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

DISPOSICIÓN Nº 0443

BUENOS AIRES, 20 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006006-10-2 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 por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SPIRIVA RESPIMAT / TIOTROPIO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mcg, 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.

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 273 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SPIRIVA RESPIMAT / TIOTROPIO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mcg, aprobada por Certificado Nº 50.587 y Disposición Nº 7198/02, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH representada por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., cuyos textos constan de fojas 126 a 138, 139 a 151 y 152 a 164.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7198/02 los prospectos autorizados por las fojas 126 a 138 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 0443

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; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006006-10-2

DISPOSICION Nº 0443

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0443..... 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 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: SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN 2,5mcg.-

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.	Anexo de Disposición N° 7499/08.-	Prospectos de fs. 126 a 138, 139 a 151 y 152 a 164, corresponde desglosar de fs. 126 a 138.-

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

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

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

20 ENE 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-006006-10-2

DISPOSICIÓN Nº

js

0443

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

126

0449 ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

Proyecto de Prospecto

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

VENTA BAJO RECETA MEDICA **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
Anticolinérgico
Código ATC: R03B B04

INDICACIONES
Tiotropio está indicado en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
El bromuro de tiotropio es un antagonista de acción prolongada, específico de los receptores muscarínicos. Tiene afinidad similar por los subtipos M_1 a M_5. En las vías aéreas, el bromuro de tiotropio se une competitiva y reversiblemente a los receptores M_3 en la musculatura lisa bronquial, antagonizando los efectos colinérgicos (broncoconstrictores) de la acetilcolina, resultando en la relajación del músculo liso bronquial en receptores de origen humano y animal y en preparaciones de órgano aislado. El efecto fue dosis dependiente y duró más de 24 hs. en estudios pre-clínicos *in vitro* e *in vivo*. Su efecto de larga duración es debido a que la disociación del tiotropio de los receptores M_3 es muy lenta, mostrando una vida media de disociación significativamente más prolongada que el ipratropio. Como anticolinérgico N-cuaternario, el bromuro de tiotropio es tópicamente broncoselectivo cuando se lo administra mediante la inhalación, demostrando un rango terapéutico aceptable antes de que puedan ocurrir los efectos anticolinérgicos sistémicos. La disociación de los receptores M_2 es más rápida que de los M_3, lo cual en estudios in vitro funcionales, produjo selectividad (controlada cinéticamente) del subtipo de receptor M_3 sobre M_2. La elevada potencia, la disociación muy lenta del receptor y la selectividad tópica inhalatoria hallaron su correlato clínico en la broncodilatación significativa y de larga duración en pacientes con EPOC.
La broncodilatación seguida a la inhalación de tiotropio es primariamente por efecto local sobre las vías aéreas, y no como parte de un efecto sistémico.

El programa de desarrollo de Fase III clínico incluyó estudios randomizados, doble ciego, dos de 1 año, dos de 12 semanas y dos de 4 semanas, en 2901 pacientes con EPOC (1038 recibieron la dosis de tiotropio de 5 µg). El programa de 1 año consistió en dos estudios controlados con placebo. Los dos estudios de 12 semanas fueron ambos controlados con controlador activo (ipratropio) y placebo. Los seis estudios incluyeron mediciones de la función pulmonar. Además, dos estudios de 1 año incluyeron las mediciones de disnea, calidad de vida relacionada con la salud y efecto sobre las exacerbaciones.

En los estudios antes mencionados, SPIRIVA® RESPIMAT®, administrado una vez al día, proporcionó una mejoría significativa en la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo y capacidad

Farm. Marisa A. Carcione
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

FARM. LUCIA ESPINOLA
COORDINADORA TECNICA
MAT. NAC. Nº 14.979

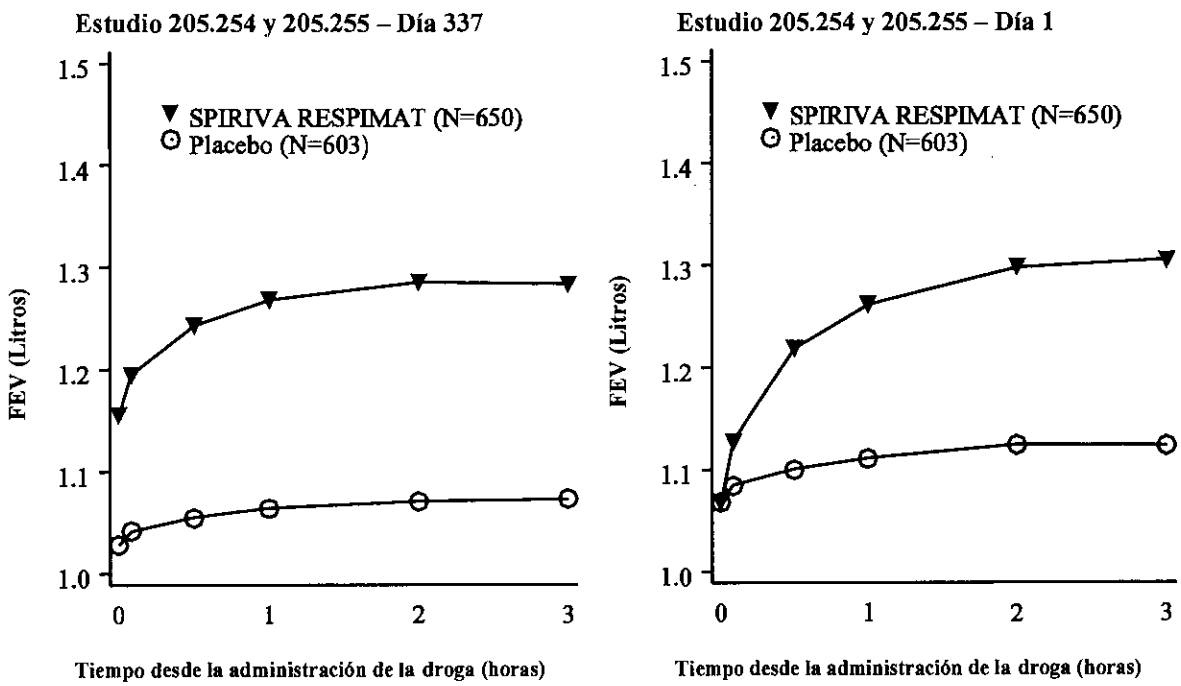
A.N.M.A.T. FOLIO 127 MESA DE ENTRADAS

vital forzada) dentro de los 30 minutos posteriores a la primera dosis, comparado con el placebo. La mejora de la función pulmonar se mantuvo durante 24 horas en el estado de equilibrio.

El estado de equilibrio farmacodinámico se alcanzó en una semana. SPIRIVA® RESPIMAT® mejoró significativamente el flujo espiratorio máximo (FEM) de la mañana y de la tarde según lo medido por los registros diarios de los pacientes. El uso de SPIRIVA® RESPIMAT® resultó en una reducción del uso de broncodilatador de rescate comparado con el placebo.
El efecto broncodilatador de SPIRIVA® RESPIMAT® se mantuvo a lo largo del período de 48 semanas de administración sin evidencia de tolerancia.

Figura 1

Promedio de VEF_1 (litros) en el tiempo: pre y post administración de la droga en estudio en el día 1 y 337 respectivamente (datos combinados de dos estudios clínicos paralelos a 1 año) *



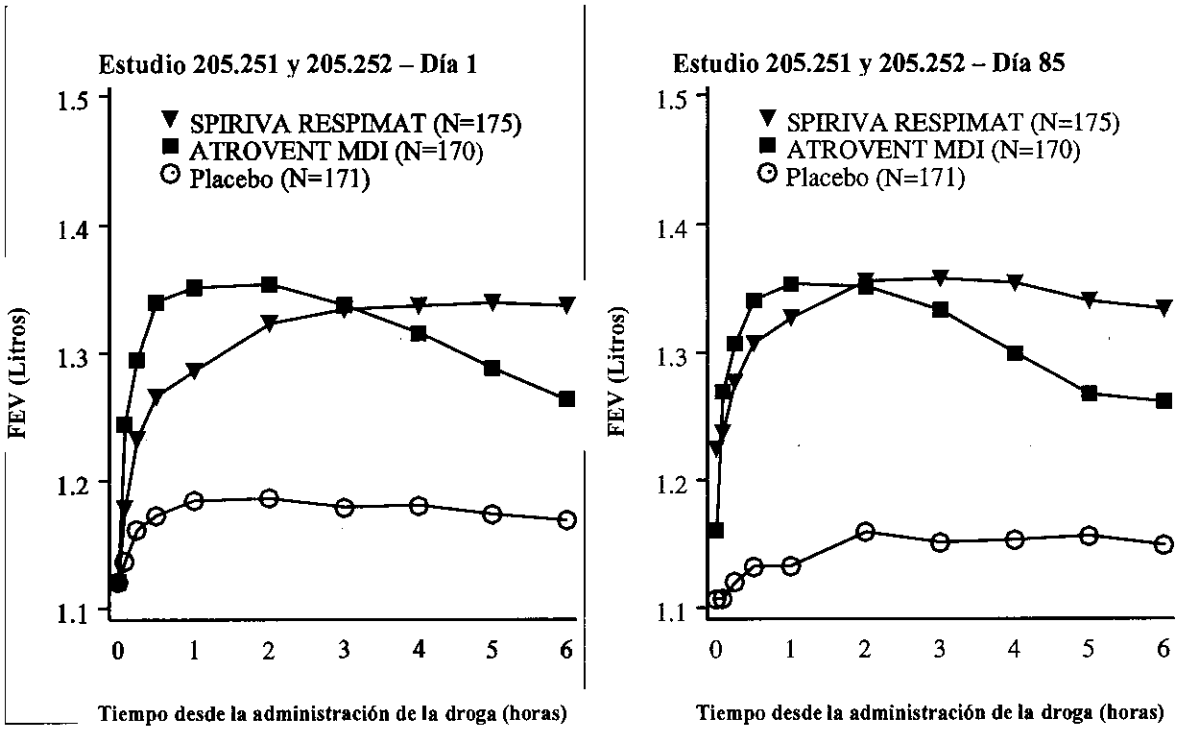
* Medias ajustadas por centro, estado de tabaquismo y efecto basal. Un total de 545 y 434 pacientes fueron estudiados en la rama SPIRIVA® y placebo, respectivamente, completos al día 337. Los datos para los pacientes restantes fueron imputados usando la última observación o la menos favorable.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

Figura 2

Promedio de VEF_1 (litros) en el tiempo: pre y post administración de la droga en estudio en el día 1 y 85 respectivamente (Datos combinados de dos estudios clínicos paralelos a 12 semanas)



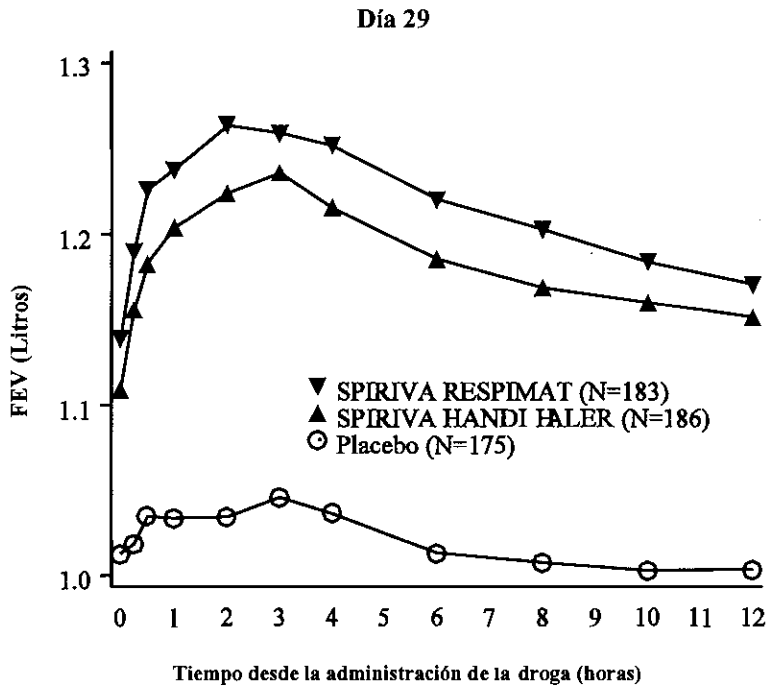
Un total de 155, 142 y 152 pacientes completaron el estudio en el día 85 en las ramas SPIRIVA®, ATROVENT® MDI (Aerosol) y placebo. Los datos para los pacientes restantes fueron imputados usando la última observación o la menos favorable.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 129 DE ENTRADAS

Figura 3

Promedio de VEF_1 (litros) en el tiempo: pre y post administración de la droga en estudio en el día 29 (Datos combinados de dos estudios clínicos cruzados de 4 semanas: 205.249 y 205.250)*



* Medias ajustadas por centro, paciente dentro del centro, período y efecto basal. Los datos para los pacientes que discontinuaron tempranamente fueron imputados usando la última observación o la menos favorable. Los pacientes que completaron los estudios recibieron los tres tratamientos.

Un análisis combinado de dos estudios clínicos randomizados, placebo-controlado, cruzados, demostraron que la respuesta broncodilatadora para SPIRIVA® RESPIMAT® (5 microgramos) fue numéricamente mayor comparado con el polvo seco Spiriva® HandiHaler (18 microgramos), luego de 4 semanas de tratamiento.
Los siguientes efectos de resultados sobre la salud se demostraron en los estudios a largo plazo de 1 año:

(a) SPIRIVA® RESPIMAT® mejoró significativamente la disnea (según lo evaluado usando el Índice de Transición de la Disnea). Se mantuvo la mejoría a lo largo del período de tratamiento.

(b) La evaluación de calidad de vida de los pacientes (usando el Cuestionario Respiratorio de St. George) mostró que SPIRIVA® RESPIMAT® tuvo efectos positivos en el impacto psicosocial, en las actividades y síntomas afectados por la EPOC. La mejoría en la media del puntaje total de SPIRIVA® RESPIMAT® en comparación al placebo al final de los dos estudios de 1 año, fue estadísticamente significativa, y mantenida durante todo el período de tratamiento.

(c) SPIRIVA® RESPIMAT® redujo significativamente el número de exacerbaciones y retardó el tiempo a la primera exacerbación de EPOC.

En un estudio clínico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de 1 año, 1939 pacientes con EPOC recibieron SPIRIVA® RESPIMAT® y 1953 recibieron placebo. Durante el estudio, se les permitió a

Farm. Marisa A. Carcion
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

N.M.A.T. FOLIO 130 MESA DE ENTRADAS

los pacientes recibir cualquier medicación respiratoria (es decir, beta-agonistas de acción prolongada y corticoesteroides inhalados) excepto anticolinérgicos inhalados. El tratamiento con SPIRIVA® RESPIMAT® redujo un 31% el riesgo de exacerbación de la EPOC (IC95%: 23% a 37%; p<0,0001), disminuyó un 27% el riesgo de internación por exacerbación de la EPOC (IC95%: 10% a 41%; p=0,003), y se asoció con 21% menos casos de exacerbaciones de la EPOC (IC95%: 13% a 28%; p<0,0001) y 19% menos casos de internación por exacerbación de la EPOC (IC95%: 7% a 30%; p=0,004) comparado con placebo.

En un análisis retrospectivo conjunto de estudios clínicos controlados con placebo, tres de 1 año y uno de 6 meses con SPIRIVA® RESPIMAT® incluyendo 6.096 pacientes, se observó un incremento en la mortalidad por cualquier causa en los pacientes tratados con SPIRIVA® RESPIMAT® (68; tasa de incidencia (TI) 2,64 casos/100 pacientes-año) en comparación con placebo (51, TI 1,98) mostrando una razón de tasas (IC 95%) de 1,33 (0,93, 1,92) para el período de tratamiento planeado. El análisis de subgrupos, incluyendo pero no limitado a la co-medicación de vías aéreas, los factores demográficos y los trastornos cardíacos en el efecto basal, describe que el desequilibrio en la mortalidad se observó en los pacientes con trastornos del ritmo conocido. Sin embargo, estos análisis son limitados, debido al enfoque retrospectivo, comparaciones múltiples y al pequeño número resultante de los subgrupos. Un análisis combinado de estudios > a 4 semanas, incluyendo 17.014 pacientes asignados a SPIRIVA® HandiHaler o a placebo, mostró una razón de tasas (IC 95%) en la mortalidad por cualquier causa de 0.85 (0.75-0.97). Las razones de la aparente diferencia en el riesgo de mortalidad por cualquier causa entre las formulaciones de HandiHaler y RESPIMAT® no están claras, deben ser interpretados con cautela, y pueden reflejar factores relacionados con la variabilidad de los resultados del estudio.

FARMACOCINÉTICA

El bromuro de tiotropio es un compuesto de amonio cuaternario no quiral y escasamente soluble en agua. El bromuro de tiotropio se halla disponible como solución para inhalación administrada por el inhalador RESPIMAT®. Aproximadamente un 40% de la dosis inhalada se deposita en los pulmones, el órgano blanco, siendo la cantidad restante depositada en el tracto gastrointestinal. Algunos de los datos farmacocinéticos descriptos a continuación se obtuvieron con dosis más elevadas que las recomendadas para tratamiento.

Absorción: Después de la inhalación de la solución por voluntarios jóvenes sanos, los datos sobre la excreción urinaria sugieren que aproximadamente el 33% de la dosis inhalada alcanza la circulación sistémica. Se espera que a partir de la estructura química del compuesto (amonio cuaternario), el bromuro de tiotropio se absorba pobremente en el tracto gastrointestinal. Por ello, no se espera que los alimentos influencien la absorción del tiotropio. Las soluciones orales de bromuro de tiotropio tienen una biodisponibilidad absoluta de 2-3%. Las concentraciones máximas plasmáticas de bromuro de tiotropio fueron observadas después de 5 minutos de la inhalación.

Distribución: La droga se une en 72% a proteínas plasmáticas y muestra un volumen de distribución de 32 l/kg. En estado de equilibrio, los niveles plasmáticos máximos de bromuro de tiotropio en los pacientes con EPOC fueron 10,5-11,7 pg/ml cuando se midieron 10 minutos después de la administración de una dosis de 5 microgramos liberada por el inhalador RESPIMAT® y disminuyeron rápidamente con una cinética multi-compartimental. Las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio fueron de 1,49-1,68 pg/ml. Las concentraciones locales en el pulmón se desconocen, pero el modo de administración sugiere concentraciones sustancialmente más elevadas en el pulmón. Los estudios en ratas mostraron que el bromuro de tiotropio no penetra la barrera hematoencefálica de un modo relevante.

Biotransformación: El grado de biotransformación es bajo. Esto es evidente a partir de la excreción urinaria del 74% de sustancia no metabolizada después de una dosis intravenosa a voluntarios jóvenes sanos. El éster del bromuro de tiotropio se fragmenta de manera no enzimática al compuesto de alcohol N-metilescopina y al ácido ditienilglicólico, los cuales son inactivos sobre los receptores muscarínicos.
Los experimentos in vitro con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que algo más de la droga (< 20% de la dosis después de la administración intravenosa) se metaboliza por

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 131 MESA DE ENTRADAS

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

Eliminación: La vida de eliminación terminal del bromuro de tiotropio es de 5-6 días después de la inhalación. La depuración total fue de 880 ml/min después de la administración de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos con una variabilidad interindividual del 22%. Administrado intravenosamente el bromuro de tiotropio se excreta inalterado principalmente en la orina (74%). Después de la inhalación de la solución, la excreción urinaria es del 20,1-29,4% de la dosis, permaneciendo el resto del fármaco sin absorber en el intestino, eliminándose por las heces. La depuración renal del bromuro de tiotropio es superior a la depuración de creatinina, indicando la existencia de una secreción a la orina. Luego de la inhalación crónica una vez por día en pacientes con EPOC, el estado de equilibrio farmacocinético se alcanzó el séptimo día sin acumulación posterior.

Linealidad/ No linealidad: El bromuro de tiotropio muestra una farmacocinética lineal en el rango terapéutico, tanto después de la administración intravenosa, como de la inhalación del polvo seco y de la inhalación de la solución.

Pacientes ancianos: Tal como se espera en todas las drogas excretadas predominantemente de manera renal, la edad avanzada se asoció con una disminución de la depuración renal de bromuro de tiotropio (326 ml/min en pacientes con EPOC menores a 58 años a 163 ml/min en pacientes con EPOC mayores a 70 años), lo cual puede explicarse por la disminución de la función renal. La excreción de bromuro de tiotropio en la orina después de la inhalación disminuyó del 14% (voluntarios jóvenes sanos) hasta alrededor del 7% (pacientes con EPOC); sin embargo, las concentraciones plasmáticas no cambiaron significativamente con la edad avanzada en los pacientes con EPOC al compararlos con la variabilidad inter e intra-individual (aumento del 43% en el AUC_{0-4} luego de la inhalación del polvo seco).

Pacientes con insuficiencia renal: Al igual que con todas las drogas que presentan una excreción predominantemente renal, la insuficiencia renal se asoció a concentraciones plasmáticas de la droga aumentadas y a una reducción de la depuración renal de la medicación, tanto después de la infusión intravenosa como de la inhalación del polvo seco. La insuficiencia renal leve (depuración de creatinina-CL_{CR}-50-80 ml/min) que se observa con frecuencia en los pacientes ancianos incrementó ligeramente las concentraciones plasmáticas de bromuro de tiotropio (incremento del 39% en el AUC_{0-4h} después de la infusión intravenosa). En los pacientes con EPOC y con una insuficiencia renal moderada a grave (CL_{CR} < 50 ml/min), la administración intravenosa de bromuro de tiotropio resultó en la duplicación de las concentraciones plasmáticas (incremento del 82% en el AUC_{0-4h}), 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 del bromuro de tiotropio. El bromuro de tiotropio se depura predominantemente por eliminación renal (un 74% en los voluntarios jóvenes sanos) y por una fragmentación simple, no enzimática del éster a 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®.

Dos puffs o pulsaciones del inhalador RESPIMAT® contienen una dosis medicinal.
La dosis recomendada para adultos es 5 microgramos de tiotropio administrados como dos puffs o pulsaciones del inhalador RESPIMAT® una vez al día, a la misma hora del día (Ver Instrucciones de Uso).

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 132 MESA DE ENTRADAS

No debe excederse la dosis recomendada.

Los pacientes ancianos pueden usar SPIRIVA® RESPIMAT® a la dosis recomendada.

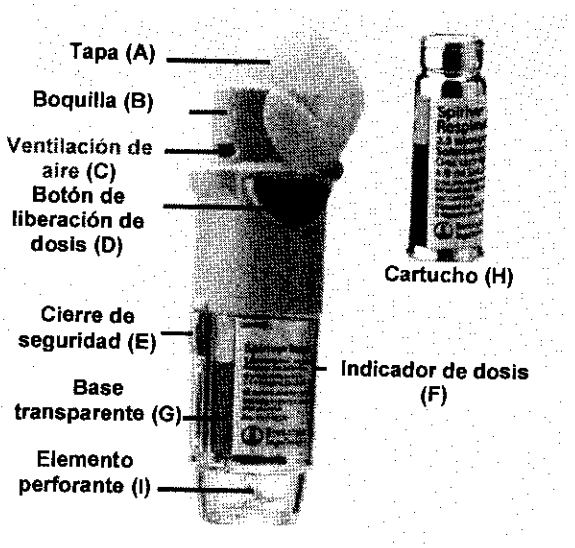
Los pacientes con insuficiencia renal pueden usar SPIRIVA® RESPIMAT® a la dosis recomendada. Sin embargo para los pacientes con insuficiencia moderada a severa (CL_{CR} < 50 ml/min), SPIRIVA® RESPIMAT® deben ser monitorizados estrechamente, como todas las drogas de eliminación de predominio renal.

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden usar SPIRIVA® RESPIMAT® a la dosis recomendada.

La EPOC normalmente no se desarrolla en niños. **No se recomienda el uso de SPIRIVA® RESPIMAT® en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad.**

Instrucciones para el uso y manejo para el paciente

Por favor, lea y siga cuidadosamente las siguientes instrucciones. El médico deberá guiar al paciente en el correcto uso del dispositivo.



Inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® y cartucho SPIRIVA® RESPIMAT®

Inserción del cartucho y preparación para su uso

Los siguientes 6 pasos son necesarios antes de la primera utilización:

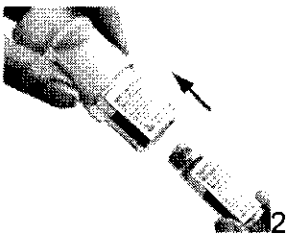
Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

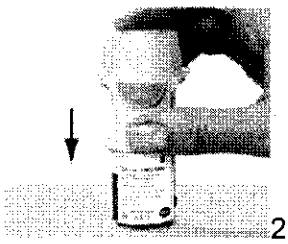
ORIGINAL
M.A.T.
FOLIO
133
MESA DE ENTRADAS

0443

1

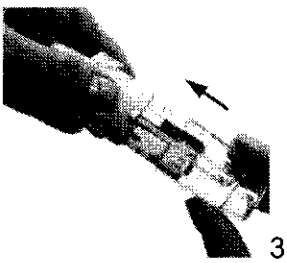
1 Con la tapa verde cerrada (A), presione el cierre de seguridad (E) y retire la base transparente (G).


2a


2b

2 Retire el cartucho (H) de la caja. Coloque y empuje el extremo más **angosto** del cartucho dentro del inhalador hasta que encaje en su lugar, haciendo click. El cartucho debe ser empujado **suavemente** contra una superficie firme para asegurar de que ha entrado por completo en (2b).

No retire el cartucho una vez que ha sido insertado dentro del inhalador.


3

3 Vuelva a colocar la base transparente (G).

No retire la base transparente nuevamente.

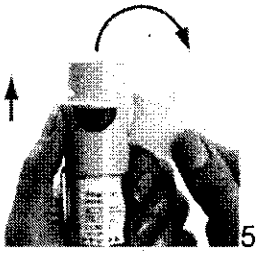
<u>Para preparar el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® para su uso por primera vez</u>

4

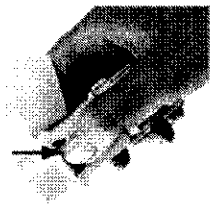
4 Sostenga el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® con la parte superior hacia arriba, con la tapa verde (A) cerrada. Gire la base (G) en el sentido de las flechas en la etiqueta hasta que haga click (media vuelta).

Farm. Marisa A. Carciuni
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 134 MESA DE ENTRADAS


5

5 Abra la tapa verde (A) completamente.


6

6 Apunte el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® hacia el suelo. Presione el botón de liberación de la dosis (D). Cierre la tapa verde (A).

Repita los pasos 4, 5 y 6 hasta que se pueda ver una nube.

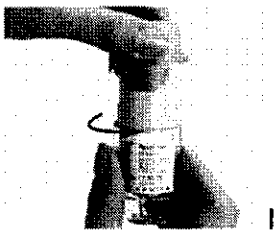
Luego repita los pasos 4, 5 y 6 tres veces más para asegurar que el inhalador está preparado para su uso.

Su inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® ahora está listo para su uso.

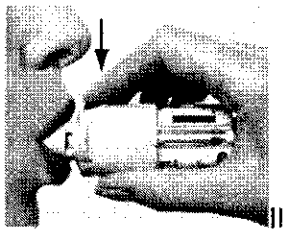
Estos pasos no afectarán el número de dosis disponibles. Luego de la preparación, su inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® estará disponible para suministrar 60 puffs o pulsaciones (30 dosis medicinales).

Usando el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®

Usted deberá usar este inhalador SÓLO UNA VEZ AL DÍA.
Cada vez que usted lo use, inhale DOS PUFFS O PULSACIONES.


I

I Mantenga el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® con la parte superior hacia arriba, con la tapa verde (A) cerrada, para evitar la liberación accidental de la dosis. Gire la base (G) en la dirección de las flechas rojas sobre la etiqueta hasta que haga click (media vuelta).


II

II Abra la tapa verde (A) completamente. Exhale lenta y completamente, y luego coloque sus labios alrededor del extremo de la boquilla sin cubrir los orificios para la entrada del aire (C). Apunte su inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® hacia la parte posterior de su garganta.

Mientras inhala lenta y profundamente, presione el botón de liberación de la dosis (D) y continúe inhalando lentamente durante todo el tiempo que pueda. Mantenga la respiración durante 10 segundos o durante el tiempo que le resulte confortable.

III Repita los pasos I y II para obtener una dosis completa.

Usted deberá usar este inhalador sólo UNA VEZ AL DÍA.

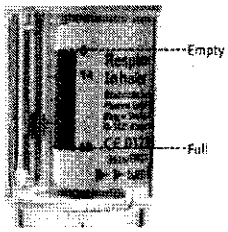
Cierre la tapa verde hasta que use nuevamente el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T.
FOLIO
ORIGINAL
A DE ENTRADAS
0443

Si el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® no ha sido usado por más de 7 días, libere un puff o aplicación hacia el suelo. Si el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® no ha sido usado por más de 21 días repita los pasos 4 a 6 hasta que se forme una nube visible. Luego repita los pasos 4 a 6 tres veces más.

Cuándo adquirir un nuevo inhalador SPIRIVA RESPIMAT®



El inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® contiene 60 puffs o pulsaciones (30 dosis medicinales). El indicador de dosis muestra de manera aproximada cuánta medicación queda. Cuando el señalador ingrese en el área roja de la escala, queda, aproximadamente, medicación para 7 días más (14 puffs o pulsaciones). En este momento usted deberá obtener una nueva receta para un inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®.

Una vez que el indicador de dosis haya alcanzado el final de la escala roja (es decir, una vez que se hayan usado las 30 dosis), el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® está vacío y se cierra automáticamente. En este punto no se puede girar más la base.

A más tardar tres meses luego de su primer uso, el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® debe ser descartado, aunque no se haya usado toda la medicación.

Cómo cuidar su inhalador

Limpie la boquilla, incluyendo la parte de metal dentro de la boquilla, sólo con un trapo húmedo o un pañuelo de papel, al menos una vez a la semana.
Cualquier decoloración leve de la boquilla no afecta el funcionamiento de su inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®.

Si es necesario, limpie la parte exterior de su inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® con un trapo húmedo.

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®, como broncodilatador de mantenimiento para ser usado una vez al día, no debe ser usado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de SPIRIVA® RESPIMAT® solución para inhalación.

Como otras drogas anticolinérgicas, SPIRIVA® RESPIMAT® debe ser usado con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 136 MESA DE ENTRADAS

Las medicaciones inhalatorias pueden causar broncoespasmo inducido por la inhalación.

Como otras drogas de predominio de eliminación renal, SPIRIVA® RESPIMAT®, debe ser monitoreado de manera cercana en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina ≤ 50 ml/min).

Los pacientes con patología cardíaca previa debido a trastornos del ritmo cardíaco deberán usar SPIRIVA RESPIMAT con precaución y deberán ser evaluados por su médico en relación a su indicación dado la relación riesgo/beneficio.

Los pacientes deben ser instruidos en la correcta administración de SPIRIVA® RESPIMAT®. Se debe evitar que ingrese la solución dentro de los ojos. Debe advertírseles que esto puede resultar en la precipitación o el empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho agudo, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión conjuntival y edema de córnea. Si se desarrollase alguna combinación de estos síntomas oculares, consultar a un especialista inmediatamente. Las gotas oculares mióticas no son consideradas un tratamiento efectivo.

Las reacciones adversas por efectos anticolinérgicos aumentan con la edad avanzada (por ejemplo: posibilidad de boca seca).

SPIRIVA® RESPIMAT® no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día.

Los cartuchos de SPIRIVA® deben ser usados sólo con el inhalador RESPIMAT®.

Interacciones medicamentosas
Si bien no se han realizado estudios formales sobre la interacción medicamentosa, se ha usado el bromuro de tiotropio concomitantemente con otras medicaciones comúnmente usadas en el tratamiento de la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones medicamentosas.
La co-administración crónica de bromuro de tiotropio con otras medicaciones que contengan anticolinérgicos no ha sido estudiada. Por lo tanto no se recomienda la co-administración crónica de otros fármacos anticolinérgicos con SPIRIVA® RESPIMAT®.

Embarazo y lactancia
No existen datos clínicos disponibles sobre la exposición de mujeres embarazadas a SPIRIVA® RESPIMAT®. En los estudios preclínicos no se han demostrado efectos directos o indirectos perjudiciales sobre el embarazo, embrión, feto, parto o puerperio.
No están disponibles datos clínicos sobre si el bromuro de tiotropio es excretado en la leche materna. Estudios en roedores han demostrado que la excreción del bromuro de tiotropio en la leche ocurre sólo en cantidades pequeñas.
SPIRIVA® RESPIMAT® no debe ser usado en mujeres embarazadas o en lactancia, a menos que el beneficio esperado supere el posible riesgo para el niño por nacer o recién nacido.

Efectos en la capacidad para manejar y usar maquinarias
No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para manejar y usar maquinarias. La presentación de mareos o visión borrosa puede afectar la capacidad para manejar y usar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Muchos de los efectos no deseados mencionados pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas de SPIRIVA® RESPIMAT®.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

N.M.A.T. FOLIO 137 MESA DE ENTRADAS

Se identificaron reacciones farmacológicas adversas a partir de datos obtenidos en estudios clínicos y reportados espontáneamente durante el uso comercial de la droga. La base de datos de estudios clínicos incluye 2.802 pacientes de 5 estudios clínicos controlados con placebo, con períodos de tratamiento que fluctuaron entre doce semanas y un año, contribuyendo con 2.248 personas-años de exposición a tiotropio.

Trastornos del metabolismo y la nutrición
Deshidratación

Trastornos del Sistema Nervioso
Vértigo, Insomnio.

Trastornos Oculares
Glaucoma, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa.

Trastornos cardíacos
Fibrilación auricular, Palpitaciones, Taquicardia supraventricular, Taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
Tos, Epistaxis, Faringitis, Disfonía, Broncoespasmo, Laringitis, Sinusitis.

Trastornos gastrointestinales
Boca seca, usualmente leve, Constipación, Candidiasis orofaríngea, Disfagia, Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Gingivitis, Glositis, Estomatitis, Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo, Trastornos del sistema inmune
Rash, Prurito, Edema angioneurótico, Urticaria, Infección y úlceras de la piel, Piel seca, Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)

Trastornos del tejido osteomuscular y conectivo
Tumefacción de las articulaciones

Trastornos renales y urinarios
Retención urinaria (especialmente en hombres con factores predisponentes), Disuria, Infección del tracto urinario

SOBREDOSIFICACION

Las dosis altas de SPIRIVA® RESPIMAT® pueden resultar en signos y síntomas anticolinérgicos.
No se observaron efectos adversos relevantes, salvo sequedad de la boca, garganta y mucosa nasal, en forma dosis-dependiente (10-40 mcg diarios), luego de la dosificación de 14 días de hasta 40 microgramos de solución de inhalación de tiotropio en voluntarios sanos, a excepción de la reducción pronunciada en la salivación a partir del día 7 en adelante. No se han observado efectos no deseados significativos en seis estudios a largo plazo en pacientes con EPOC con una dosis diaria de 10 microgramos de solución para inhalación de tiotropio a lo largo de 4-48 semanas.

La intoxicación aguda por la ingestión oral inadvertida de solución para inhalación de tiotropio del cartucho es poco probable debido a la baja biodisponibilidad oral.

En Argentina: 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.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 138 MESA DE ENTRADAS

En Paraguay: En caso de sobredosis acudir al hospital más cercano o comunicarse con el Hospital de Emergencias Médicas - Centro Nacional de Toxicología - Tel. 220-418 - Gral. Santos y Teodoro Mongelos.

En Uruguay: Ante una eventualidad concurrir al hospital, al Centro de Tóxico y Farmacovigilancia, Hospital de Clínicas – Facultad de Medicina, Tel. 1722

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
El producto no debería 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.

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

Argentina:
Importado por Boehringer Ingelheim S.A. Av. del Libertador 7208, Buenos Aires.
Tel.: (011) 4704-8333
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.587.
Dir. Téc.: Dra. Romina Farrú, Farmacéutica y Bioquímica.
Fecha de última revisión:

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM