juan Tomas
APODERADO
LABORATORIO DOSA SA
33580025779



17 de Junio de 2015

DISPOSICIÓN N° 4725
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57719

TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000104-14-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TIOTROPIO 18 mcg COMO TIOTROPIO BROMURO ANHIDRO 21,66 mcg - CAPSULA CON POLVO
PARA INHALAR

635426

1

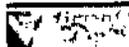
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Brigano 1480

INAME
Av. Caballero 1.002

INAL
Estados Unidos 25

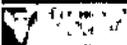
Edificio Central
Av. de Mayo 869



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -



SIERRAS Roberto Daniel
Director de Gestión de
Información Técnica
Administración Nacional de la
ANMAT
A.N.M.A.T.





Buenos Aires, 15 DE JUNIO DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 4725

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57719

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO DOSA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6954

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TIOTROPIO DOSA

Nombre Genérico (IFA/s): TIOTROPIO

Concentración: 18 mcg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON POLVO PARA INHALAR

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

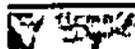
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

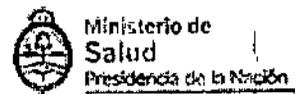
INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 4





Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

TIOTROPIO 18 mcg COMO TIOTROPIO BROMURO ANHIDRO 21,66 mcg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO MICRONIZADA 4,5 mg POLVO
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 50 mg CAPSULA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER ALU - ALU CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS DE HIDROXIMETILCELULOSA

Accesorios: DISPOSITIVO INHALADOR DE POLVOS

Contenido por envase secundario: ENVASE SECUNDARIO CONTENIENDO 3 BLISTER X 10 CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR CADA BLISTER MAS UN DISPOSITIVO INHALADOR.

ENVASE DE REPUESTO INHALADOR

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 25 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR ENTRE 15-25°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

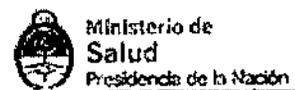
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: R03BB04

Clasificación farmacológica: AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TIOTROPIO DOSA (bromuro de tiotropio) Cápsulas con polvo para inhalar está indicado para el tratamiento de mantenimiento, a largo plazo y una vez al día del broncoespasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo la bronquitis crónica y el enfisema. TIOTROPIO DOSA está indicado para reducir las exacerbaciones en los pacientes con EPOC.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO DONATO ZURLO Y CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO DONATO ZURLO Y CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

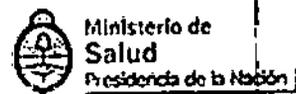
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Cabernero 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LABORATORIO DOSA S.A.	2399/12	GIRARDOT 1369	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
-----------------------	---------	---------------	----------------------------	---------------------

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000104-14-8



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Ceseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 859
(C1084AAD), CABA

