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

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 7459

BUENOS AIRES, 30 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014979-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SPIRIVA RESPIMAT / TIOTROPIO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INHALACION 2,5 mcg/puff, aprobada por Certificado Nº 50.587.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 709 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada SPIRIVA RESPIMAT / TIOTROPIO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INHALACION 2,5 mcg/puff, aprobada por Certificado Nº 50.587 y Disposición Nº 7198/02, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., cuyos textos constan de fojas 613 a 630, 645 a 662 y 677 a 694, para los prospectos y de fojas 631 a 644, 663 a 676 y 695 a 708, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7198/02 los prospectos autorizados por las fojas 613 a 630 y la información para el paciente autorizada por las fojas 631 a 644, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.587 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-014979-13-9

DISPOSICIÓN Nº 7459

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7459 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.587 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SPIRIVA RESPIMAT / TIOTROPIO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INHALACION 2,5 mcg/puff.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7198/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005563-01-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2086/13.	Prospectos de fs. 613 a 630, 645 a 662 y 677 a 694, corresponde desglosar de fs. 613 a 630. Información para el paciente de fs. 631 a 644, 663 a 676 y 695 a 708, corresponde desglosar de fs. 631 a 644.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.587 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....30 OCT 2014.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-014979-13-9

DISPOSICIÓN Nº 7459

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

M.S.A.L. FOLIO 613 MESA DE ENTRADAS

INFORMACION AL PROFESIONAL

SPIRIVA® RESPIMAT®
TIOTROPIO
2,5 mcg/ puff o pulsación
Solución para inhalación

VENTA BAJO RECETA **INDUSTRIA ALEMANA**

COMPOSICIÓN

La dosis suministrada es 2,5 microgramos de tiotropio por puff o pulsación (dos puffs o pulsaciones por dosis medicinal), y es equivalente a 3,124 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato.

Excipientes: Cloruro de benzalconio anhidro 1.105 mcg, Edetato disódico 1.105 mcg, Agua purificada 11.05 mg, Ácido clorhídrico (para ajuste del pH 2.9 +/- 0.1) c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Broncodilatador para enfermedades obstructivas de las vías aéreas. Anticolinérgico.
Código ATC: R03B B04

INDICACIONES

EPOC

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

Asma

Spiriva Respimat está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento combinado en pacientes adultos con asma, que ya reciban tratamiento de mantenimiento con la combinación: corticosteroides inhalados (budesonida ≥800 µg/día o su equivalente) y agonistas ß2 de acción prolongada; y en quienes experimentaron una o más exacerbaciones graves durante el año anterior.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El bromuro de tiotropio es un antagonista de acción prolongada específico de los receptores muscarínicos, a menudo conocido en la práctica clínica con el nombre de anticolinérgico. Tiene una afinidad similar por los subtipos de receptores muscarínicos M1 a M5. En las vías aéreas, la inhibición de los receptores M3 en la musculatura lisa produce relajación. La índole competitiva y reversible del antagonismo quedó demostrada en receptores de origen humano y animal y en preparados aislados de órganos . En estudios no clínicos in vitro e in vivo se observó que los efectos broncoprotectores eran dependientes de la dosis y duraban más de 24 horas . La prolongada duración del efecto probablemente se deba a que la disociación del tiotropio de los receptores M3 es muy lenta, con una semivida de disociación significativamente más prolongada que la observada en el caso del ipratropio. Como anticolinérgico N-cuaternario, el tiotropio es tópicamente (bronco-) selectivo cuando se lo administra mediante inhalación, y presenta un rango terapéutico aceptable antes de dar lugar a efectos anticolinérgicos sistémicos . La disociación de los receptores M2 es más rápida que de los receptores M3, lo cual, en los estudios *in vitro* funcionales,

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

7459
A.N.M.A.T. FOLIO 614 MESA DE ENTRADAS

se tradujo en una selectividad (controlada cinéticamente) por el subtipo de receptores M3 mayor que por aquellos de tipo M2 .La elevada potencia y la lenta disociación de los receptores tuvieron como correlato clínico una broncodilatación significativa y prolongada en los pacientes con EPOC y asma. La broncodilatación que se produce tras la inhalación del tiotropio es primordialmente un efecto localizado (sobre las vías aéreas), y no un efecto sistémico.

EPOC

El programa clínico de Fase III para EPOC comprendió estudios aleatorizados, doble ciego, dos de 1 año de duración, dos de 12 semanas de duración y dos de 4 semanas de duración, efectuados en 2901 pacientes con EPOC (1038 recibieron la dosis de tiotropio de 5 µg) . El programa de 1 año de duración consistió en dos estudios comparativos con placebo . Los dos estudios de 12 semanas eran estudios comparativos con control activo (ipratropio) y comparativos con placebo. Todos estos seis estudios incluyeron mediciones de la función pulmonar. Además, los dos estudios de 1 año incluyeron mediciones de desenlaces de salud de disnea, calidad de vida relacionada con la salud y efecto sobre las exacerbaciones .

Estudios con control de placebo

Función pulmonar

SPIRIVA® RESPIMAT®, administrado una vez al día, produjo una mejoría significativa en la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo y capacidad vital forzada) dentro de los 30 minutos posteriores a la primera dosis en comparación con el placebo. La mejoría de la función pulmonar se mantuvo durante 24 horas en estado de equilibrio dinámico .

El estado de equilibrio farmacodinámico se alcanzó dentro de un lapso de una semana. SPIRIVA® RESPIMAT® mejoró significativamente el flujo espiratorio máximo (FEM) matutino y vespertino, según lo observado a partir de los registros diarios de los pacientes. El uso de SPIRIVA® RESPIMAT® condujo a una reducción del uso de broncodilatador de rescate en comparación con el placebo

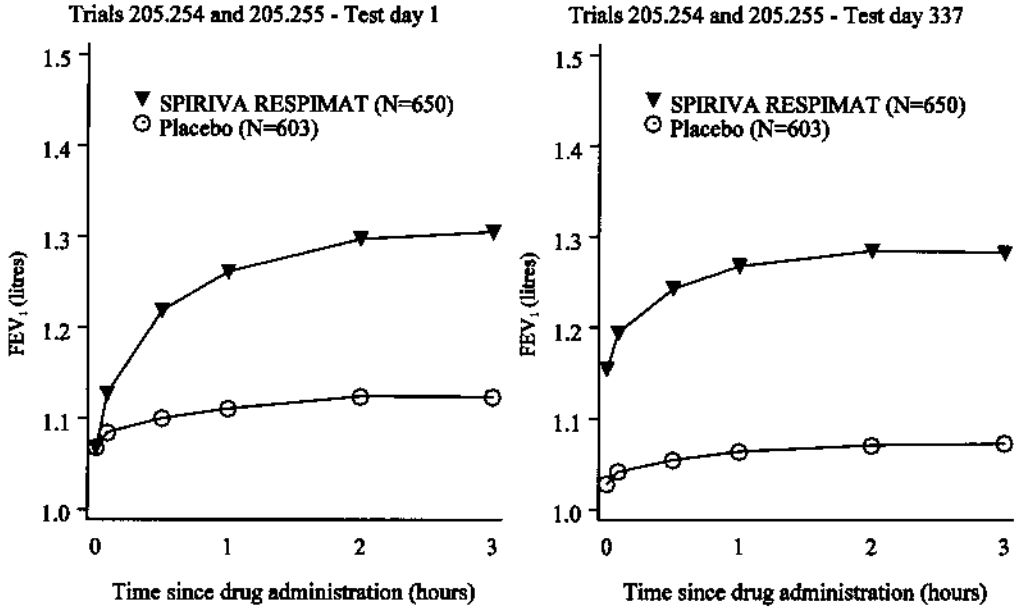
Los efectos broncodilatadores de SPIRIVA® RESPIMAT® se mantuvieron a lo largo del período de administración de 48 semanas sin evidencia de desarrollo de tolerancia.

Figura 1: Valor medio de VEF_1 (litros) en cada momento de medición (pre- y post-administración del fármaco en estudio) de los Días 1 y 337, respectivamente (datos combinados de dos estudios de grupos paralelos de 1 año de duración)*

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

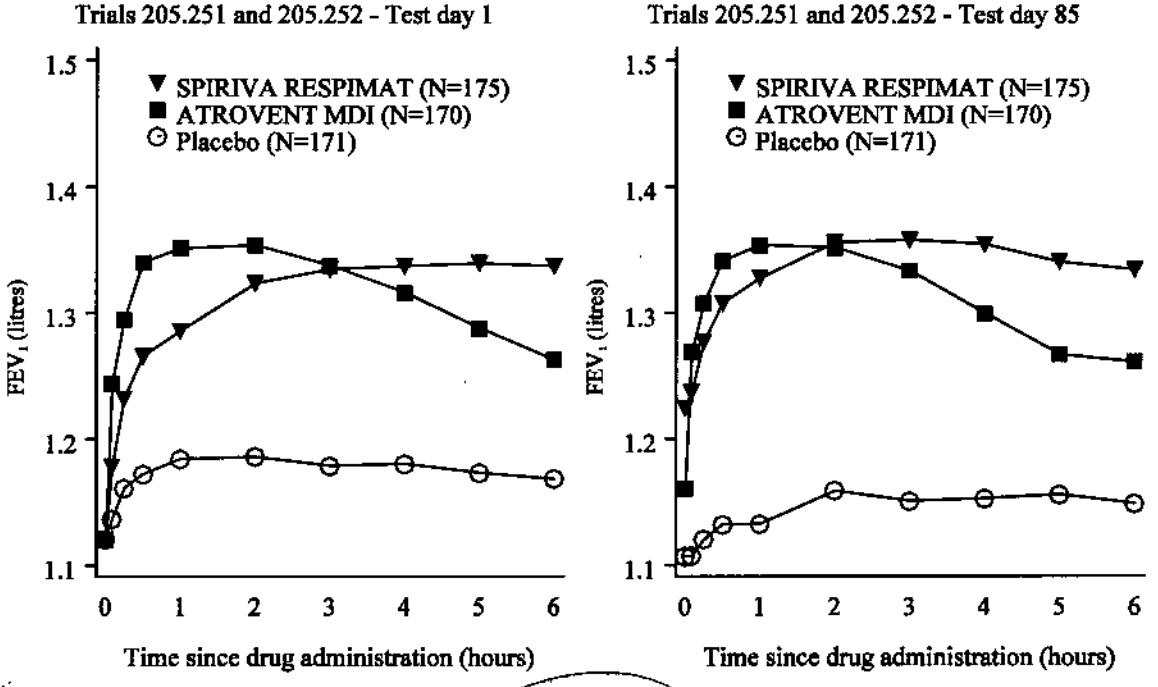
FOLIO 615 MESA DE ENTRADAS



* Medias ajustadas por centro, estado de tabaquismo y efecto basal. Un total de 545 y 434 pacientes en el grupo de SPIRIVA® y en el grupo de placebo, respectivamente, completaron el día 337 de evaluación. Los datos para los pacientes restantes se imputaron usando la última observación o la observación menos favorable trasladada a futuro.

Referencias de la Figura 1:
Trials = Estudios; *Test day* = Día de evaluación; *FEV_1 (litres)* = VEF_1 (litros); *Time since drug administration (hours)* = Tiempo desde la administración del fármaco (horas)

Figura 2: Valor medio de VEF_1 (litros) en cada momento de medición (pre- y post-administración del fármaco en estudio de los Días 1 y 85, respectivamente (datos combinados de dos estudios de grupos paralelos de 12 semanas de duración)



2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

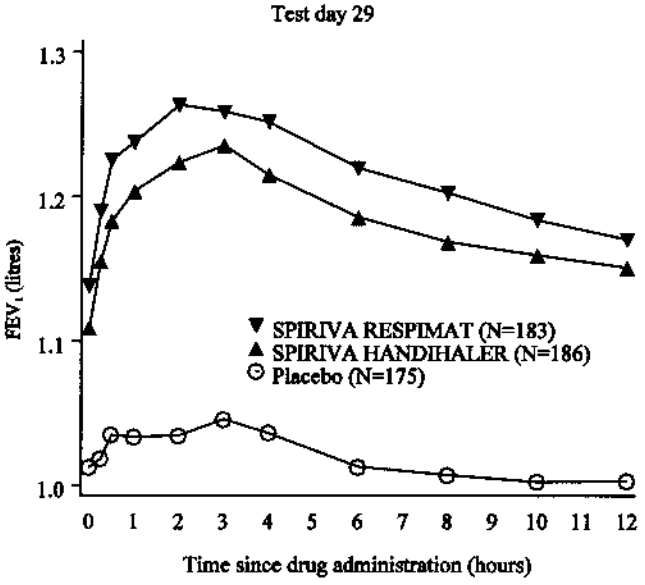
Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

M.S.A.S. FOLIO 016 MESA DE ENTRADAS

7453

* Día 85; un total de 155, 142 y 152 pacientes completaron el Día 85 de evaluación en los grupos de SPIRIVA®, ATROVENT® MDI y placebo, respectivamente. Los datos para los pacientes restantes fueron imputados usando la última observación o la observación menos favorable trasladada a futuro.
Referencias de la Figura 2:
Trials = Estudios; *Test day* = Día de evaluación; *FEV_1 (litres)* = VEF_1 (litros); *Time since drug administration (hours)* = Tiempo desde la administración del fármaco (horas)

Figura 3: Valor medio de VEF_1 (litros) en cada momento de medición (pre- y post- administración del fármaco en estudio) el Día 29 (datos combinados de dos estudios de diseño cruzado de 4 semanas de duración: 205.249 y 205.250)*



* Medias ajustadas por centro, paciente (dentro de cada centro), período y efecto basal. Los datos para los pacientes que discontinuaron prematuramente para un determinado día de evaluación se imputaron usando la última observación o la observación menos favorable extrapolada a futuro. Los pacientes que completaron los estudios recibieron todos los tres tratamientos.
Referencias de la Figura 3:
Test day = Día de evaluación; *FEV_1 (litres)* = VEF_1 (litros); *Time since drug administration (hours)* = Tiempo desde la administración del fármaco (horas)

Un análisis combinado de dos estudios clínicos aleatorizados, comparativos con placebo, de diseño cruzado demostró que la respuesta broncodilatadora de SPIRIVA® RESPIMAT® (5 µg) fue numéricamente mayor en comparación con el polvo inhalable Spiriva® HandiHaler (18 µg) tras un período de tratamiento de 4 semanas.

Disnea, calidad de vida relacionada con la salud y exacerbaciones de la EPOC en estudios a largo plazo de 1 año de duración

(a) SPIRIVA® RESPIMAT® mejoró significativamente la disnea (evaluada mediante el Índice de Transición de la Disnea). Dicha mejoría se mantuvo a lo largo de todo el período de tratamiento.

(b) La evaluación de calidad de vida efectuada por el paciente (mediante el Cuestionario Respiratorio de St. George) indicó que SPIRIVA® RESPIMAT® tuvo efectos positivos en términos de la repercusión en la esfera psicosocial de la EPOC, en las actividades afectadas por la EPOC y en el distrés debido a los síntomas de la EPOC.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

S.A.N.I.T. FOLIO 617 MESA DE ENTRADAS

La mejoría en la media del puntaje total para SPIRIVA® RESPIMAT® en comparación con el placebo al final de los dos estudios de 1 año de duración fue estadísticamente significativa y se mantuvo durante todo el período de tratamiento.

(c) Exacerbaciones de la EPOC

En tres estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, de un año de duración, el tratamiento con SPIRIVA® RESPIMAT® redujo significativamente el riesgo de una exacerbación de la EPOC en comparación con el placebo. Las exacerbaciones de la EPOC se definieron como un "un complejo conformado por al menos dos eventos/síntomas respiratorios con una duración de tres días o más que requiere de un cambio en el tratamiento (prescripción de antibióticos y/o corticoesteroides sistémicos y/o un cambio significativo de la medicación respiratoria prescripta)". El tratamiento con SPIRIVA® RESPIMAT® redujo el riesgo de hospitalización como consecuencia de exacerbaciones de la EPOC (dicha reducción fue significativa en el estudio de exacerbaciones a gran escala, que tenía la potencia adecuada).

El análisis de datos combinados de dos estudios de Fase III y el análisis aparte de un estudio de exacerbación adicional se presentan en la **Tabla 1.** Estuvieron permitidos como tratamientos concomitantes todos los medicamentos respiratorios, excepto los anticolinérgicos y los agonistas beta de acción prolongada, es decir, agonistas beta de acción rápida, corticoesteroides inhalables y xantinas. Los agonistas beta de acción prolongada también estuvieron permitidos en el estudio de exacerbación.

Tabla 1: Análisis estadístico de las exacerbaciones de la EPOC y de las exacerbaciones de la EPOC con hospitalización en pacientes con EPOC moderada a muy severa

Estudio ($N_{Spiriva}$, $N_{placebo}$)	Criterio de valoración	Spiriva Respimat	Placebo	% de reducción del riesgo (IC del 95 %)[a]	Valor p
Estudios de Fase III de un año de duración, análisis combinado[d] (670, 653)	Días hasta la primera exacerbación de la EPOC	160[a]	86[a]	29 (16 a 40)[b]	<0,0001[b]
	Media de la tasa de incidencia de exacerbaciones por año-paciente	0,78[c]	1,00[c]	22 (8 a 33)[c]	0,002[c]
	Tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC con hospitalización	NA[e]	NA[e]	25 (-16 a 51)[b]	0,20[b]
	Media de la tasa de incidencia de exacerbaciones con hospitalización por año-paciente	0,09 [c]	0,11 [c]	20 (-4 a 38)[c]	0,096 [c]
Estudio de Fase IIIb de exacerbaciones, de 1 año de duración (1939, 1953)	Días hasta la primera exacerbación de la EPOC	169[a]	119[a]	31 (23 a 37)[b]	<0,0001[b]
	Media de la tasa de incidencia de exacerbaciones por año-paciente	0,69[c]	0,87[c]	21 (13 a 28)[c]	<0,0001[c]
	Tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC con hospitalización	NA[e]	NA[e]	27 (10 a 41)[b]	0,003[b]
	Media de la tasa de incidencia de exacerbaciones con hospitalización	0,12[c]	0,15[c]	19 (7 a 30)[c]	0,004[c]

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

Estudio ($N_{Spiriva}$, $N_{placebo}$)	Criterio de valoración	Spiriva Respimat	Placebo	% de reducción del riesgo (IC del 95 %)[a]	Valor p
	por año-paciente				

[a] Tiempo hasta el primer evento: días en tratamiento para cuando el 25 % de los pacientes tenían al menos una exacerbación de la EPOC / exacerbación de la EPOC con hospitalización. *En el estudio A, el 25 % de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una exacerbación para el día 112, en tanto que en el grupo de pacientes tratados con Spiriva Respimat el 25 % tuvo una exacerbación para el día 173 (p=0,09); en el estudio B, el 25 % de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una exacerbación para el día 74, en tanto que en el grupo de pacientes tratados con Spiriva Respimat el 25 % tuvo una exacerbación para el día 149 (p<0,0001).*
[b] Las razones de riesgos se estimaron a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El porcentaje de reducción del riesgo es 100(1 - razón de riesgos).
[c] Regresión de Poisson. La reducción del riesgo es 100(1 - razón de riesgos).
[d] La agrupación de los datos se especificó al momento del diseño de los estudios. Se observó una mejoría significativa de los criterios de valoración para las exacerbaciones en los análisis individuales de los dos estudios de un año de duración.
[e] Menos del 25 % de los pacientes tuvo una exacerbación de la EPOC que condujo a una hospitalización.

Estudio a largo plazo con control activo de tiotropio
Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo, a largo plazo, a gran escala, con un período de tratamiento de hasta 3 años para comparar la eficacia y la seguridad de SPIRIVA® RESPIMAT® y SPIRIVA® HANDIHALER® (5.711 pacientes recibieron SPIRIVA® RESPIMAT® 2,5 microgramos (dosis medicinal de 5 microgramos); 5.694 pacientes recibieron SPIRIVA® HANDIHALER®). Los criterios de valoración primarios fueron el tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC, el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa y, en un subestudio (906 pacientes), el VEF_1 valle (previo a la dosis).

El tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC fue similar durante el estudio con SPIRIVA® RESPIMAT® y SPIRIVA® HANDIHALER® (razón de riesgos (SPIRIVA® RESPIMAT® / SPIRIVA® HANDIHALER®) de 0,98 con un IC del 95 % de 0,93 a 1,03).
La mediana del número de días hasta la primera exacerbación de la EPOC fue 756 días para SPIRIVA® RESPIMAT® y 719 días para SPIRIVA® HANDIHALER®.

El efecto broncodilatador de SPIRIVA® RESPIMAT® se sostuvo a lo largo de 120 semanas, y fue similar al de SPIRIVA® HANDIHALER®. La media de la diferencia en términos de VEF_1 valle para SPIRIVA® RESPIMAT® frente a SPIRIVA® HANDIHALER® fue -0,010 L (IC del 95 % -0,038 a 0,018 ml).

La mortalidad por todas las causas fue similar durante el estudio con SPIRIVA® RESPIMAT® y SPIRIVA® HANDIHALER® (razón de riesgos (SPIRIVA® RESPIMAT® / SPIRIVA® HANDIHALER®) de 0,96 con un IC del 95 % de 0,84 a 1,09).

Asma
El programa clínico de Fase III para el asma persistente comprendió estudios aleatorizados, doble ciegos, comparativos con placebo, dos de ellos de 1 año de duración, otros dos de 6 meses de duración y uno de 12 semanas de duración, llevados a cabo en un total 3.476 pacientes con asma (1.128 de los cuales recibieron SPIRIVA® RESPIMAT®) tratados con un régimen de base de por lo menos corticoesteroides inhalados (ICS, *inhaled corticosteroids*) o bien ICS/agonistas-beta de acción prolongada (*long-acting beta-adrenergic agonist*, LABA). Los dos estudios de 6 meses de duración también incluyeron un control activo (salmeterol). Todos estos 5 estudios incluyeron mediciones de la función pulmonar, evaluaciones de los síntomas, incluidas las exacerbaciones, y evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

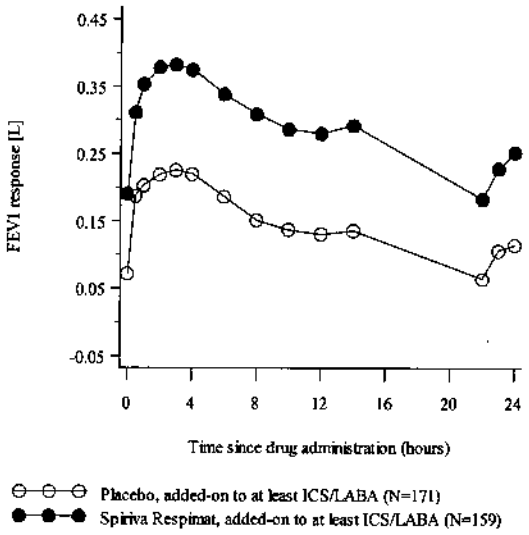
Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

FOLIO 619 MESA DE ENTRADAS

En los dos estudios en asma de 1 año de duración (PrimoTinA) realizados en pacientes que presentaban sintomatología estando bajo tratamiento de mantenimiento con por lo menos ICS en *dosis altas* más un LABA, SPIRIVA® RESPIMAT® evidenció mejorías significativas en la función pulmonar respecto del placebo cuando se usó como terapia complementaria del tratamiento de base.

- En la semana 24, los valores medios de la mejoría en los valores pico y valle de VEF_1 fueron 0,110 litros (IC del 95 %: 0,063 a 0,158 litros, $p < 0,0001$) y 0,093 litros (IC del 95 %: 0,050 a 0,137 litros, $p < 0,0001$), respectivamente.
- La mejoría de la función pulmonar en comparación con el placebo se mantuvo durante 24 horas (Figura 4).

Figura 4: Perfiles de VEF_1 a lo largo de 24 horas en un subconjunto de pacientes de los estudios en asma en PrimoTinA en la semana 24



Referencias de la Figura 4:
FEV_1 response (L) = Respuesta de VEF_1 (L); *Time since drug administration (hours)* = Tiempo desde la administración del fármaco (horas); *Placebo, added-on to at least ICS/LABA* = Placebo, sumado a por lo menos ICS/LABA; *Spiriva Respimat, added-on to at least ICS/LABA* = Spiriva Respimat, sumado a por lo menos ICS/LABA

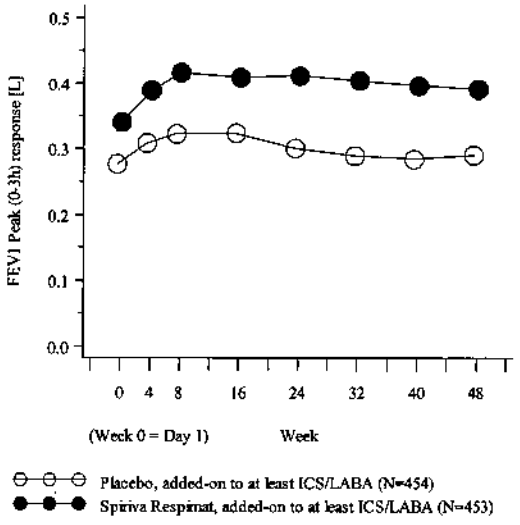
- En la semana 24, SPIRIVA® RESPIMAT® logró una mejoría significativa en las mediciones matutinas y vespertinas del flujo espiratorio máximo (FEM; valor medio de mejoría matutina 23 L/min; IC del 95 %: 16 a 29 L/min, $p < 0,0001$; valor medio de mejoría vespertina 26 L/min; IC del 95 %: 20 a 33 L/min, $p < 0,0001$).
- Los efectos broncodilatadores de SPIRIVA® RESPIMAT® se mantuvieron a lo largo de todo el período de 1 año de administración sin evidencia de desarrollo de taquifilaxia o tolerancia. (Figura 5)

Figura 5: Respuesta de VEF_1 pico a lo largo de 48 semanas en los estudios en asma realizados en PrimoTinA

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

7459



Referencias de la Figura 5:
FEV_1 peak (0-3h) response = Respuesta de VEF_1 pico (0-3h) (L); *Week* = Semana; *Day* = Día; *Placebo, added-on to at least ICS/LABA* = Placebo, sumado a por lo menos ICS/LABA; *Spiriva Respimat, added-on to at least ICS/LABA* = Spiriva Respimat, sumado a por lo menos ICS/LABA

- SPIRIVA® RESPIMAT® redujo significativamente el riesgo de exacerbaciones severas del asma (ver Tabla 2 y Figura 6)

Tabla 2: Exacerbaciones en pacientes que presentan sintomatología estando en tratamiento con ICS más LABA (estudios de asma en PrimoTinA)

Estudio	Criterio de valoración	SPIRIVA® RESPIMAT® tratamiento suplementario a por lo menos ICS/LABA (N = 453)	Placebo tratamiento suplementario a por lo menos ICS/LABA (N = 454)	% de reducción del riesgo (IC del 95 %)[a]	Valor p
Estudios de Fase III de un año de duración, análisis combinado	Días hasta la 1[era] exacerbación severa del asma	282[b]	226[b]	21 (0, 38)	0,0343
	Número medio de exacerbaciones severas del asma / año-paciente	0,530	0,663	20 (0, 36)	0,0458

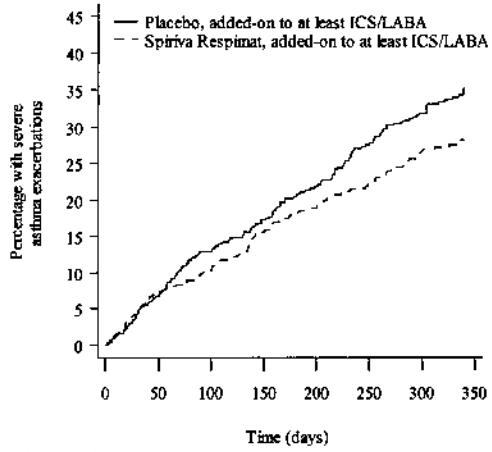
2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

Estudio	Criterio de valoración	SPIRIVA® RESPIMAT® tratamiento suplementario a por lo menos ICS/LABA (N = 453)	Placebo tratamiento suplementario a por lo menos ICS/LABA (N = 454)	% de reducción del riesgo (IC del 95 %)[a]	Valor p
	Días hasta el 1er empeoramiento del asma	315 [b]	181 [b]	31 (18, 42)	<0,0001
	Número medio de empeoramientos del asma / año-paciente	2,145	2,835	24 (9, 37)	0,0031

[a] La razón de riesgos, el intervalo de confianza y el valor p se obtuvieron a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox únicamente con tratamiento como efecto. La reducción del riesgo porcentual es 100 (1 – razón de riesgo)
[b] Tiempo hasta el primer evento: días en tratamiento para cuando el 25 % de los pacientes tenían al menos una exacerbación severa del asma o un empeoramiento del asma

Figura 6: Exacerbaciones severas del asma a lo largo del tiempo en los estudios en asma en PrimoTinA



No. of patients at risk:

Placebo	454	413	380	357	333	304	283
Spiriva Respimat	453	410	390	364	349	332	309

Referencias de la Figura 6:
Percentage with severe asthma exacerbations = Porcentaje con exacerbaciones severas del asma; *Placebo, added-on to at least ICS/LABA* = Placebo, sumado a por lo menos ICS/LABA; *Spiriva Respimat, added-on to at least ICS/LABA* = Spiriva Respimat, sumado a por lo menos ICS/LABA; *Time (days)* = Tiempo (días); *No. of patients at risk* = Nro. de pacientes en riesgo

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

M.S.A.T. FOLIO 622 MESA DE ENTRADAS

- Las tasas de respondedores según el Cuestionario de Control del Asma (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ), definidas como el porcentaje de pacientes con una mejoría de por lo menos 0,5 puntos, fueron significativamente más altas con SPIRIVA® RESPIMAT® (53,9 % frente a 46,9 %; p = 0,0427)
- Los puntajes medios del Cuestionario de Calidad de Vida en el Asma (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ(S)) para SPIRIVA® RESPIMAT® mejoraron significativamente respecto del placebo en la semana 24.

En los dos estudios en asma de 6 meses de duración (MezzoTinA) realizados en pacientes que presentaban sintomatología estando bajo tratamiento de mantenimiento con ICS en dosis intermedias, SPIRIVA® RESPIMAT® evidenció mejorías significativas en la función pulmonar respecto del placebo cuando se usó como terapia complementaria del tratamiento de base.

- En la semana 24, los valores medios de la mejoría en los valores pico y valle de VEF_1 fueron 0,185 litros (IC del 95 %: 0,146 a 0,223 litros, p < 0,0001) y 0,146 litros (0,105 a 0,188 litros, p < 0,0001), respectivamente. Los valores pico y valle de VEF_1 para el salmeterol fueron 0,196 litros (IC del 95 %: 0,158 a 0,234 litros) y 0,114 litros (IC del 95 %: 0,073 a 0,155 litros), respectivamente.
- SPIRIVA® RESPIMAT® mejoró significativamente los valores matutinos y vespertinos de FEM (matutino: 24 L/min, IC del 95 %: 18 a 31 L/min, p < 0,0001; vespertino: 23 L/min, IC del 95 %: 17 a 30 L/min, p < 0,0001). Los valores matutinos y vespertinos de FEM para el salmeterol en comparación con el placebo fueron 25 L/min (IC del 95 %: 19 a 31 L/min) y 21 L/min (IC del 95 %: 15 a 27 L/min), respectivamente.
- Los pacientes tratados con SPIRIVA® RESPIMAT® tuvieron una tasa de respondedor de ACQ significativamente más alta en la semana 24 en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 3).

Tabla 3: Respondedores ACQ en los pacientes que presentan sintomatología estando bajo tratamiento con ICS (estudios de asma MezzoTinA)

Estudio	Tratamiento	Respondedor de ACQ (%)	Valor p*
Estudios de Fase III de 24 semanas de duración, análisis combinado	Placebo, tratamiento complementario a ICS (N = 518)	57,7	
	SPIRIVA® RESPIMAT®, tratamiento complementario de un ICS (N = 513)	64,3	0,0348
	Salmeterol, tratamiento complementario de un ICS (N = 535)	66,5	0,0039

* Calculado como 2*valor p unilateral en la dirección correspondiente a la comprobación de la hipótesis nula

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

M.S.A.T. FOLIO 623 MESA DE ENTRADAS

En el estudio en asma de 12 semanas de duración (GraziaTinA) realizado en pacientes que presentaban sintomatología estando bajo tratamiento de mantenimiento con ICS en dosis bajas, SPIRIVA® RESPIMAT® evidenció mejorías significativas en la función pulmonar respecto del placebo cuando se usó como terapia complementaria del tratamiento de base. A las 12 semanas, los valores medios de la mejoría en los valores pico y valle de VEF_1 fueron 0,128 litros (IC del 95 %: 0,057 a 0,199 litros, $p < 0,0005$) y 0,122 litros (IC del 95 %: 0,049 a 0,194 litros, $p < 0,0010$), respectivamente.

FARMACOCINÉTICA

El bromuro de tiotropio es un compuesto de amonio cuaternario no quiral y es escasamente soluble en agua. El bromuro de tiotropio se provee como solución inhalable administrada mediante el inhalador Respimat. Aproximadamente un 40 % de la dosis inhalada se deposita en los pulmones, el órgano blanco, en tanto que la cantidad restante se deposita en el aparato gastrointestinal . Algunos de los datos farmacocinéticos que se citan a continuación se obtuvieron con dosis más altas que las recomendadas para el tratamiento.

Absorción:

Después de la inhalación por voluntarios jóvenes sanos, los datos de excreción urinaria sugieren que aproximadamente el 33 % de la dosis inhalada alcanza la circulación sistémica. Las soluciones orales de tiotropio tienen una biodisponibilidad absoluta del 2-3 %. Es por esa misma razón que no es dable esperar que los alimentos incidan sobre la absorción del tiotropio. Las concentraciones plasmáticas máximas del bromuro de tiotropio se observaron 5 a 7 minutos después de la inhalación. En estado de equilibrio dinámico, se alcanzaron concentraciones plasmáticas pico de tiotropio de 10,5 pg/ml en los pacientes con EPOC, las cuales se redujeron rápidamente con una cinética multicompartimental. Las concentraciones plasmáticas valle en el estado de equilibrio dinámico fueron 1,60 pg/ml.

Se logró una concentración plasmática pico en estado de equilibrio dinámico de tiotropio de 5,15 pg/ml 5 minutos después de la administración de la misma dosis a pacientes con asma.

Distribución:

El fármaco presenta un grado de unión a las proteínas plasmáticas del 72 % y presenta un volumen de distribución de 32 L/kg.

Las concentraciones locales en el pulmón se desconocen, pero el modo de administración sugiere concentraciones sustancialmente más elevadas en dicho órgano. Los estudios en ratas demostraron que el tiotropio no penetra la barrera hematoencefálica en un grado relevante.

Biotransformación:

El grado de biotransformación es reducido. Esto se evidencia en una excreción urinaria del 74 % de principio activo inalterado tras la administración de una dosis intravenosa a voluntarios jóvenes sanos. El bromuro de tiotropio, un éster, se escisiona por vía no enzimática y forma el compuesto alcohol N-metilescopina y el ácido ditienilglicólico, los cuales no se unen a los receptores muscarínicos.
Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que otra fracción del fármaco (< 20 % de la dosis tras la administración intravenosa) se metaboliza

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 624 MESA DE ENTRADAS

por oxidación dependiente de la vía del citocromo P450 y posterior conjugación con glutationa con la consecuente formación de diversos metabolitos de fase II. Esta vía enzimática puede ser inhibida por los inhibidores del CYP450 2D6 (y 3A4), como son la quinidina, el ketoconazol y el gestodeno. Por lo tanto, el CYP450 2D6 y el CYP450 3A4 están implicados en la vía metabólica que es responsable de la eliminación de una fracción menor de la dosis. Incluso en concentraciones supraterapéuticas, el bromuro de tiotropio no inhibe el citocromo 450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A en microsomas hepáticos humanos.

Eliminación:

La semivida efectiva del tiotropio se ubica en el rango de 27 a 45 horas tras la inhalación er pacientes con EPOC .

La semivida efectiva fue 34 horas en los pacientes con asma.

La depuración total fue de 880 ml/min luego de la administración de una dosis intravenosa er voluntarios jóvenes sanos. Cuando se administra por vía intravenosa, el bromuro de tiotropio se excreta mayormente inalterado en la orina (74%). Tras la inhalación de la solución en pacientes con EPOC, la excreción urinaria es del 18,6 % (0,93 µg) de la dosis; el resto corresponde básicamente a fármacc inalterado no absorbido en los intestinos que se elimina a través de las heces.

En los pacientes con asma, el 11,9 % (0,595 µg) de la dosis se excreta inalterado en la orina a lo largo de las 24 horas posteriores a la dosis en estado de equilibrio dinámico.

La depuración renal del tiotropio es superior a la depuración de creatinina, lo cual indica que este fármaco se excreta en la orina. Luego de la inhalación crónica una vez por día, el estado de equilibrio dinámico farmacocinético se alcanzó para el séptimo día, sin acumulación posterior 5].

Linealidad/no linealidad: El tiotropio presenta una farmacocinética lineal dentro del rango de dosis terapéutico, independientemente de la formulación

Pacientes de edad avanzada:

Tal como es dable esperar con todos los fármacos que se excretan predominantemente por vía renal, el incremento de la edad se asoció con una disminución de la depuración renal del tiotropio de 347 ml/min en los pacientes con EPOC de menos de 65 años de edad a 275 ml/min en los pacientes con EPOC de 65 años de edad o más. Esto no se tradujo en un consecuente incremento en los valores de $AUC_{0\text{-}6,ss}$ ni de $C_{max,ss}$.

Se determinó que la exposición al tiotropio no varía en función de la edad en los pacientes con asma.

Pacientes con insuficiencia renal:

Tras la administración de tiotropio en un régimen de una dosis diaria mediante inhalación hasta alcanzar el estado de equilibrio dinámico en pacientes con EPOC, en presencia de un deterioro leve de la función renal (CL_{CR} 50-80 ml/min) se observaron valores ligeramente más altos de $AUC_{0\text{-}6,ss}$ (entre 1,8 % y 30 % más altos) y valores de $C_{max,ss}$ similares en comparación con los pacientes con función renal normal (Cl_{cr} > 80 ml/min). En los pacientes con EPOC con insuficiencia renal moderada a severa (CL_{CR} < 50 ml/min), la administración intravenosa de bromuro de tiotropio condujo a la duplicación de la exposición total (valores de $AUC_{0\text{-}4h}$ 82 % más altos) y valores de C_{max} un 52 %

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

M.S.A.T. FOLIO 625 MESA DE ENTRADAS

más altos en comparación con los pacientes con EPOC con función renal normal, lo cual fue confirmado por las concentraciones plasmáticas observadas tras de la inhalación del polvo seco.

En los pacientes con asma con insuficiencia renal leve (CL_{CR} 50-80 ml/min), el tiotropio inhalado no provocó incrementos relevantes en la exposición en comparación con los pacientes con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se prevé que la insuficiencia hepática tenga ninguna incidencia importante sobre la farmacocinética del tiotropio. El tiotropio se depura predominantemente por eliminación renal (un 74 % en los voluntarios jóvenes sanos) y por una escisión simple no enzimática del éster con consiguiente formación de productos farmacológicamente inactivos.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El producto medicinal está diseñado para inhalación oral únicamente.

El cartucho solamente puede ser insertado y utilizado en el inhalador RESPIMAT®.

La posología recomendada de SPIRIVA® RESPIMAT® es la inhalación de la solución pulverizada que se obtiene a partir de dos aplicaciones (*puffs*) una vez al día mediante el inhalador RESPIMAT® a la misma hora todos los días (ver "Instrucciones de uso").

En el tratamiento del asma, los beneficios completos se observan luego de varias dosis de SPIRIVA® RESPIMAT®.

Poblaciones especiales:

Los pacientes de edad avanzada pueden usar SPIRIVA® RESPIMAT® en la dosis recomendada .
Los pacientes con insuficiencia renal pueden usar SPIRIVA® RESPIMAT® en la dosis recomendada. No obstante, como sucede con todos los fármacos cuya excreción es predominantemente renal, se deberá efectuar un estrecho control del uso de SPIRIVA® RESPIMAT® en los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.
Los pacientes con insuficiencia hepática pueden usar SPIRIVA® RESPIMAT® en la dosis recomendada .

Población pediátrica:

La EPOC normalmente no se produce en los niños. La seguridad y eficacia de SPIRIVA® RESPIMAT® en pacientes pediátricos no ha sido determinada.

La eficacia y la seguridad de SPIRIVA® RESPIMAT® en pacientes pediátricos con asma aún no ha sido determinada.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

P.N.M.A.T. FOLIO 626 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

SPIRIVA® RESPIMAT® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de tiotropio, atropina o sus derivados, por ej, ipratropio u oxitropio o a cualquiera de los excipientes de este producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

SPIRIVA® RESPIMAT®, por ser un broncodilatador de mantenimiento de una toma diaria, no debe ser usado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo ni para el alivio de los síntomas agudos. En el caso de un ataque agudo, debe usarse un agonista-beta-2 de acción rápida.

SPIRIVA® RESPIMAT® no debe usarse como tratamiento de primera elección para el asma. Debe indicarse a los pacientes asmáticos que deben continuar tomando su tratamiento antiinflamatorio, es decir, corticoesteroides inhalados y beta dos adrenérgicos de acción prolongada, sin ningún cambio en la dosis luego de la introducción de SPIRIVA® RESPIMAT®, incluso aunque sus síntomas mejoren.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata luego de la administración de SPIRIVA® RESPIMAT®, solución inhalable.
Al igual que otros fármacos anticolinérgicos, SPIRIVA® RESPIMAT® se debe usar con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.
Los medicamentos inhalables pueden causar broncoespasmo inducido por la inhalación.
Como sucede con todos los fármacos cuya vía de excreción es predominantemente renal, se deberá efectuar un estrecho control del uso de SPIRIVA® en los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina ≤ 50 ml/min).
Se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar SPIRIVA® RESPIMAT®. Debe tenerse la precaución de evitar que la solución o la vaporización entre en contacto con los ojos. La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se produjera alguna combinación de estos síntomas, se deberá consultar de inmediato a un especialista.
Los colirios mióticos no son considerados un tratamiento efectivo.
SPIRIVA® RESPIMAT® no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día.
Los cartuchos de SPIRIVA® se deben usar únicamente con el inhalador RESPIMAT®.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Si bien no se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas, el bromuro de tiotropio se ha usado en forma concomitante con otros medicamentos que se prescriben comúnmente para el tratamiento de la EPOC y el asma, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides orales e inhalables, antihistamínicos, mucolíticos, modificadores del leucotrieno, cromonas y tratamiento anti-IgE, sin que se observara evidencia clínica de interacciones medicamentosas.

Se comprobó que los medicamentos que son comúnmente administrados en forma concomitante en los pacientes con EPOC (agonistas beta de acción prolongada, corticoesteroides inhalables y sus combinaciones) no alteran la exposición al tiotropio.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 672 MESA DE ENTRADAS

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso del tiotropio en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción en las dosis clínicamente relevantes.
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de SPIRIVA® RESPIMAT® durante el embarazo.

Lactancia

No hay disponibles datos clínicos sobre mujeres que hayan sido expuestas a tiotropio durante el período de lactancia. Los estudios en roedores en período de lactancia han indicado que una pequeña cantidad de tiotropio se excreta en la leche materna.
Por lo tanto, SPIRIVA® RESPIMAT® no debe ser usado en mujeres embarazadas o en período de lactancia, a menos que el beneficio previsto supere todo posible riesgo para el bebé en gestación o el lactante.

Fertilidad

No existen datos clínicos en relación con el efecto del tiotropio sobre la fertilidad. Un estudio no clínico realizado con tiotropio no reveló indicio alguno de efectos adversos sobre la fertilidad.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareos o visión borrosa puede afectar la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Muchos de los efectos indeseados listados pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Tabla de reacciones adversas
SPIRIVA® RESPIMAT® de 7 estudios clínicos comparativos con placebo con períodos de tratamiento de entre cuatro semanas y un año, lo que representa 2.440 años-persona de exposición.

La base de datos de estudios clínicos para asma incluye 1.256 pacientes tratados con tiotropio de 6 estudios comparativos con placebo con períodos de tratamiento de entre doce semanas y un año, lo que representa 705 años-persona de exposición al tiotropio.

La frecuencia de las reacciones adversas se definió con la siguiente convención:
Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raros (≥1/10000 a <1/1000); muy raros (<1/10000), frecuencia desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 678 MESA DE ENTRADAS

Clasificación por sistema y órgano / Término Preferente del MedDRA	Frecuencia EPOC	Frecuencia Asma
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Deshidratación	Desconocida	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	Poco frecuente	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente	Poco frecuente
Insomnio	Desconocida	Poco frecuente
Trastornos oculares		
Glaucoma	Raro	Desconocida
Presión intraocular aumentada	Raro	Desconocida
Visión borrosa	Raro	Desconocida
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular	Poco frecuente	Desconocida
Palpitaciones	Poco frecuente	Poco frecuente
Taquicardia supraventricular	Poco frecuente	Desconocida
Taquicardia	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Poco frecuente	Poco frecuente
Epistaxis	Poco frecuente	Desconocida
Faringitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfonía	Poco frecuente	Poco frecuente
Broncoespasmo	Raro	Poco frecuente
Laringitis	Raro	Desconocida
Sinusitis	Desconocida	Desconocida
Trastornos gastrointestinales		
Sequedad de boca	Frecuente	Frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente	Raro
Candidiasis orofaríngea	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfagia	Poco frecuente	Desconocida
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Raro	Desconocida
Caries dental	Raro	Desconocida
Gingivitis	Raro	Raro
Glositis	Raro	Desconocida
Estomatitis	Raro	Raro
Obstrucción intestinal, incl. íleo paralítico	Desconocida	Desconocida
Náuseas	Desconocida	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico		
Erupción	Poco frecuente	Raro
Prurito	Poco frecuente	Raro
Edema angioneurótico	Raro	Raro
Urticaria	Raro	Raro
Infección cutánea/úlcera de la piel	Raro	Desconocida
Piel seca	Raro	Desconocida

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

FOLIO 629 MESA DE ENTRADAS

Clasificación por sistema y órgano / Término Preferente del MedDRA	Frecuencia EPOC	Frecuencia Asma
Hipersensibilidad (incl. reacciones inmediatas)	Desconocida	Raro
Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Hinchazón articular	Desconocida	Desconocida
Trastornos renales y urinarios		
Retención urinaria	Poco frecuente	Desconocida
Disuria	Poco frecuente	Desconocida
Infección del tracto urinario	Raro	Desconocida

SOBREDOSIFICACION

Las dosis altas de SPIRIVA® RESPIMAT® pueden provocar signos y síntomas anticolinérgicos.
No se observaron efectos adversos relevantes, excepto sequedad de la boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, cuya incidencia fue dependiente de la dosis [10-40 µg diarios], luego de la administración durante 14 días de dosis de hasta 40 µg de solución inhalable de tiotropio en voluntarios sanos, a excepción de una notable reducción de la salivación del día 7 en adelante. No se ha observado ningún efecto indeseado significativo en seis estudios a largo plazo en pacientes con EPOC tratados con una dosis diaria de 10 µg de solución inhalable de tiotropio durante 4 a 48 semanas.

Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
El producto no debe congelarse para evitar que se dañe el cartucho.

El inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® debe descartarse como máximo 3 meses luego de ser usado por primera vez.
Consérvese a una temperatura no superior a 30°C

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACION:
Envase con un cartucho con 4,0 ml de solución para inhalar + dispositivo RESPIMAT®.

Fabricado por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Bingerstrasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Industria Alemana

Bajo licencia de:
Boehringer Ingelheim International GmbH,
Ingelheim am Rhein, Alemania.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 630 MESA DE ENTRADAS

Argentina:
Importado por Boehringer Ingelheim S.A.
Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.
Tel.: (011) 4704-8333
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.587
Dir. Téc.: Valeria Mauro, farmacéutica.

Fecha de última revisión

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 631 MESA DE ENTRADAS

INFORMACION AL PACIENTE

Spiriva Respimat 2,5 microgramos, solución para inhalación
Tiotropio
2,5 mcg/ puff o pulsación
Solución para inhalación

VENTA BAJO RECETA **INDUSTRIA ALEMANA**

COMPOSICIÓN
La dosis suministrada es 2,5 microgramos de tiotropio por puff o pulsación (dos puffs o pulsaciones por dosis medicinal), y es equivalente a 3,124 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato.

Excipientes: Cloruro de benzalconio anhidro 1.105 mcg, Edetato disódico 1.105 mcg, Agua purificada 11.05 mg, Ácido clorhídrico (para ajuste del pH 2.9 +/- 0.1) c.s.
Lea todo este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a usar este medicamento dado que contiene información importante para usted.

- Guarde este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si usted tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Composición de Spiriva Respimat
El principio activo es el tiotropio. La dosis suministrada es de 2,5 microgramos de tiotropio por pulsación / puff (2 pulsaciones / puff son una dosis medicinal) y equivale a 3,124 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato.

La dosis suministrada es la dosis disponible para el paciente después de pasar por la boquilla.
Los demás componentes son:
Cloruro de benzalconio, edetato disódico, agua purificada y ácido clorhídrico al 3,6 % para ajustar el pH.

1. Qué es Spiriva Respimat y para qué se utiliza

Spiriva Respimat ayuda a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma a respirar con mayor facilidad. La EPOC es una enfermedad pulmonar crónica que causa dificultad para respirar y tos. El término EPOC está asociado con bronquitis crónica y enfisema.

El asma es una enfermedad crónica caracterizada por la inflamación y el estrechamiento de las vías aéreas.

Dado que la EPOC y el asma son enfermedades a largo plazo usted debe usar Spiriva Respimat todos los días y no solo cuando tenga problemas para respirar u otros síntomas de la EPOC o asma. Cuando se lo usa para el tratamiento del asma, usted debe combinar el uso de Spiriva Respimat con un corticosteroide inhalado y un broncodilatador agonista ß2 de acción prolongada.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 032 MESA DE ENTRADAS

Spiriva Respimat es un broncodilatador de acción prolongada que ayuda a abrir las vías aéreas y permite tomar y expulsar aire de los pulmones más fácilmente. El uso periódico de Spiriva Respimat además puede ayudarlo cuando usted tiene falta de aire permanente relacionada con su enfermedad, y lo ayudará a minimizar los efectos de la enfermedad en su vida cotidiana. El uso diario de Spiriva Respimat además lo ayudará a prevenir cualquier empeoramiento repentino y agudo de los síntomas de la EPOC, los cuales pueden durar por varios días.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Spiriva Respimat

Por favor lea las siguientes preguntas cuidadosamente. Si contesta **"Sí"** a alguna de estas preguntas, por favor consulte a su médico **antes** de usar Spiriva Respimat:
- ¿es alérgico (hipersensible) al tiotropio, la atropina o a medicamentos similares tales como el ipratropio o el oxitropio?
- ¿está tomando otros medicamentos que contienen ipratropio u oxitropio?

- ¿está embarazada, cree que pudiera estarlo o se encuentra en período de lactancia?
- ¿sufre visión borrosa, dolor o enrojecimiento ocular, problemas de próstata o tiene dificultades para orinar?
- ¿tiene algún problema renal?

No use Spiriva Respimat
- si es alérgico (hipersensible) al tiotropio, su principio activo, o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si es alérgico (hipersensible) a la atropina o sustancias relacionadas, por ejemplo el ipratropio o el oxitropio.

Advertencias y precauciones
Cuando use Spiriva Respimat tenga cuidado de no permitir que el medicamento entre en sus ojos. Esto puede provocar dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas junto con enrojecimiento de los ojos (es decir, glaucoma de ángulo estrecho). Los síntomas oculares pueden acompañarse de cefalea, náuseas o vómitos. Lave los ojos con agua tibia, deje de usar el bromuro de tiotropio y consulte inmediatamente a su médico para que le aconseje qué medida adoptar.

Si su respiración ha empeorado o si usted presenta erupción, hinchazón o picazón directamente después de usar el inhalador, deje de usarlo y póngase en contacto con su médico inmediatamente.

La sequedad de boca que se ha observado con el tratamiento anticolinérgico puede asociarse a largo plazo con caries dentales. Por lo tanto, recuerde prestar atención a su higiene oral.

Spiriva Respimat está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma. No use este medicamento No debe usarse para tratar un ataque repentino de falta de aire o sibilancia. El médico debe haberle recetado otro inhalador ("medicación de rescate") para tratar estos episodios. Por favor, siga las instrucciones de su médico.

Si se le ha recetado Spiriva Respimat para el asma, debe combinarse con un corticosteroide inhalado y un broncodilatador beta dos agonista de acción prolongada. Continúe usando el corticosteroide inhalado y un broncodilatador beta dos agonista de acción prolongada. según lo indicado por el médico, incluso si se siente mejor.

Asegúrese de que su médico sabe si usted padece enfermedades del corazón, particularmente aquellas que afecten los latidos (trastornos del ritmo cardíaco). Los trastornos del ritmo cardíaco

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 033 MESA DE ENTRADAS

pueden incluir latido irregular, latido del corazón demasiado lento (bradicardia) o latido demasiado rápido (taquicardia). Esta información es importante para decidir si Spiriva Respimat es el medicamento adecuado para usted.
No utilice Spiriva Respimat más de una vez al día. }

Contáctese con su médico si siente que su respiración está empeorando.
Si tiene fibrosis quística, informe a su médico, ya que, Spiriva Respimat puede hacer que sus síntomas de fibrosis quística empeoren.

Niños y adolescentes
Spiriva Respimat no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Spiriva Respimat con otros medicamentos
Comuníquele a su médico o farmacéutico si usted está tomando, o ha tomado recientemente, otros medicamentos, incluidos medicamentos sin receta médica.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

M.S.A.L.A.T. FOLIO 634 MESA DE ENTRADAS

Especialmente, comuníquele a su médico o farmacéutico si usted está utilizando o ha utilizado medicamentos anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio u oxitropio.

No se han informado efectos secundarios por interacción con el uso de Spiriva Respimat junto con otros productos utilizados para tratar la EPOC, tales como inhaladores de alivio, (p. ej., salbutamol), metilxantinas (p. ej., teofilina), mucolíticos (p. ej., ambroxol), cromones, tratamiento anti-IgE (p. ej., omalizumab) o corticosteroides inhalados u orales, (por ej., prednisolona, budenosida).

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o dando de mamar, cree estar embarazada o planea quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si usted está embarazada o cree estar embarazada, o si usted está dando de mamar.

Usted no debe usar este medicamento a menos que haya sido específicamente recomendado por su médico.

Conducción y uso de maquinarias
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareos o visión borrosa puede afectar la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

3. Cómo usar Spiriva Respimat
Siga exactamente las instrucciones de su médico para tomar el medicamento. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico o farmacéutico.

Spiriva Respimat es solo para uso inhalatorio.

La dosis habitual es:
Spiriva Respimat es eficaz durante 24 horas con lo que necesitará usar Spiriva Respimat solo **UNA VEZ AL DÍA**, si es posible a la misma hora del día. Cada vez que lo use, realice DOS PULSACIONES / PUFF.
Dado que la EPOC y el asma son enfermedades crónicas, use Spiriva Respimat todos los días, y no solo cuando presente problemas respiratorios. No use una dosis mayor a la recomendada.

Spiriva Respimat no está recomendado para niños ni adolescentes menores de 18 años dada la falta de datos de seguridad y eficacia.

Asegúrese de que sabe cómo utilizar correctamente su inhalador Spiriva Respimat. Las instrucciones de uso del inhalador Spiriva Respimat están incluidas en el dorso de este prospecto.

Si usa más Spiriva Respimat de lo que debería
Si usa más de dos pulsaciones de Spiriva Respimat en un día consulte a su médico inmediatamente. Puede tener mayor riesgo de sufrir un efecto adverso como sequedad de boca, estreñimiento, dificultad para orinar, aumento del ritmo cardíaco o visión borrosa.

Si olvidó usar Spiriva Respimat
Si olvidó usar su dosis diaria (DOS PULSACIONES AL DIA), no se preocupe. Úsela tan pronto como se acuerde pero no use dos dosis a la vez o en el mismo día. Luego use su próxima dosis de la manera habitual.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

M.S.A.S. FOLIO 635 MESA DE ENTRADAS

Si interrumpe el tratamiento con Spiriva Respimat
Antes de interrumpir el tratamiento con Spiriva Respimat debe hablar con su médico o farmacéutico. Si interrumpe el tratamiento con Spiriva Respimat los signos y síntomas de la EPOC pueden empeorar.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La evaluación de los efectos adversos está basada en las siguientes frecuencias:
Frecuentes: afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 100
Poco frecuentes: afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 1000
Raros: afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 10000
Frecuencia desconocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Los efectos adversos listados a continuación están basados en la experiencia de personas que han tomado este medicamento y están listados de acuerdo con su frecuencia como frecuentes, poco frecuentes, raros o frecuencia desconocida.

EPOC
Frecuentes:
- Sequedad de boca: normalmente es leve

Poco frecuentes:
- mareos
- dolor de cabeza (cefalea)
- latidos cardíacos irregulares (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular)
- sentir los latidos del corazón (palpitaciones)
- latidos cardíacos más rápidos (taquicardia)
- tos
- sangrado de la nariz (epistaxis)
- inflamación de la garganta (faringitis)
- ronquera (disfonía)
- estreñimiento
- micosis en la boca y en la garganta (candidiasis orofaríngea)
- dificultad para tragar (disfagia)
- erupción
- picazón (prurito)
- dificultad para orinar (retención urinaria)
- dolor al orinar (disuria)

Raros:
- halos visuales o imágenes coloreadas junto con enrojecimiento de los ojos (glaucoma)
- aumento de la presión ocular
- visión borrosa
- opresión en el pecho, junto con tos, sibilancia o dificultad para respirar

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

inmediatamente después de la inhalación (broncoespasmo)
- inflamación de la laringe (laringitis)
- ardor de estómago (reflujo gastroesofágico)
- caries dental
- inflamación de las encías (gingivitis)
- inflamación de la lengua (glositis)
- inflamación de la boca (estomatitis)
- reacción alérgica seria que provoca inflamación de la boca y cara o garganta (edema angioneurótico)
- urticaria
- infección o ulceración de la piel
- piel seca
- infección del tracto urinario

Frecuencia desconocida:
- deshidratación
- dificultad para dormir (insomnio)
- sinusitis
- obstrucción intestinal o ausencia de movimiento intestinal (obstrucción intestinal, incluido íleo paralítico)
- náuseas
- hipersensibilidad, incluidas las reacciones inmediatas
- inflamación de las articulaciones

Asma
Frecuentes:
- Sequedad de boca: normalmente es leve

Poco frecuentes:
- mareos
- dificultad para dormir (insomnio)
- dolor de cabeza (cefalea)
- sentir los latidos del corazón (palpitaciones)
- tos
- inflamación de la garganta (faringitis)
- ronquera (disfonía)
- opresión en el pecho, junto con tos, sibilancia o dificultad para respirar inmediatamente después de la inhalación (broncoespasmo)
- micosis en la boca y en la garganta (candidiasis orofaríngea)

Raros:
- estreñimiento
- inflamación de la boca (estomatitis)
- erupción
- picazón (prurito)
- reacción alérgica seria que provoca inflamación de la boca y cara o garganta (edema angioneurótico)
- inflamación de las encías (gingivitis)
- urticaria
- hipersensibilidad, incluidas las reacciones inmediatas

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

F.R.M.A.T. FOLIO 632 MESA DE ENTRADAS

Frecuencia desconocida:
- deshidratación
- halos visuales o imágenes coloreadas junto con enrojecimiento de los ojos (glaucoma)
- aumento de la presión ocular
- visión borrosa
- latidos cardíacos irregulares (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular)
- latidos cardíacos más rápidos (taquicardia)
- sangrado de la nariz (epistaxis)
- inflamación de la laringe (laringitis)
- sinusitis
- dificultad para tragar (disfagia)
- ardor de estómago (reflujo gastroesofágico)
- caries dental
- inflamación de las encías (gingivitis)
- inflamación de la lengua (glositis)
- obstrucción intestinal o ausencia de movimiento intestinal (obstrucción intestinal, incluido íleo paralítico)
- náuseas
- infección o ulceración de la piel
- piel seca
- inflamación de las articulaciones
- dificultad para orinar (retención urinaria)
- dolor al orinar (disuria)
- infección del tracto urinario

Tras la administración de Spiriva Respimat pueden producirse reacciones alérgicas inmediatas tales como erupción, urticaria, inflamación de la boca y la cara o dificultad repentina para respirar (edema angioneurótico) u otras reacciones de hipersensibilidad. Si esto ocurre, por favor consulte inmediatamente a su médico.

Además, como con todos los medicamentos inhalados, algunos pacientes pueden experimentar opresión en el pecho, tos, sibilancia o dificultad para respirar inmediatamente después de la inhalación (broncoespasmo).

Notificación de eventos adversos
Si experimenta eventos adversos, contáctese con su médico o farmacéutico. Estos eventos pueden incuir posibles efectos secundarios no incluidos en este prospecto.

Conservación de Spiriva Respimat
Conservar fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en la etiqueta del inhalador. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica. El inhalador Spiriva Respimat debe desecharse como máximo 3 meses después de la primera utilización (véanse las Instrucciones de Uso).
No congelar.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

M.S.A.L. FOLIO 638 MESA DE ENTRADAS

Instrucciones para el uso y manejo para el paciente
Inhalador Spiriva Respimat

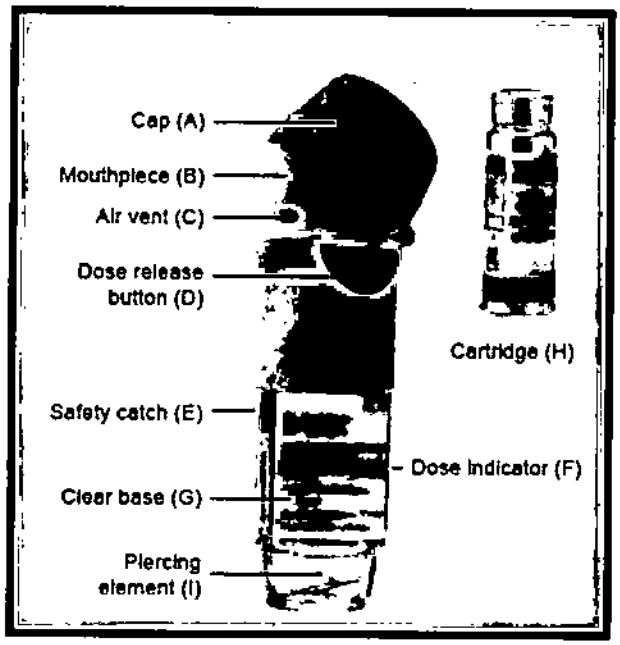
Cómo usar el Inhalador Spiriva Respimat
Este prospecto le explica cómo utilizar y conservar el inhalador Spiriva Respimat. **Por favor, lea y siga cuidadosamente estas instrucciones**. El médico deberá guiar al paciente en el correcto uso del dispositivo.

El inhalador Spiriva Respimat libera la medicación de manera lenta y suave, facilitando la inhalación a sus pulmones.

El inhalador Spiriva Respimat le permite inhalar el medicamento contenido en el cartucho. El cartucho completo proporciona 60 pulsaciones / puff (30 dosis). **Necesitará usar este inhalador SOLO UNA VEZ AL DÍA**, si es posible a la misma hora del día. **Cada vez que lo use, realice DOS PULSACIONES / PUFF.**

Cuando se utiliza siguiendo estas instrucciones hay suficiente medicamento para 30 días. En la caja usted encontrará el inhalador Spiriva Respimat y el cartucho Spiriva Respimat. Introducir el cartucho en el inhalador antes de utilizarlo por primera vez.

Inhalador Spiriva Respimat y cartucho Spiriva Respimat



Referencias de la imagen:
Cap (A) = Tapa (A); *Mouthpiece (B)* = Boquilla (B); *Air vent (C)* = Orificio de ventilación (C); *Dose release button (D)* = Botón liberador de dosis (D); *Safety catch (E)* = Cierre de seguridad (E); *Dose indicator (F)* = Indicador de dosis (F); *Clear base (G)* = Base transparente (G); *Cartridge (H)*: Cartucho (H); *Piercing element (I)* = Elemento perforante (I)

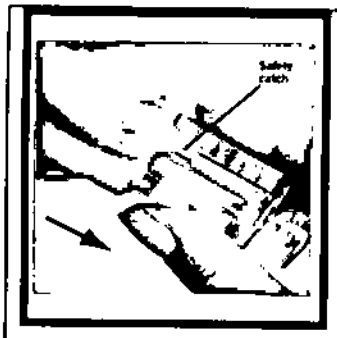
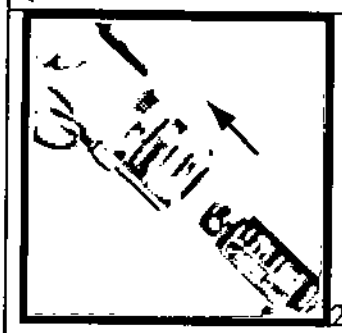
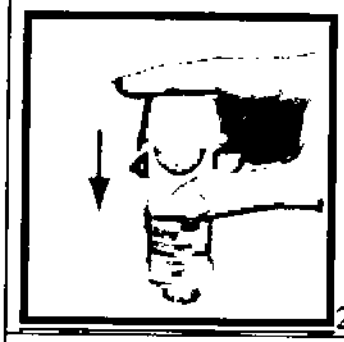
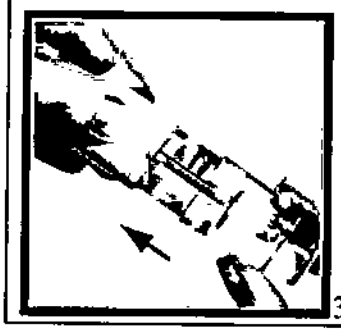
2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 639 MESA DE ENTRADAS

1) Inserción del cartucho

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

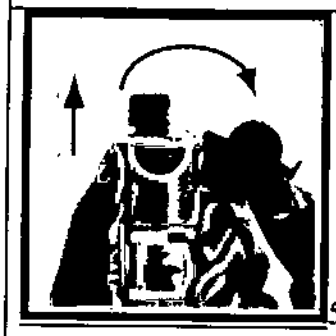
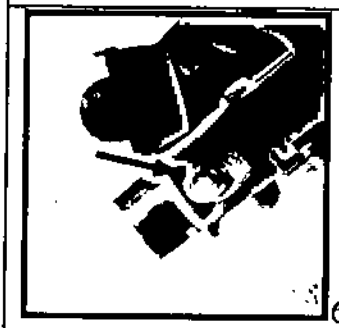
 1	**1.** Con la tapa verde (A) cerrada, mantenga presionado el cierre de seguridad (E) mientras retirae la base transparente (G).
 2a  2b	**2.** Retire el cartucho (H) de la caja. Introduzca en el inhalador el extremo del cartucho de **menor** diámetro y empuje hasta que haga **click**; ello indica que el cartucho se encuentra correctamente ubicado. Luego, presione **con firmeza** el cartucho contra una superficie dura para asegurar que haya entrado por completo (2b). **El cartucho no quedará oculto por el inhalador; quedará visible el anillo plateado del extremo inferior del cartucho.** Una vez que haya introducido el cartucho en el inhalador, no lo retire.
 3	**3.** Coloque nuevamente la base transparente (G). Una vez que haya colocado la base transparente, no la retire.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

M.S.A.L. FOLIO 640 MESA DE ENTRADAS

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

4	4. Sostenga el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® en posición vertical con la parte superior hacia arriba y con la tapa verde (A) cerrada. Gire la base transparente (G) en el sentido de las flechas negras de la etiqueta hasta que haga **click** (media vuelta).
 5	5. Abra la tapa verde (A) por completo.
 6	6. Apunte el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® hacia el suelo. Presione el botón de liberación de dosis (D). Cierre la tapa verde (A **Repita los pasos 4, 5 y 6 hasta que se forme una nube visible al accionar el inhalador.** **Luego, repita los pasos 4, 5 y 6 tres veces más para asegurarse de que el inhalador esté listo para ~~usar~~ ser utilizado.** **<u>Su inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® ahora está listo para su uso.</u>**

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

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

7 45

FOLIO 641 MESA DE ENTRADAS

Uso diario de su inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®
Debe usar este inhalador SÓLO UNA VEZ AL DÍA.
Cada vez que lo use, inhale DOS PULSACIONES.

I	I. Sostenga el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® en posición vertical con la parte superior hacia arriba y con la tapa verde (A) cerrada, para evitar la liberación accidental de la dosis. Gire la base transparente (G) en el sentido de las flechas negras de la etiqueta hasta que haga click (media vuelta).
II	II. Abra la tapa verde (A) por completo. Exhale en forma lenta todo el aire de los pulmones, y luego coloque sus labios alrededor del extremo de la boquilla sin cubrir los orificios de ventilación (C). Apunte su inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® hacia la parte posterior de la garganta. Mientras inhala lenta y profundamente por la boca, presione el botón de liberación de dosis (D) y continúe inhalando lentamente durante todo el tiempo que pueda. Contenga la respiración durante 10 segundos o durante todo el tiempo que pueda sin que llegue a resultarle incómodo. **III. Repita los pasos I y II para recibir la dosis completa. Deberá usar este inhalador SÓLO UNA VEZ AL DÍA.** **Cierre y mantenga cerrada la tapa verde hasta que vuelva a usar su inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®.**

Si transcurrieron más de 7 días desde la última vez que usó su inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®, libere una pulsación con el inhalador apuntando hacia el suelo. Si ~~no~~ transcurrieron más de 21 días desde la última vez que usó su inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®, repita los pasos 4 a 6 hasta ~~ver~~ que se forme una nube visible. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.

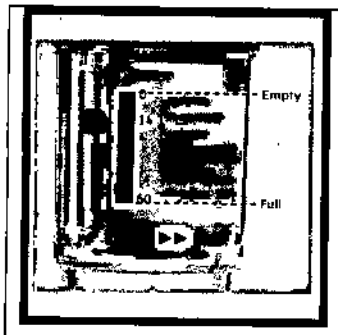
2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

7459

M.S.A.T. FOLIO 642 MESA DE ENTRADAS

Cuándo adquirir un nuevo inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®

	El inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® contiene 60 pulsaciones (30 dosis medicinales). El indicador de dosis muestra de manera aproximada cuánta medicación queda disponible. Cuando el indicador ingrese en la zona roja de la escala, quedará medicación para aproximadamente 7 días más (14 pulsaciones). En ese momento usted deberá conseguir una nueva receta para un inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®. Una vez que el indicador de dosis llegue al final de la escala roja (es decir, una vez que se hayan usado las 30 dosis), el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® estará vacío y se ~~cierra~~ trabará automáticamente. A partir de ese momento, ya no se podrá girar más la base. Una vez cumplidos tres meses desde el primer uso del inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®, el inhalador deberá ser desechado aunque todavía quede medicación.

Qué sucede si...

Qué sucede si...	**Motivo**	**Qué hacer**
No puedo girar la base fácilmente.	a) El inhalador Spiriva Respimat ya está preparado y listo para usar. b) El inhalador SPIRIVA RESPIMAT se bloquea después de 60 pulsaciones (30 dosis).	a) El inhalador Spiriva Respimat puede usarse tal como está. **b)** Prepare y use su nuevo inhalador Spiriva Respimat.
La tapa está completamente abierta y separada del inhalador.	Se abrió la tapa con demasiada fuerza.	La tapa se puede colocar nuevamente con facilidad.
No puedo presionar el botón de liberación de la dosis.	No se ha girado la base transparente.	Gire la base transparente hasta que haga **clic** (media vuelta).

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 643 MESA DE ENTRADAS

Qué sucede si...	**Motivo**	**Qué hacer**
La base transparente vuelve a girar luego de que yo la he girado.	No se giró suficientemente la base transparente.	Prepare el inhalador Spiriva Respimat para su uso girando la base transparente hasta que haga **clic** (media vuelta).
Puedo girar la base transparente más allá del punto en el cual hace clic.	Se ha presionado el botón liberador de la dosis, o se ha girado demasiado la base transparente.	Con la tapa verde **cerrada**, gire la base hasta que haga **clic** (media vuelta).

Cómo cuidar el inhalador
Limpie la boquilla, incluido su interior metálico, solo con un paño húmedo o un pañuelo de papel, al menos una vez por semana.
Cualquier decoloración leve de la boquilla no afecta el funcionamiento del inhalador Spiriva Respimat.
De ser necesario, limpie la parte exterior del inhalador Spiriva Respimat con un paño húmedo.

Información adicional
No se debe desarmar el inhalador Spiriva Respimat después de insertar el cartucho y colocar la base transparente nuevamente.
No toque el elemento de perforación dentro de la base.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648.

"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"

Para acceso a la información de prescripción médica completa ingresar a* www.anmat.gov.ar *"VADEMECUM FARMACOLOGICO" o bien contactar a Boehringer Ingelheim al teléfono (011)-4704-8333.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
El producto no debe congelarse para evitar que se dañe el cartucho.

El inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® debe descartarse como máximo 3 meses luego de ser usado por primera vez.
Consérvese a una temperatura no superior a 30°C

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 644 MESA DE ENTRADAS

PRESENTACION:
Envase con un cartucho con 4,0 ml de solución para inhalar + dispositivo RESPIMAT®.

Fabricado por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Bingerstrasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Industria Alemana

Bajo licencia de:
Boehringer Ingelheim International GmbH,Ingelheim am Rhein, Alemania.

Argentina:
Importado por Boehringer Ingelheim S.A.
Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.
.Tel.: (011) 4704-8333
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.587
Dir. Téc.: Valeria Mauro, farmacéutica.

Fecha de última revisión

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Farm. Valeria Mauro
Apoderada – Directora Técnica