

DISPOSICIÓN N° 13756



BUENOS AIRES, 20 DE DICIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000300-16-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 13756

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 13756

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ALVEUM y nombre/s genérico/s TIOTROPIO BROMURO , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado por IVAX ARGENTINA S.A. .

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 28/09/2016 15:52:08, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 28/09/2016 15:52:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 28/09/2016 15:52:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 28/09/2016 15:52:08 .

ARTICULO 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.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 13756

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000300-16-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



INFORMACION PARA PACIENTES

ALVEUM® TIOTROPIO 10 microgramos/dosis liberada Cápsula con polvo para inhalar

Venta bajo receta

Industria Española

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo
- Si 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 que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, **DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MÉDICO.**

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

- No debe utilizar el fármaco si es alérgico a alguno de sus componentes.
- No utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.
- Embarazo y lactancia: debido a que no existen estudios controlados, sólo debe administrarse en estas condiciones luego de evaluar la relación riesgo-beneficio.
- No debe utilizar este fármaco si sufre de alergia a alguno de sus componentes.
- Siempre debe consultar a su médico antes de recibirlo.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es y para qué se utiliza Alveum®?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Alveum®?
3. ¿Cómo debo tomar Alveum®?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación del medicamento
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es y para qué se utiliza Alveum®?

Alveum® contiene el principio activo tiotropio. Tiotropio ayuda a las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a respirar más fácilmente. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad progresiva que causa dificultad para respirar. La palabra "progresiva" indica que la enfermedad empeora con el tiempo. La EPOC puede causar tos con producción de grandes cantidades de mucosidad, silbidos o chillidos al respirar, falta de aliento, presión en el pecho y otros síntomas. El término EPOC está asociado con bronquitis crónica y enfisema. Dado que la EPOC es una enfermedad crónica usted debe usar este medicamento cada día y no sólo cuando tenga problemas respiratorios u otros síntomas de EPOC.



Group Member

Alveum® es un broncodilatador de acción prolongada que ayuda a abrir las vías respiratorias, facilitando la toma y expulsión de aire de los pulmones. El uso regular de este medicamento también puede ayudarle cuando tiene dificultad para respirar de forma continua debido a su enfermedad, y le ayudará a minimizar los efectos de la enfermedad en su vida diaria. También, le ayuda a estar activo más tiempo. El uso diario de este medicamento también previene los síntomas repentinos y a corto plazo de empeoramiento de su EPOC, que pueden durar varios días. El efecto de este medicamento dura 24 horas, por lo tanto sólo necesita tomarlo una vez al día.

Este medicamento no debe utilizarse como terapia de rescate para el tratamiento de la opresión en el pecho, tos, silbidos o falta de respiración repentina. Por favor, use un inhalador de acción rápida (rescate), como el salbutamol. Lleve consigo este inhalador de rescate en todo momento.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Alveum®?

No tome Alveum®:

- Si es alérgico al tiotropio o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si es alérgico a la atropina o medicamentos similares como ipratropio u oxitropio.
- Si es alérgico a la lactosa u otros azúcares

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Alveum®:

- Si está tomando otros medicamentos que contengan ipratropio u oxitropio.
- Si sufre de glaucoma de ángulo estrecho, problemas de próstata o tiene dificultades para orinar.
- Si tiene algún problema renal.
- Si ha sufrido un infarto de miocardio en los últimos 6 meses, latidos del corazón irregulares inestables o que hayan puesto en peligro su vida, o fallo cardíaco grave en el pasado año.

Alveum® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); no debe utilizarse para tratar un episodio repentino de falta de respiración o silbidos (sibilancias).

Tras la administración de Alveum® pueden aparecer reacciones alérgicas inmediatas tales como erupción, hinchazón, picazón, silbidos o falta de respiración. Si esto ocurre, por favor consulte a su médico **inmediatamente**.

Los medicamentos inhalados como Alveum® pueden provocar opresión en el pecho, tos, silbidos o falta de respiración inmediatamente después de la inhalación. Si esto ocurre, use inmediatamente un inhalador de acción rápida (rescate), como el salbutamol. Si estos síntomas aparecen, interrumpa el uso de Alveum® y consulte a su médico **inmediatamente**.

Tenga cuidado que el polvo para inhalación no entre en los ojos, ya que esto puede causar ojos llorosos, o podría provocar, o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho que es una enfermedad de los ojos. El dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o



Group Member

Imágenes coloreadas asociadas con enrojecimiento de los ojos pueden ser signos de un episodio agudo de glaucoma de ángulo estrecho. Los síntomas oculares pueden ir acompañados de dolor de cabeza, náuseas o vómitos. Debe interrumpir el uso de este medicamento y consultar inmediatamente a su médico, preferiblemente un oftalmólogo, cuando aparezcan los signos y síntomas de glaucoma de ángulo estrecho.

Los medicamentos inhalados pueden disminuir la secreción normal de saliva y producir sequedad de boca. Puede asociarse a largo plazo con caries dentales. Por lo tanto, acuérdesese de cuidar su higiene bucal, enjuague su boca y cepille sus dientes regularmente.

En caso de que haya sufrido un infarto de miocardio en los últimos 6 meses, latidos del corazón irregulares inestables o que hayan puesto en peligro su vida, o fallo cardíaco grave en el pasado año, informe a su médico. Esto es importante para decidir si Alveum® es el medicamento adecuado para usted.

No debe usar este medicamento más de una vez al día.

NIÑOS Y ADOLESCENTES:

Alveum® no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años.

USO DE TIOTROPIO CON OTROS MEDICAMENTOS:

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo cualquier otro inhalador y medicamentos adquiridos sin receta.

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado medicamentos similares para su enfermedad pulmonar, tales como ipratropio u oxitropio.

No se han informado reacciones adversas específicas cuando este medicamento fue combinado con otros medicamentos utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC, como los inhaladores de rescate, por ejemplo: salbutamol, metilxantinas, como la teofilina y/o esteroides orales e inhalados, como por ejemplo la prednisona.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No debe utilizar este medicamento a menos que específicamente se lo haya recomendado su médico.

CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS:

La aparición de mareos, visión borrosa o dolor de cabeza pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Alveum® contiene lactosa:

La lactosa es un tipo de azúcar encontrado en la leche de vaca. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de usar este medicamento. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Si se administra según la dosis recomendada, una cápsula una vez al día, cada dosis proporciona hasta 18 mg de lactosa monohidrato.



3. ¿Cómo debo tomar Alveum®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es la inhalación del contenido de **una cápsula una vez al día** con el inhalador. Una cápsula proporciona la dosis diaria necesaria de tiotropio (dosis liberada de 10 microgramos de tiotropio). No use más de la dosis recomendada.

Debe intentar usar la cápsula a la misma hora cada día. Esto es importante ya que este medicamento es eficaz durante 24 horas.

Las cápsulas son para inhalación exclusivamente y no para la ingesta oral. **No ingerir las cápsulas.**

El inhalador, en el que usted debe introducir la cápsula de Alveum®, perfora la cápsula y le permite aspirar el polvo. Las cápsulas sólo deben ser inhaladas utilizando el inhalador.

Asegúrese que sabe cómo usar el inhalador correctamente. **Ver las instrucciones de uso del inhalador al final de este prospecto.**

Si es necesario, puede limpiar la boquilla de su inhalador tras su uso con un pañuelo de papel seco.

Asegúrese de no soplar dentro del inhalador. Cuando use Alveum®, tenga cuidado y no deje que entre el polvo en sus ojos. Si le entrara polvo en los ojos podría provocarle visión borrosa, dolor y/o enrojecimiento ocular. Debe lavarse los ojos **inmediatamente** con agua templada. Consulte a su médico **inmediatamente** para más información.

Si nota que su respiración empeora, consulte a su médico tan pronto como sea posible.

USO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES:

Alveum® no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años.

Si toma más Alveum® del que debe

Si usted inhala más de 1 cápsula de Alveum® en un día, debe hablar con su médico **inmediatamente**. Puede tener mayor riesgo de sufrir una reacción adversa como sequedad de boca, estreñimiento, dificultad para orinar, aumento del ritmo cardíaco o visión borrosa.

Si olvidó tomar Alveum®

Si usted ha olvidado una dosis, adminístrese una dosis tan pronto como lo recuerde, pero **no dos dosis a la vez** o en el mismo día. Luego use su próxima dosis como siempre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Alveum®

Antes de interrumpir el tratamiento con Alveum® debe hablar con su médico. Si interrumpe el uso de este medicamento, los signos y síntomas de EPOC pueden empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos.



Group Member

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

Tras la administración de este medicamento pueden producirse de forma individual o como parte de una reacción alérgica grave (reacción anafiláctica) reacciones adversas graves que incluyen: reacciones alérgicas que causan tumefacción de la cara y la garganta (angioedema) u otras reacciones de hipersensibilidad (tales como disminución repentina de su presión arterial o mareo), o aumento de los silbidos (sibilancias) y falta de aire. Adicionalmente, como ocurre con todos los medicamentos inhalados, algunos pacientes pueden experimentar presión inesperada en el pecho, tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de la inhalación (broncoespasmo).

Si le ocurre cualquiera de estas reacciones consulte a su médico **inmediatamente**. No use Alveum® de nuevo hasta que vea a su médico o al menos hable con él. Si tiene sibilancias y falta de aliento use su inhalador de acción rápida (de rescate) inmediatamente.

Otros efectos adversos han sido experimentados por personas que han tomado este medicamento y se listan de acuerdo con su frecuencia:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Sequedad de boca: ésta es generalmente leve

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Mareos
- Dolor de cabeza
- Alteraciones del gusto
- Visión borrosa
- Ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular)
- Inflamación de la garganta (faringitis)
- Ronquera (disfonía)
- Tos
- Ardor en el esófago y estómago (reflujo gastroesofágico)
- Estreñimiento
- Infección fúngica en la cavidad oral o la garganta (candidiasis orofaríngea)
- Erupción
- Dificultad para orinar (retención urinaria)
- Dolor al orinar (disuria)

Raras: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Dificultad para dormir (insomnio)
- Halos visuales o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento de los ojos (glaucoma)
- Aumento de la presión ocular
- Ritmo cardíaco irregular (taquicardia supraventricular)
- Aumento del ritmo cardíaco (taquicardia)
- Palpitaciones
- Presión en el pecho, asociado con tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de la inhalación (broncoespasmo)
- Hemorragia nasal (epistaxis)
- Inflamación de la laringe (laringitis)
- Inflamación de los senos paranasales (sinusitis)



Group Member

- Bloqueo intestinal o ausencia de movimiento del intestino (obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico)
- Inflamación de las encías (gingivitis)
- Inflamación de la lengua (glositis)
- Dificultad al tragar (disfagia)
- Inflamación de la boca (estomatitis)
- Sensación de mareo (náuseas)
- Hipersensibilidad, incluyendo reacciones inmediatas
- Reacción alérgica grave que causa tumefacción de la cara y la garganta (angioedema)
- Urticaria
- Picor (prurito)
- Infección del tracto urinario

No conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Pérdida de agua corporal (deshidratación)
- Caries dental
- Infecciones o ulceraciones de la piel
- Sequedad de la piel
- Tumefacción de las articulaciones

COMUNICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tiotropio

- Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.
- **No refrigerar ni congelar.**
- Mantener el frasco perfectamente cerrado. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Utilice este medicamento durante los 30 días (frasco de 15 cápsulas) o 60 días (frasco de 30 cápsulas) tras la apertura del frasco.
- El inhalador sólo puede usarse con el frasco de cápsulas que se proporciona. No reutilice el inhalador para otro frasco de cápsulas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tiotropio 10 microgramos/dosis liberada polvo para inhalación:

- El principio activo es tiotropio. Cada cápsula contiene 13 microgramos de principio activo tiotropio (como bromuro de tiotropio). Durante la inhalación se liberan 10 microgramos de tiotropio por cada cápsula desde la boquilla del inhalador y son inhalados hasta los pulmones.



- o Los demás componentes son lactosa monohidrato (contenido de la cápsula) e hidromelosa (cubierta de la cápsula).

SOBREDOSIFICACION

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 Posadas: (011)4654-6648 /4 658-7777.

RECORDATORIO:

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende ni lo comparta a otras personas.**

PRESENTACION:

Alveum® está disponible en los siguientes envases:

Envases con 15 cápsulas con polvo para inhalar y un inhalador.

Envases con 30 cápsulas con polvo para inhalar y un inhalador.

"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"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas.

Elaborado en: Laboratorios Liconsa S.A. – Avda. Miralcampo, 7, Polo Industrial
Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara, España

Importado por: IVAX Argentina S.A.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

IVAX Argentina S.A.- Suipacha 1111 – Capital Federal

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

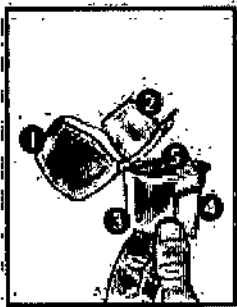


Instrucciones para el uso del inhalador

Para asegurar una correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otro profesional sanitario en cómo usar el inhalador.

El inhalador está especialmente diseñado para Alveum®. No debe utilizarlo para tomar ningún otro medicamento. Las cápsulas de Alveum® sólo pueden inhalarse utilizando el inhalador que viene dentro del envase.

El inhalador debe utilizarse con el frasco de cápsulas que se proporciona. No reutilice el inhalador para cualquier otro frasco de cápsulas. Deseche el dispositivo después de los 30 usos (15 usos si está utilizando la presentación de 15 cápsulas).



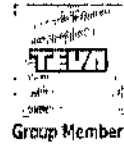
1. Capuchón protector
2. Boquilla
3. Base
4. Botón perforador
5. Cámara central

1. Tire de la tapa hacia arriba



2. Mantenga la base del inhalador firmemente. Después abrir la boquilla levantándola hacia arriba, en la dirección de la flecha.

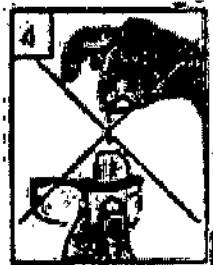




3. Extraer una cápsula de Alveum® del frasco (sólo inmediatamente antes de usar) y cierre el frasco perfectamente. Coloque una cápsula en el compartimento con forma de cápsula en la base del inhalador. No guarde la cápsula en el inhalador.



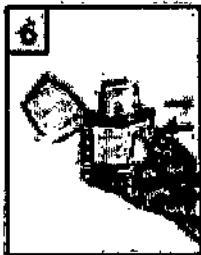
4. No coloque una cápsula directamente dentro de la boquilla.



5. Cerrar la boquilla firmemente hasta oír un clic, dejando abierto el capuchón protector.



6. Tomar el inhalador con la boquilla hacia arriba, presionar a fondo el botón perforador una sola vez y soltarlo. Esta maniobra perfora la cápsula y permite que se libere el medicamento cuando se aspira.





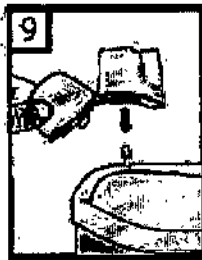
7. Espirar completamente. Importante: nunca se debe espirar dentro de la boquilla.



8. Llevar el inhalador a la boca y mantener la cabeza en posición derecha. Cerrar los labios fuertemente alrededor de la boquilla y aspirar lenta y profundamente pero de forma suficiente como para oír o notar vibrar la cápsula. Aguante la respiración durante el tiempo que se sienta cómodo mientras saca el inhalador de su boca. Continuar respirando normalmente. Repetir los pasos 7 y 8 una vez más; esto vaciará la cápsula completamente.



9. Tras el uso, abrir la boquilla otra vez y tirar la cápsula vacía. Cerrar la boquilla y el capuchón protector para guardar el inhalador.



Las cápsulas de Alveum® contienen una pequeña cantidad de polvo, de modo que la cápsula se llena sólo parcialmente. En caso necesario, el paciente puede limpiar la boquilla de pañuelo de papel seco.

CHIALE Carlos Alberto
CUIT 20120911113



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712

Asegúrese de no soplar dentro del inhalador. Cuando use deje que entre el polvo en sus ojos. Si le entrara polvo en los ojos, llorar o tener visión borrosa, dolor y/o enrojecimiento ocular. Debe lavarse los ojos inmediatamente con agua templada. Consulte a su médico inmediatamente para más información.



IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



PROYECTO DE PROSPECTO

ALVEUM® **TIOTROPIO 10 microgramos/dosis liberada** Cápsula con polvo para inhalar

Venta bajo receta

Industria Española

FÓRMULA:

Cada cápsula con polvo para inhalar contiene:

Bromuro de Tiotropio*	0.016mg
Lactosa monohidrato.	18 mg

La cápsula está compuesta por 47.00 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), también denominada Hipromelosa

***Equivalente a 13µg de Tiotropio. La dosis liberada es de 10µg de Tiotropio por cápsula (10µg/dosis liberada)**

ACCION TERAPEUTICA:

Broncodilatador anticolinérgico.
Código ATC: R03BB04

INDICACIONES:

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

ACCION FARMACOLÓGICA.

FARMACODINAMIA.

Mecanismo de acción:

El bromuro de tiotropio es un antagonista específico de los receptores muscarínicos de acción prolongada, denominado con frecuencia anticolinérgico en la práctica clínica. El bromuro de tiotropio inhibe los efectos colinérgicos (broncoconstrictores) de la acetilcolina, liberada de las terminaciones nerviosas parasimpáticas, uniéndose a los receptores muscarínicos de la musculatura lisa bronquial. Tiene una afinidad similar por los diferentes subtipos de receptores muscarínicos, M1 a M5. En las vías aéreas, el bromuro de tiotropio antagoniza, de forma competitiva y reversible, los receptores M3 provocando relajación de la musculatura lisa bronquial. El efecto fue dependiente de la dosis y duró más de 24 horas. Es probable que la duración prolongada del efecto sea debida a su disociación muy lenta de los receptores M3, presentando una vida media de disociación significativamente más prolongada que la del ipratropio. Como anticolinérgico N-cuaternario, el bromuro de tiotropio es bronco - selectivo cuando se administra por inhalación, demostrando un rango terapéutico aceptable antes de que aparezcan efectos anticolinérgicos sistémicos.

Efectos farmacodinámicos:

La broncodilatación es principalmente un efecto local (sobre las vías aéreas), no un efecto sistémico.



Group Member

La disociación de los receptores M2 es más rápida que la de los receptores M3, hecho que en los estudios funcionales in vitro fue considerado como una selectividad (controlado cinéticamente) del subtipo de receptor, M3 sobre M2. La elevada potencia y la lenta disociación del receptor mostraron su correlación clínica en forma de una broncodilatación significativa y de larga duración en los pacientes con EPOC.

Electrofisiología cardíaca:

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

Eficacia clínica y seguridad:

El programa de desarrollo clínico incluyó cuatro estudios de un año y dos de seis meses de duración, aleatorizados y doble ciego, en 2663 pacientes (1308 recibieron bromuro de tiotropio). El programa de un año consistió en dos estudios controlados con placebo y dos con un control activo (ipratropio). Los dos estudios de seis meses fueron ambos controlados con salmeterol y placebo. Estos estudios incluyeron determinaciones de la función pulmonar y mediciones de los resultados de salud por lo que respecta a la disnea, exacerbaciones de la enfermedad y calidad de vida relacionada con la salud.

Función pulmonar:

El bromuro de tiotropio, administrado una vez al día, produjo una mejoría significativa de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo, FEV1, y capacidad vital forzada, FVC) en los 30 minutos posteriores a la administración de la primera dosis, que se mantuvo durante un período de 24 horas. El estado de equilibrio farmacodinámico se alcanzó en el plazo de una semana, observándose la mayor broncodilatación al tercer día. El bromuro de tiotropio mejoró de forma significativa el PEFR matinal y nocturno (tasa del flujo espiratorio máximo) medido en los registros diarios de los pacientes. Los efectos broncodilatadores del bromuro de tiotropio se mantuvieron durante todo el período de estudio, de un año de duración, sin que se observaran signos de tolerancia.

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, en 105 pacientes con EPOC, demostró que la broncodilatación se mantenía durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas en comparación con el placebo, independientemente de si se administraba el medicamento por la mañana o por la noche.

Disnea, tolerancia al ejercicio:

El bromuro de tiotropio mejoró de forma significativa la disnea (tal como se evaluó utilizando el Índice de Transición de Disnea de Mahler). Esta mejoría se mantuvo durante todo el período de tratamiento.

El impacto de la mejora de la disnea sobre la tolerancia al ejercicio, se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en los que participaron 433 pacientes con EPOC de moderada a grave. En estos estudios, seis semanas de tratamiento con bromuro de tiotropio, mejoró significativamente los síntomas que limitan el tiempo de tolerancia al ejercicio en un 19,7% (Estudio A) y en un 28,3% (Estudio B) comparado con placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud:

IVAXTEVA

Group Member

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 9 meses de duración y con 492 pacientes, bromuro de tiotropio mejoró la calidad de vida relacionada con la salud, según la puntuación total del St. George's Respiratory Questionary (SGRQ). La proporción de pacientes tratados con tiotropio que alcanzaron una mejora significativa en la puntuación total de SGRQ (es decir, > 4 unidades) fue un 10,9% mayor que en el grupo tratado con placebo (59,1% en el grupo tratado con bromuro de tiotropio frente al 48,2% en el grupo tratado con placebo ($p = 0,029$)). La diferencia promedio entre los grupos fue de 4,19 unidades ($p = 0,001$; intervalo de confianza: 1,69-6,68). Las mejoras obtenidas en los distintos dominios del SGRQ fueron de 8,19 unidades en el de "síntomas", 3,91 unidades en el de "actividad" y 3,61 unidades en el de "impacto en la vida diaria". La mejora de todos estos dominios fue estadísticamente significativa.

Exacerbaciones de la EPOC:

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con 1.829 pacientes con EPOC de moderada a muy grave, el bromuro de tiotropio redujo de forma estadísticamente significativa la proporción de pacientes que experimentaron exacerbaciones de la EPOC (de 32,2% a 27,8%) y redujo de forma estadísticamente significativa el número de exacerbaciones en un 19% (1,05 a 0,85 eventos por paciente y año de exposición). Además, el 7,0% de los pacientes en el grupo de bromuro de tiotropio y el 9,5% de los pacientes en el grupo de placebo fueron hospitalizados debido a una exacerbación de la EPOC ($p=0,056$). El número de hospitalizaciones debidas a la EPOC se redujo en un 30% (de 0,25 a 0,18 eventos por paciente y año de exposición).

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos, de un año de duración, se comparó el efecto del tratamiento con 18 microgramos de tiotropio una vez al día y con 50 microgramos de salmeterol HFA pMDI dos veces al día en la incidencia de exacerbaciones moderadas y graves en 7.376 pacientes con EPOC y una historia de exacerbaciones en el año previo.

Comparado con salmeterol, bromuro de tiotropio aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación (187 días frente a 145 días), con una reducción del riesgo del 17 % (cociente de riesgos, 0,83; intervalo de confianza 95% [IC], 0,77 a 0,90; $P<0,001$). El bromuro de tiotropio también aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación grave (hospitalización) (cociente de riesgos, 0,72; IC 95%, 0,61 a 0,85; $P<0,001$).

Estudios a largo plazo (más de 1 año y hasta 4 años).

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 4 años de duración y con 5.993 pacientes aleatorizados (3.006 con placebo y 2.987 con bromuro de tiotropio) la mejora del FEV1 con bromuro de tiotropio, en comparación con placebo, permaneció constante durante los 4 años. Una proporción mayor de pacientes completó 45 meses o más de tratamiento en el grupo de bromuro de tiotropio comparado con el grupo de placebo (63,8% frente a 55,4%, $p<0,001$). La tasa anual de disminución del FEV1 en comparación con placebo fue similar entre bromuro de tiotropio y placebo. Durante el tratamiento se produjo una reducción del 16% del riesgo de muerte. La incidencia de muerte fue del 4,79 por 100 pacientes-año en el grupo placebo frente al 4,10 por 100 pacientes-año en el grupo de tiotropio (cociente de riesgos (tiotropio/placebo) = 0,84, IC 95% = 0,73, 0,97). El tratamiento con tiotropio redujo el riesgo de insuficiencia respiratoria (recogido a través de la notificación de acontecimientos adversos) en un 19% (2,09 frente a 1,68 casos por 100 pacientes-año, riesgo relativo (tiotropio/placebo) = 0,81, IC 95% = 0,65, 0,999).



Group Member

Estudio de tiotropio con control activo.

Se ha llevado a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo, a largo plazo y a gran escala, con un periodo de seguimiento de hasta 3 años para comparar la eficacia y seguridad de bromuro de tiotropio polvo para inhalación y bromuro de tiotropio solución para inhalación (5.694 pacientes recibieron bromuro de tiotropio polvo para inhalación; 5.711 pacientes recibieron bromuro de tiotropio solución para inhalación). Las variables principales fueron el tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC, el tiempo hasta mortalidad por cualquier causa y en un subestudio (906 pacientes) el FEV1 valle (pre-dosis).

El tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC fue numéricamente similar durante el estudio de bromuro de tiotropio polvo para inhalación y bromuro de tiotropio solución para inhalación (cociente de riesgos (bromuro de tiotropio polvo para inhalación / bromuro de tiotropio solución para inhalación) 1,02 con un IC 95% de 0,97 a 1,08). El número medio de días hasta la primera exacerbación de EPOC fue de 719 días para bromuro de tiotropio polvo para inhalación y de 756 días para bromuro de tiotropio solución para inhalación.

El efecto broncodilatador de bromuro de tiotropio polvo para inhalación se mantuvo durante las 120 semanas, y fue similar a bromuro de tiotropio solución para inhalación. La diferencia promedio en el FEV1 valle de bromuro de tiotropio polvo para inhalación *versus* bromuro de tiotropio solución para inhalación fue -0.010L (IC 95%: -0,018-0,038 mL).

En el estudio post-comercialización comparando bromuro de tiotropio solución para inhalación y bromuro de tiotropio polvo para inhalación, la mortalidad por cualquier causa incluyendo el seguimiento del estado vital fue similar durante el estudio con bromuro de tiotropio polvo para inhalación y bromuro de tiotropio solución para inhalación (coeficiente de riesgos (bromuro de tiotropio polvo para inhalación / bromuro de tiotropio solución para inhalación) 1,04 con IC 95% de 0,91 a 1,19).

Población pediátrica

FARMACOCINÉTICA:

El bromuro de tiotropio es un compuesto de amonio cuaternario no quiral y escasamente soluble en agua. El bromuro de tiotropio se administra por inhalación del polvo seco.

Generalmente cuando se administra por vía inhalatoria, la mayor parte de la dosis liberada se deposita en el tracto gastrointestinal y, en menor grado, se deposita en el órgano diana, es decir, en el pulmón. Muchos de los datos farmacocinéticos que se describen a continuación, se obtuvieron con dosis superiores a las recomendadas para el tratamiento.

Absorción:

Después de la inhalación del polvo seco en voluntarios jóvenes sanos, la biodisponibilidad absoluta del 19,5% sugiere que la fracción que alcanza el pulmón es altamente biodisponible. Las soluciones orales de tiotropio tienen una biodisponibilidad absoluta del 2-3%. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas de tiotropio 5-7 minutos después de la inhalación.

En el estado de equilibrio, los niveles plasmáticos máximos de tiotropio en pacientes con EPOC fueron de 12,9 pg/ml y disminuyeron rápidamente según un modelo multicompartmental. Las concentraciones plasmáticas valle en el estado de equilibrio fueron de 1,71 pg/ml. La exposición sistémica tras la inhalación de bromuro de tiotropio polvo para inhalación fue similar a la de tiotropio solución para inhalación.



Distribución

Tiotropio tiene una unión a proteínas plasmáticas del 72 % y un volumen de distribución de 32 l/kg. Se desconocen las concentraciones locales en el pulmón pero la forma de administración sugiere concentraciones sustancialmente superiores en este órgano. Los estudios en ratas han mostrado que el bromuro de tiotropio no atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado significativo.

Metabolismo o Biotransformación:

El grado de biotransformación es bajo. Ello se hace evidente por una excreción urinaria del 74% de fármaco inalterado, después de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos. El éster del bromuro de tiotropio se fragmenta de manera no enzimática al alcohol (N-metilescopina) y al ácido (ácido ditienilglucólico), que son inactivos sobre los receptores muscarínicos. Los ensayos in vitro en microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que alguna proporción adicional del fármaco (< 20% de la dosis después de administración intravenosa) se metaboliza mediante oxidación dependiente del citocromo P450 (CYP) y posterior conjugación con glutatión, a varios metabolitos de Fase II.

Los estudios in vitro en microsomas hepáticos revelan que la vía enzimática puede ser inhibida por los inhibidores del CYP 2D6 (y 3A4), quinidina, ketoconazol y gestodeno. Así pues, el CYP 2D6 y 3A4 están implicados en la vía metabólica que es responsable de la eliminación de una fracción inferior de la dosis. Incluso a concentraciones supratrapéuticas, el bromuro de tiotropio no inhibe el citocromo CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A en microsomas hepáticos humanos.

Eliminación:

La vida efectiva de tiotropio en pacientes con EPOC oscila entre 27 y 45 hs. El aclaramiento total fue de 880 ml/min después de la administración de una dosis intravenosa a voluntarios jóvenes sanos. El tiotropio administrado intravenosamente se excreta inalterado principalmente en la orina (74%). Después de la inhalación del polvo seco por pacientes con EPOC hasta el estado estacionario, la excreción urinaria es del 7% (1,3 µg) del fármaco inalterado durante 24 horas, permaneciendo el resto del fármaco sin absorber en el intestino, eliminándose por las heces. El aclaramiento renal de tiotropio es superior al aclaramiento de creatinina, indicando la existencia de una secreción a la orina. Después de una inhalación una vez al día por pacientes con EPOC en tratamiento crónico, se alcanzó el estado de equilibrio farmacocinético al cabo del día 7, sin que se produjera una acumulación posterior.

Linealidad/ No linealidad:

El tiotropio muestra una farmacocinética lineal en el intervalo terapéutico independientemente de la formulación.

Pacientes de edad avanzada: Tal como era de esperar para todos los fármacos excretados predominantemente por vía renal, una edad más avanzada se asoció a una reducción del aclaramiento renal de tiotropio (de 365 ml/min en pacientes con EPOC < 65 años hasta 271 ml/min en pacientes con EPOC > 65 años). Esto no dio lugar a un correspondiente incremento en la $AUC_{0-6,ss}$ o $C_{max,ss}$.

Pacientes con insuficiencia renal: Después de la administración por inhalación una vez al día de tiotropio hasta el estado de equilibrio en pacientes con EPOC, la insuficiencia renal leve (CLCR 50-80 ml/min) resultó en un ligero aumento del $AUC_{0-6,ss}$ (entre 1,8-30% más alto) y valores similares de $C_{max,ss}$ comparado con pacientes con función renal normal (CLCR > 80 ml/min).

En los pacientes con EPOC y con una insuficiencia renal de moderada a grave (CLCR < 50 ml/min), la administración intravenosa de tiotropio resultó en el doble de



Group Member

la exposición total (82% más alto de la AUC_{0-4h} y 52% más alto de C_{max}) comparado con pacientes con EPOC con función renal normal, lo que fue confirmado por las concentraciones plasmáticas después de la inhalación del polvo seco.

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

Pacientes japoneses con EPOC: En ensayos comparativos cruzados, las concentraciones plasmáticas pico medias 10 minutos tras la dosificación en el estadio estacionario fueron del 20% al 70% superiores en los pacientes con EPOC japoneses que en los caucásicos tras la inhalación de tiotropio, pero no hubo signos de mayor mortalidad o riesgo cardíaco en los pacientes japoneses en comparación con los pacientes caucásicos. Hay datos farmacocinéticos insuficientes de otras etnias o razas.

Pacientes pediátricos: Alveum® no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. No se dispone de datos.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s): No existe relación directa entre la farmacocinética y la farmacodinamia.

POSOLOGIA – MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: vía inhalatoria

Dosis recomendada.

Adultos de 18 años de edad y mayores:

- Inhalación del contenido de una cápsula mediante el inhalador, una vez al día y a la misma hora.
- No debe superarse la dosis recomendada.
- La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Alveum®.
- Las cápsulas de Alveum® son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse.
- Las cápsulas de Alveum® sólo deben inhalarse con el inhalador.

Poblaciones especiales:

- Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.
- Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min).
- Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada

Población pediátrica:

**IVAX****TEVA**

Group Member

- Alveum® no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.
- No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. No se dispone de datos.

Forma de administración/Instrucciones de uso y manipulación.

Para asegurar una correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otro profesional sanitario en cómo usar el inhalador. **Ver las instrucciones de uso del inhalador al final de este prospecto.**

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

ADVERTENCIAS:

El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

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

Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Alveum® inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

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

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

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



Group Member

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.

Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

PRECAUCIONES:

Embarazo

Se dispone de una cantidad muy limitada de datos del uso de tiotropio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva a dosis clínicamente relevantes. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Alveum® durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. Aunque los estudios en roedores muestran que la excreción del bromuro de tiotropio en la leche materna es en pequeña cantidad, no se recomienda usar el bromuro de tiotropio durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con Alveum® debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Alveum® para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de fertilidad para tiotropio. Un ensayo preclínico realizado con tiotropio no mostró ninguna indicación de efecto adverso sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareos, visión borrosa o cefalea pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES:

- Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.
- El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.
- La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

REACCIONES ADVERSAS:

Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con períodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:



Group Member

Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); raras (>1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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



Group Member

Sequedad de piel	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Tumefacción de las articulaciones	No conocida
Trastornos renales y urinarios Disuria Retención de orina	Poco frecuente Poco frecuente
Infección del tracto urinario	Rara

Reacciones alérgicas:

El excipiente lactosa puede contener trazas de las proteínas de la leche que puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad grave o con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Se debe interrumpir el uso del bromuro de tiotropio inmediatamente si se produce una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica. El paciente debe ser tratado de la manera habitual.

Broncoespasmo paradójico:

Al igual que con otros medicamentos inhalados, puede provocar broncoespasmo paradójico con un incremento repentino de las sibilancias y dificultad para respirar inducidos por la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de bromuro de tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Poblaciones especiales: Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia.

Muchos de los efectos observados en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad para la reproducción podrían explicarse por las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio. En animales normalmente se observó una reducción del consumo de alimentos, inhibición del aumento de peso corporal, sequedad de boca y nariz, reducción del lagrimeo y la salivación, midriasis y aumento de la frecuencia cardíaca. Otros efectos relevantes observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron: irritación leve del tracto respiratorio en ratas y ratones, puesta de manifiesto por aparición de rinitis y cambios en el epitelio de la cavidad nasal y la laringe, y prostatitis junto con depósitos de proteínas y litiasis de la vejiga en ratas.

Los efectos nocivos sobre la gravidez, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal únicamente se pudieron demostrar en los niveles de dosis tóxicas para las madres. El bromuro de tiotropio no fue teratogénico en ratas ni conejos. En un estudio general de reproducción y fertilidad en ratas, no hubo ninguna indicación de



Group Member

ningún efecto adverso sobre la fertilidad o el apareamiento de los progenitores tratados o de sus crías a ninguna dosis.

Los cambios respiratorios (irritación) y urogenitales (prostatitis) y la toxicidad sobre la reproducción, fueron observados con la exposición local o sistémica a dosis cinco veces superiores a la dosis terapéutica. Los estudios sobre genotoxicidad y potencial carcinogénico no mostraron un peligro especial para el ser humano.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Las dosis elevadas de bromuro de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos.

No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 microgramos de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Adicionalmente, después de la administración de dosis de hasta 170 microgramos de bromuro de tiotropio durante 7 días a voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos relevantes aparte de la sequedad de boca.

En un estudio de dosis múltiple llevado a cabo en pacientes con EPOC, con una dosis diaria máxima de 43 microgramos de bromuro de tiotropio durante un período de cuatro semanas, no se observaron reacciones adversas significativas.

La intoxicación aguda por ingestión oral accidental de cápsulas de bromuro de tiotropio es poco probable, debido a su baja biodisponibilidad oral.

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

MODO DE CONSERVACION:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

No refrigerar o congelar.

PRESENTACIONES:

Alveum® está disponible en los siguientes envases:

Envases con 15 cápsulas con polvo para inhalar y un inhalador.

Envases con 30 cápsulas con polvo para inhalar y un inhalador.

"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"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Laboratorios Liconsa S.A. – Avda. Miralcampo, 7, Polo Industrial
Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara, España

Importado por: IVAX Argentina S.A.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

IVAX Argentina S.A.- Suipacha 1111 – Capital Federal

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342)

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:



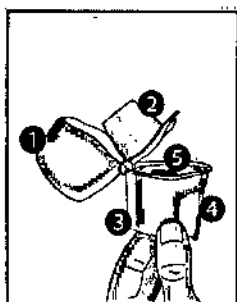
Group Member

Instrucciones para el uso del inhalador

Para asegurar una correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otro profesional sanitario en cómo usar el inhalador.

El inhalador está especialmente diseñado para Alveum®. No debe utilizarlo para tomar ningún otro medicamento. Las cápsulas de Alveum® sólo pueden inhalarse utilizando el inhalador que viene dentro del envase.

El inhalador debe utilizarse con el frasco de cápsulas que se proporciona. No reutilice el inhalador para cualquier otro frasco de cápsulas. Deseche el dispositivo después de los 30 usos (15 usos si está utilizando la presentación de 15 cápsulas).

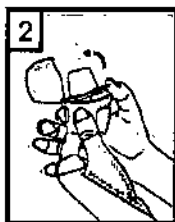


1. Capuchón protector
2. Boquilla
3. Base
4. Botón perforador
5. Cámara central

1. Tire de la tapa hacia arriba



2. Mantenga la base del inhalador firmemente. Después abrir la boquilla levantándola hacia arriba, en la dirección de la flecha.



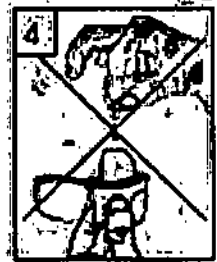


Group Member

3. Extraer una cápsula de Alveum® del frasco (sólo inmediatamente antes de usar) y cierre el frasco perfectamente. Coloque una cápsula en el compartimento con forma de cápsula en la base del inhalador. No guarde la cápsula en el inhalador.



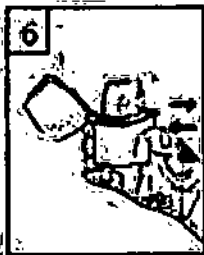
4. No coloque una cápsula directamente dentro de la boquilla.



5. Cerrar la boquilla firmemente hasta oír un clic, dejando abierto el capuchón protector.



6. Tomar el Inhalador con la boquilla hacia arriba, presionar a fondo el botón perforador una sola vez y soltarlo. Esta maniobra perfora la cápsula y permite que se libere el medicamento cuando se aspira.





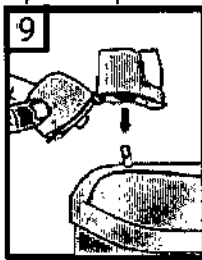
7. Espirar completamente. Importante: nunca se debe espirar dentro de la boquilla.



8. Llevar el inhalador a la boca y mantener la cabeza en posición derecha. Cerrar los labios fuertemente alrededor de la boquilla y aspirar lenta y profundamente pero de forma suficiente como para oír o notar vibrar la cápsula. Aguante la respiración durante el tiempo que se sienta cómodo mientras saca el inhalador de su boca. Continuar respirando normalmente. Repetir los pasos 7 y 8 una vez más; esto vaciará la cápsula completamente.



9. Tras el uso, abrir la boquilla otra vez y tirar la cápsula vacía. Cerrar la boquilla y el capuchón protector para guardar el inhalador.



Las cápsulas de Alveum® contienen una pequeña cantidad de polvo de modo que la cápsula se llena sólo parcialmente.

En caso necesario, el paciente puede limpiar la boquilla un pañuelo de papel seco.

Asegúrese de no soplar dentro del inhalador. Cuando use el inhalador tenga cuidado y no deje que entre el polvo en sus ojos. Si le entra el polvo en los ojos podría provocarle visión borrosa, dolor y/o enrojecimiento ocular. Debe lavarse los ojos inmediatamente con agua templada. Consulte a su médico inmediatamente para más información.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
as su uso con



IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**Alveum®
TIOTROPIO 10 microgramos/dosis liberada**

Lote:
Vencimiento:


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Group Member

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

ALVEUM® TIOTROPIO 10 microgramos/dosis liberada Cápsula con polvo para Inhalar VENTA BAJO RECETA

Industria Española

Contenido: 15 cápsulas y un inhalador (*)

FÓRMULA:

Cada cápsula con polvo para inhalar contiene:

Bromuro de Tiotropio* 0.016mg

Lactosa monohidrato. 18 mg

La cápsula está compuesta por 47.00 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), también denominada Hipromelosa

***Equivalente a 13µg de Tiotropio. La dosis liberada es de 10µg de Tiotropio por cápsula (10µg/dosis liberada)**

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

No refrigerar o congelar.

Elaborado en: Laboratorios Liconsa S.A. – Avda. Miralcampo, 7, Polo Industrial Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara, España

Importado por: IVAX Argentina S.A.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

IVAX Argentina S.A.- Suipacha 1111 – Capital Federal

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE D

CHIALE Carlos Alberto
-CUIT- 20120911113

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a cápsulas y un inhalador.

aniento 30



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



22 de diciembre de 2016

DISPOSICIÓN N° 13756

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

CERTIFICADO N° 58236

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000300-16-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TIOTROPIO BROMURO 10 mcg/dosis - CAPSULA CON POLVO PARA INHALAR

644742



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

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

Buenos Aires, 20 DE DICIEMBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 13756

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

CERTIFICADO N° 58236

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

Titular de especialidad medicinal: IVAX ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ALVEUM

Nombre Genérico (IFA/s): TIOTROPIO BROMURO

Concentración: 10 mcg/dosis

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. Caberos 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

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

TIOTROPIO BROMURO 10 mcg/dosis

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 17,948 mg POLVO
HIPROMELOSA 47 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BOTELLA PEAD BLANCA CON TAPA DE PP

Contenido por envase primario: ENVASE CONTENIENDO 15 Y 30 CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR.

Contenido por envase secundario: ENVASES CON 15 CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR Y UN INHALADOR.

ENVASES CON 30 CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR Y UN INHALADOR.

Presentaciones: 15, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: R03BB04

Acción terapéutica: Broncodilatador anticolinérgico

Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION LOCAL)

Indicaciones: Está indicado como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva

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

crónica (EPOC). Está indicado en adultos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS LICONSA S.A.	AVDA. MIRALCAMPO, 7, POL. IND. MIRALCAMPO, AZUQUECA DE HENARES, 19200 GUDALAJARA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS LICONSA S.A.	AVDA. MIRALCAMPO, 7, POL. IND. MIRALCAMPO, AZUQUECA DE HENARES, 19200 GUDALAJARA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS LICONSA S.A.	AVDA. MIRALCAMPO, 7, POL. IND. MIRALCAMPO, AZUQUECA DE HENARES, 19200 GUDALAJARA		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
MANANTIAL INTEGRAL, S.L.U.	POLIGONO INDUSTRIAL NEINOR-HENARES, E-3, LOC. 23 Y 24, MECO 28880, MADRID		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA SA	11047/16	JUAN JOSE CASTELLI 6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

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

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

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

Expediente Nº: 1-0047-2001-000300-16-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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