



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-95271743-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-95271743-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SPIRIVA / TIOTROPIO (bromuro monohidrato), Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS DURAS / TIOTROPIO (bromuro monohidrato) 18 mcg; aprobada por Certificado N° 50.587.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SPIRIVA / TIOTROPIO (bromuro monohidrato), Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS DURAS / TIOTROPIO (bromuro monohidrato) 18 mcg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2022-111350845-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-111350602-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de prospecto obrantes en los documentos IF-2022-111350419-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-111350277-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.587, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-95271743-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.08 16:49:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.08 16:49:23 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**SPIRIVA®
TIOTROPIO**

Cápsulas duras con polvo seco para inhalar

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Cada cápsula dura con polvo seco para inhalar contiene:

Tiotropio 18 mcg (equivalente a 22,5 mcg de bromuro de tiotropio monohidrato) en un excipiente de lactosa monohidrato (que contiene proteína de la leche), c.s.

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- 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, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿Qué contiene cada envase de SPIRIVA®(tiotropio)?:

Cápsulas duras con polvo para inhalar con Bromuro de tiotropio + dispositivo HandiHaler®

¿Qué es y para qué se utiliza SPIRIVA® (tiotropio)?

SPIRIVA® (tiotropio) ayuda a la gente que presenta enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a respirar con mayor facilidad. La EPOC es una enfermedad de evolución prolongada que causa falta de aire y tos. SPIRIVA® (tiotropio) es un broncodilatador de acción prolongada que ayuda a abrir las vías aéreas y hace que sea más fácil introducir y sacar el aire de los pulmones.

¿Qué necesita saber antes de empezar a usar SPIRIVA® (tiotropio) 18 microgramos?**No use SPIRIVA® (tiotropio)**

- Si usted es alérgico (hipersensible) al tiotropio o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento
- Si usted es alérgico (hipersensible) a la atropina o sus derivados, por ej. ipratropio u oxitropio

Advertencias y precauciones**Consulte a su médico o farmacéutico antes de usar SPIRIVA® (tiotropio) 18 microgramos:**

- Padece glaucoma de ángulo estrecho, problemas de próstata, o tiene dificultad para orinar
- Si tiene problemas renales, por favor consulte a su médico.
- SPIRIVA® (tiotropio) está indicado para el tratamiento de mantenimiento de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no debe utilizarse para tratar un episodio repentino de falta de

- respiración o pitos (sibilancias).
- Tras la administración de SPIRIVA® (tiotropio) 18 microgramos pueden aparecer reacciones alérgicas inmediatas tales como erupción, hinchazón, picor, pitos o falta de respiración. Si esto ocurre, por favor consulte a su médico inmediatamente.
 - Los medicamentos inhalados como SPIRIVA® (tiotropio) pueden causar opresión en el pecho, tos, pitos o falta de respiración inmediatamente después de la inhalación.
 - Cuando use SPIRIVA® (tiotropio) tenga cuidado en no permitir que el polvo entre en sus ojos. Esto puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, que es una enfermedad de los ojos. El dolor o molestia ocular, visión borrosa, visión de halos alrededor de las luces o imágenes coloreadas asociadas con ojos rojos 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. Si esto sucede, deje de usar el bromuro de tiotropio y consulte inmediatamente a su médico, preferiblemente un oftalmólogo cuando aparezcan los signos y síntomas de glaucoma de ángulo estrecho.
 - La sequedad de boca, que ha sido observada durante el tratamiento con anticolinérgicos, puede asociarse a largo plazo con caries dental. Por lo tanto, acuérdesese de cuidar su higiene bucal.
 - En caso de que haya sufrido un infarto de miocardio en los últimos 6 meses o 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 SPIRIVA® (tiotropio) es el medicamento adecuado para usted.
 - No use SPIRIVA® (tiotropio) con una frecuencia mayor a una vez al día.

SPIRIVA® (tiotropio) contiene lactosa monohidrato:

- Si se administra según la dosis recomendada, una cápsula una vez al día, cada dosis proporciona 5.5 mg de monohidrato de lactosa. Si su médico le ha comunicado que tiene una intolerancia a algún azúcar, o alergia a las proteínas de la leche (que pueden estar presentes en pequeñas cantidades en el ingrediente lactosa monohidrato) contacte con él antes de tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

La aparición como reacción adversa de visión borrosa, mareos o dolor de cabeza puede influenciar en la habilidad para manejar o conducir máquinas.

Tratamientos medicamentosos simultáneos:

Comuníquese siempre a su médico o farmacéutico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos, inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos.

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

No se han reportado efectos secundarios por interacción cuando se usó SPIRIVA® (tiotropio) junto con otros productos utilizados para tratar la EPOC, tales como los inhaladores de rescate, como por

ejemplo salbutamol, metilxantinas como la teofilina y/o esteroides, orales e inhalados, como por ejemplo la prednisolona.

¿Cómo usar SPIRIVA®(tiotropio)?

SPIRIVA® (tiotropio) es sólo para uso inhalatorio.

Las cápsulas de SPIRIVA® (tiotropio) no deben tragarse.

La dosis recomendada de SPIRIVA®(tiotropio) es la inhalación de una cápsula una vez al día con el HandiHaler® siempre al mismo horario (**vea las Instrucciones de uso del HandiHaler®**).

Los pacientes añosos pueden usar el SPIRIVA® (tiotropio) a las dosis recomendadas.

Los pacientes con función renal disminuida pueden usar SPIRIVA® (tiotropio) a la dosis recomendada. Sin embargo, como todas las drogas excretadas predominantemente por vía renal, el uso de SPIRIVA® (tiotropio) debería ser monitoreado de manera estricta en pacientes con función renal disminuida en forma moderada a severa.

En pacientes con función hepática disminuida, se puede usar SPIRIVA® (tiotropio) a la dosis recomendada.

No hay experiencia en pacientes pediátricos y por lo tanto no debería ser usado.

Si usted usa más SPIRIVA® (tiotropio)

Si usted usa más SPIRIVA® (tiotropio) en un día que la dosis recomendada, hable con su médico, ya que usted puede tener un mayor riesgo de presentar un efecto secundario.

Si usted olvida usar SPIRIVA® (tiotropio)

Si usted olvida usar su dosis diaria de SPIRIVA®(tiotropio), úsela tan pronto como lo haya recordado, pero no use dos dosis al mismo tiempo o en el mismo día. Luego use su próxima dosis de la manera habitual.

Posibles efectos adversos:

Al igual que todas las medicaciones, SPIRIVA® (tiotropio) puede causar efectos secundarios, si bien no todas las personas los presentan. Los efectos adversos descritos a continuación los han experimentado personas que han tomado este medicamento y se listan de acuerdo con su frecuencia como frecuentes, poco frecuentes, raras o frecuencia no conocida.

Frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes):

- Sequedad de boca: ésta es generalmente leve

Poco frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 100 pacientes):

- Mareos
- Dolor de cabeza
- Alteraciones del gusto
- Visión borrosa
- Ritmo cardíaco alterado (fibrilación auricular)
- Inflamación de la garganta (faringitis)
- Ronquera (disfonía)
- Tos
- 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 uno de cada 1.000 pacientes):

- Dificultad para dormir (insomnio)
- Halos visuales o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento de los ojos (glaucoma)
- Aumento de la presión ocular
- Ritmo cardíaco alterado (taquicardia supraventricular)
- Aumento del ritmo cardíaco (taquicardia)
- Sentir los latidos de su corazón (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)
- 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 la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Pérdida de agua corporal (deshidratación)
- Caries dental
- Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica)
- Infecciones o ulceraciones de la piel
- Sequedad de la piel
- Tumefacción de las articulaciones

Tras la administración de SPIRIVA® (tiotropio) 18 microgramos 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). 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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, 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.

SOBREDOSIFICACION:

Altas dosis de SPIRIVA® (tiotropio) pueden llevar a signos y síntomas anticolinérgicos. Sin embargo, no se han reportado efectos adversos sistémicos anticolinérgicos luego de una única inhalación de hasta 282 mcg de SPIRIVA® (tiotropio) en voluntarios sanos.

En voluntarios sanos se ha observado conjuntivitis bilateral además de sequedad bucal luego de repetidas dosis de 141 mcg una vez al día, los cuales resolvieron bajo tratamiento. En un estudio de dosis múltiple en pacientes con EPOC con una dosis máxima diaria de 36 mcg de SPIRIVA® (tiotropio) que fue administrada durante 4 semanas, sólo se observó sequedad bucal atribuible a SPIRIVA® (tiotropio).

La intoxicación aguda por ingesta oral de cápsulas de SPIRIVA® (tiotropio) es poco probable debido a su baja biodisponibilidad oral.

Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología:

En Argentina:

Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original. No almacenar a temperatura superior a 25° C.

No congelar. Luego de la primera apertura del blíster, usar dentro de los 9 días.

PRESENTACION:

Envase con 10, 20, 30 y 60 cápsulas duras con polvo para inhalar + dispositivo HandiHaler®.

Envase de repuesto con 10, 20, 30 y 60 cápsulas duras con polvo para inhalar.

Bajo licencia de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Bingerstrasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel. (011) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.587

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

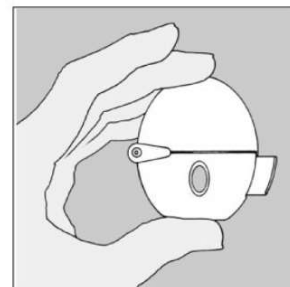
FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:
v.09

INDICACIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

El dispositivo HandiHaler® es un inhalador especialmente diseñado para la inhalación de las cápsulas de SPIRIVA® (tiotropio) y no debe usarlo para administrar ningún otro medicamento.

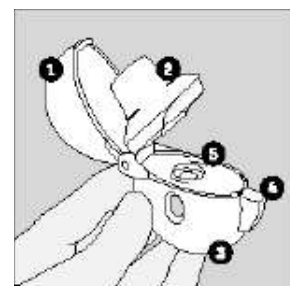
El HandiHaler® es un dispositivo para un único paciente previsto para uso múltiple.

Recuerde seguir estrictamente las instrucciones de su médico para el uso de SPIRIVA®(tiotropio). Tras el primer uso, puede usar su HandiHaler® por un lapso de hasta un año para administrar su medicación.

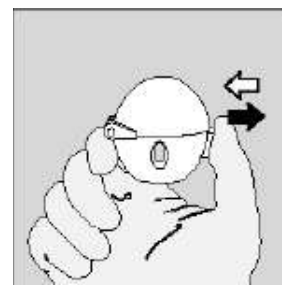


Partes que conforman el dispositivo HandiHaler®:

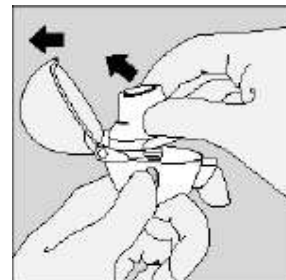
1. capuchón protector
2. boquilla
3. base
4. botón perforador
5. cámara central



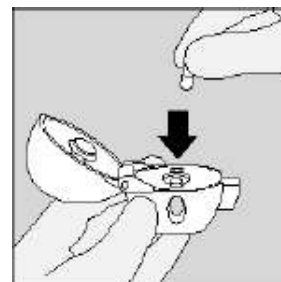
1. Para destrabar el capuchón protector, presione el botón de perforación hasta el fondo y luego suéltelo.



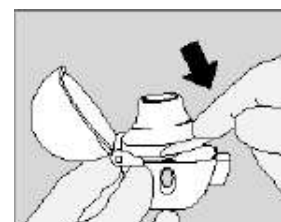
2. Abra el capuchón protector por completo tirando hacia arriba. Luego, abra la boquilla tirando hacia arriba.



3. Retire una cápsula de SPIRIVA® (tiotropio) del blíster (es importante que la retire inmediatamente antes de su uso, no anticipadamente; ver instrucciones de manipuleo del blíster) y colóquela en la cámara central (5), como se muestra en la ilustración. Es indistinto qué extremo de la cápsula coloque hacia abajo cuando la introduzca en la cámara.



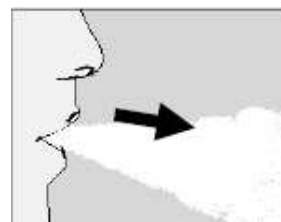
4. Cierre bien la boquilla presionándola hasta que se oiga un chasquido o clic (que indica que la pieza se encuentra correctamente colocada), dejando abierto el capuchón protector.



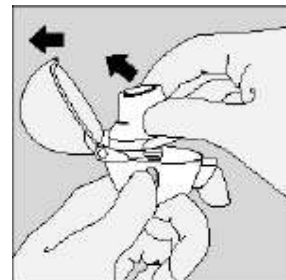
5. Sostenga el dispositivo HandiHaler® en posición vertical con la boquilla apuntando hacia arriba y oprima el botón perforador hasta el fondo una sola vez, y luego suéltelo. Esto perforará la cápsula y permitirá que la medicación se libere a través del orificio cuando usted inhale.



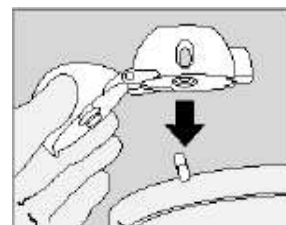
6. Exhale por completo (saque todo el aire de los pulmones). Importante: no exhalar dentro de la boquilla.



7. Lleve el HandiHaler® a su boca, coloque sus labios rodeando la boquilla y ciérrelos firmemente. Mantenga su cabeza erguida e inhale lenta y profundamente, pero a una velocidad suficiente para oír o sentir que la cápsula vibra. Continúe inhalando hasta que sus pulmones estén llenos; luego, contenga la respiración durante todo el tiempo que le sea posible sin que le incomode, a la vez que retira el HandiHaler® de la boca. Vuelva a respirar normalmente. Repita los pasos 6 y 7 una vez, para vaciar por completo la cápsula.

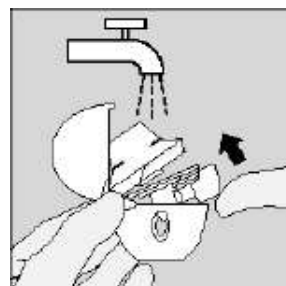


8. Abra nuevamente la boquilla. Invierta el inhalador para que salga la cápsula y deséchela. Cierre la boquilla y el capuchón protector para guardar su dispositivo HandiHaler® hasta el próximo uso.



Limpieza del dispositivo HandiHaler®

Limpie su dispositivo HandiHaler® una vez al mes. Abra el capuchón protector y la boquilla. Luego, levante el botón perforador para abrir la base. Enjuague todo el inhalador con agua tibia para eliminar cualquier resto de polvo. Seque bien el dispositivo HandiHaler® de manera de asegurarse de eliminar todo resto de agua; para eso, inviértalo sobre una toalla de papel, y luego déjelo secar con el aire ambiente, dejando abiertos el capuchón protector, la boquilla y la base. El dispositivo tarda 24 horas en secarse con el aire ambiente; por lo tanto, lávelo inmediatamente después de su uso para que esté listo para su próxima dosis al día siguiente. El exterior de la boquilla puede limpiarse con un paño húmedo, no mojado, de ser necesario.



Manipuleo del blíster

A. Separe las tiras del blíster de SPIRIVA®(tiotropio) cortándolas en forma manual por la línea troquelada.

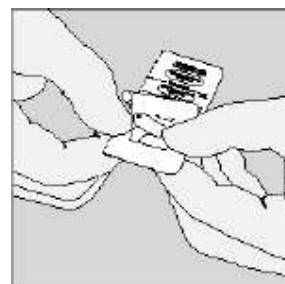


B. Retire la lámina de aluminio de la cara posterior (es importante que sea inmediatamente antes del uso) tirando de la solapa hasta descubrir por completo una de las cápsulas. Tras la primera apertura, el blíster debe usarse dentro de los 9 días siguientes.



En el caso de que una segunda cápsula quedara accidentalmente expuesta al aire en este procedimiento, dicha cápsula deberá ser desechada.

C. Retire la cápsula.



Las cápsulas de SPIRIVA®(tiotropio) contienen apenas una pequeña cantidad de polvo en su interior, con lo cual no están completamente llenas.



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300
Todos los derechos reservados



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95271743 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.19 09:26:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.19 09:26:57 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**SPIRIVA®
TIOTROPIO**

Cápsulas duras con polvo seco para inhalar

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Cada cápsula dura con polvo seco para inhalar contiene:

Tiotropio 18 mcg (equivalente a 22,5 mcg de bromuro de tiotropio monohidrato) en un excipiente de lactosa monohidrato (que contiene proteína de la leche), c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios, anticolinérgicos.

Código ATC: R03BB04

INDICACIONES: Broncodilatador

SPIRIVA® (tiotropio) está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo la bronquitis crónica y el enfisema, para la prevención de las exacerbaciones y para el tratamiento de mantenimiento de la disnea asociada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**Mecanismo de acción**

El tiotropio es una droga anticolinérgica antimuscarínica, específica, de acción prolongada. Presenta similar afinidad por los subtipos de receptores muscarínicos M₁ a M₅. En las vías aéreas, la inhibición del receptor M₃ sobre el músculo liso bronquial promueve broncodilatación. La competitividad y la naturaleza reversible de su antagonismo fue demostrada en receptores de origen animal y humano, y en preparaciones de órgano aislado. En estudios no-clínicos in-vitro e in-vivo, los efectos broncoprotectores fueron dosis-dependientes y duraron más de 24 horas. La larga duración del efecto es debido a la disociación del tiotropio de los receptores M₃ es muy lenta, exhibiendo una vida media de disociación significativamente mayor que la observada con el bromuro de ipratropio. Como anticolinérgico con amonio-cuaternario, el bromuro de tiotropio es tópicamente broncoselectivo cuando se lo administra por vía inhalada, demostrando un aceptable rango terapéutico antes de la aparición de los efectos sistémicos anticolinérgicos. La disociación de los receptores M₂ es más rápida que de los M₃, la cual en estudios funcionales in-vitro, aparece como una selectividad cinética del subtipo de receptor M₃, sobre la de los M₂. La alta potencia y la lenta disociación del receptor encuentran su correlato clínico en una acción broncodilatadora significativa y prolongada en pacientes con EPOC. La broncodilatación que sigue a la inhalación del bromuro de tiotropio es primariamente local (sobre la vía aérea), y no sistémica.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio específico de evaluación del efecto de este fármaco sobre el intervalo QT realizado en 53 voluntarios sanos, SPIRIVA® (tiotropio) administrado en dosis de 18 mcg y 54 mcg (es decir, tres veces la dosis terapéutica) a lo largo de 12 días no causó prolongación de los intervalos QT en el ECG.

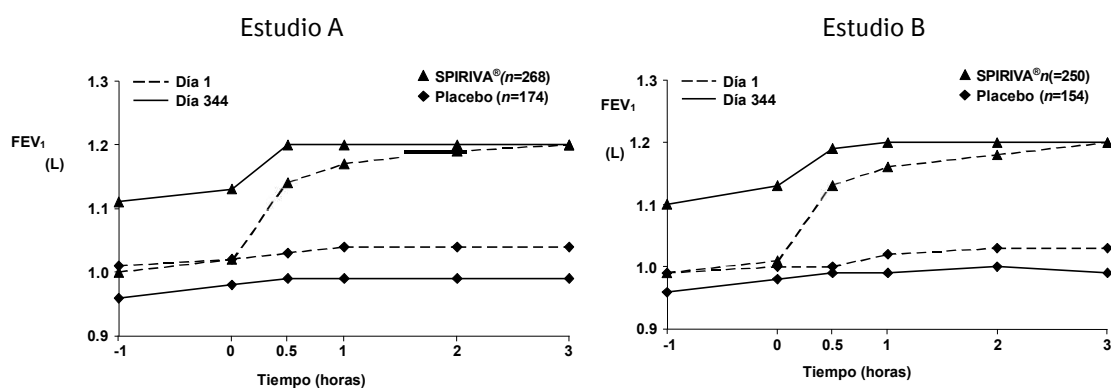
Ensayos clínicos

Eficacia clínica

El desarrollo del programa de investigaciones clínicas consistió en cuatro estudios aleatorizados doble ciego de un año de duración, dos estudios controlados contra placebo y dos controlados contra una droga activa (ipratropio), y otros dos estudios de seis meses de duración cada uno controlados con placebo y salmeterol, en total 2663 pacientes con EPOC (1308 con SPIRIVA®(tiotropio)). Estas investigaciones incluyeron la evaluación de la función pulmonar y otros parámetros como la evaluación de la disnea, exacerbaciones y calidad de vida relacionada con la salud.

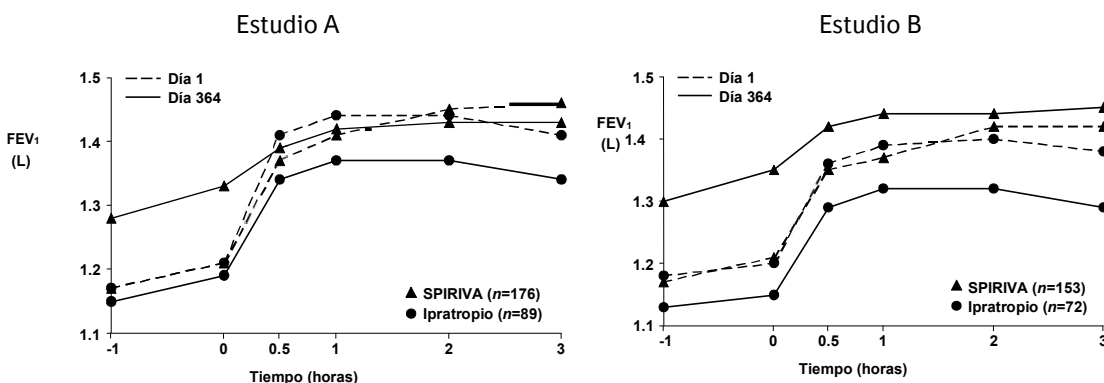
Función pulmonar: En esos estudios, el bromuro de SPIRIVA® (tiotropio), administrado una vez al día, provocó una mejoría significativa de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado del primer segundo- FEV_{1-} y de la capacidad vital forzada- FVC-) dentro de los treinta minutos siguientes a la primera dosis y que se mantuvo por 24 horas. En estudios farmacodinámicos, se alcanzó el estado estable dentro de la semana de tratamiento y el mayor porcentaje de broncodilatación se observó al tercer día. El bromuro de tiotropio mejoró significativamente el pico flujo espiratorio máximo (FEM) matutino y vespertino en las mediciones diarias de los pacientes. El efecto broncodilatador del bromuro de tiotropio se mantuvo durante todos los períodos de administración de los seis estudios clínicos de largo plazo (Figura 1-3). Estas mejorías se mantuvieron sin evidencia de tolerancia.

Figura 1: FEV_{1} promedio previo y posterior a SPIRIVA® (tiotropio) en día 1 y 344 en los dos estudios clínicos de 1 año comparado con placebo*



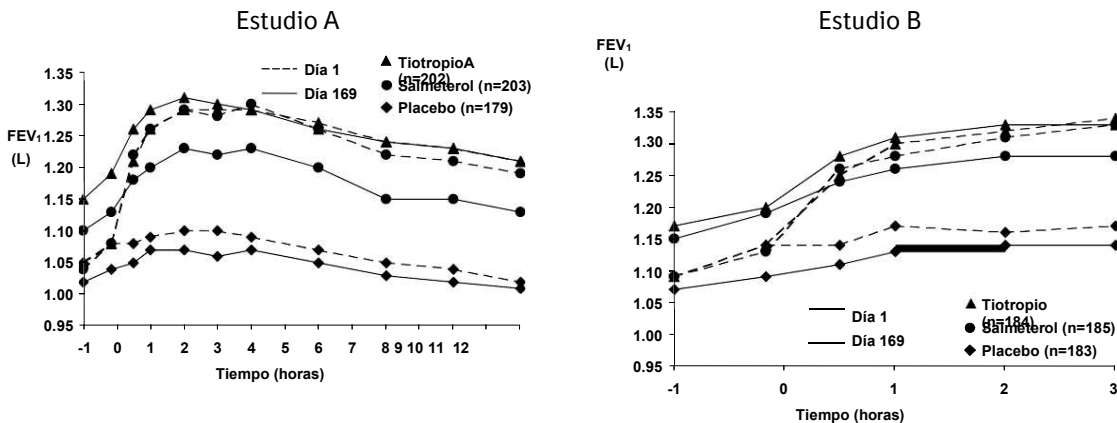
*Promedios ajustados por centro y efectos basales.

Figura 2: FEV₁ promedio previo y posterior a SPIRIVA®(tiotropio) en día 1 y 364 en los dos estudios clínicos de 1 año comparado con Ipratropio*



*Promedios ajustados por centro y efectos basales.

Figura 3: FEV₁ promedio previo y posterior a SPIRIVA® (tiotropio) en día 1 y 169 en los dos estudios clínicos de 6 meses comparado con placebo y salmeterol*



*Promedios ajustados por centro y efectos basales.

Un estudio clínico, aleatorizado comparativo con placebo realizado en 105 pacientes con EPOC demostró que la broncodilatación se mantuvo a lo largo de las 24 horas del intervalo entre las dosis en comparación con el placebo, independientemente de que SPIRIVA® (tiotropio) fuera administrado por la mañana o por la noche.

Estudios clínicos a largo plazo (6 meses a un año):

Disnea y tolerancia al ejercicio:

SPIRIVA®(tiotropio) mejoró la disnea significativamente, evaluada con el Índice de Disnea Transicional. Este efecto se mantuvo a través de todo el período de tratamiento.

El impacto de la mejoría de la disnea en las actividades funcionales en pacientes con EPOC fue investigado en dos estudios, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo. SPIRIVA® (tiotropio) mejoró significativamente los síntomas que limitan la tolerancia al ejercicio en 19.7% y 28.3% respectivamente comparados con placebo.

Calidad de vida relacionada a la salud:

SPIRIVA® (tiotropio) mejoró significativamente la calidad de vida relacionada a la salud como ha sido demostrado por el cuestionario específico de enfermedad respiratoria de St. George. La mejoría fue mantenida a través de todo el período de tratamiento.

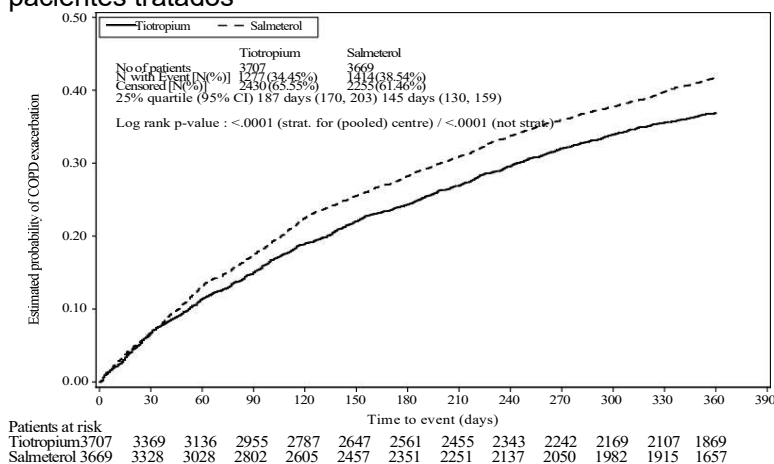
Exacerbaciones de la EPOC:

SPIRIVA® (tiotropio) redujo de manera significativa el número de exacerbaciones y prolongó el tiempo a la primera exacerbación en comparación al placebo.

Adicionalmente, en los estudios clínicos controlados con placebo a un año, SPIRIVA® (tiotropio) redujo significativamente el número de hospitalizaciones asociados a las exacerbaciones de la EPOC y prolongaron el tiempo a la primera hospitalización.

En un estudio a un año, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos, comparando el efecto terapéutico de 18 mcg of SPIRIVA® (tiotropio) una vez al día con 50 mcg de salmeterol aerosol HFA, dos veces al día, sobre la incidencia de exacerbaciones moderadas o severas en 7.376 pacientes con EPOC y una historia de exacerbaciones en el año previo.

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier estimando el tiempo a la primera exacerbación de EPOC en pacientes tratados

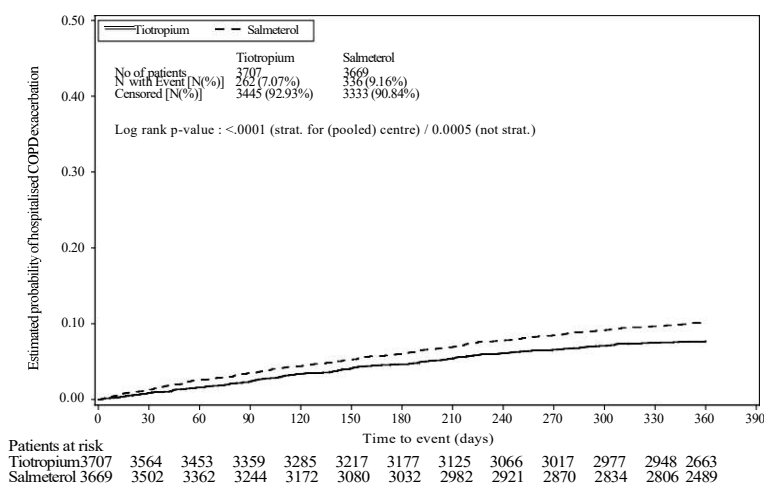


Referencias de la Figura 4:

2022 Boehringer Ingelheim, Argentina.
 Todos los derechos reservados

Estimated probability of COPD exacerbation: Probabilidad estimada de exacerbación de la EPOC
Tiotropium: Tiotropio
No. of patients: Nro. de pacientes
N with event: N con evento
Censored: Censurados
25% quartile: Cuartilo 25%
Days: Días
Log rank p-value: <.0001 (strat. for (pooled) centre) / <.0001 (not strat.): Valor p del rango logarítmico: <0,0001 (estrat. por centro (combinado)) / <0,0001 (no estrat.)
Time to event (days): Tiempo hasta el evento (días)
Patients at risk: Pacientes en riesgo
Tiotropium: Tiotropio

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier estimando el tiempo a la primera hospitalización por exacerbación de EPOC en pacientes tratados



Referencias de la Figura 5:

Estimated probability of hospitalised COPD exacerbation: Probabilidad estimada de exacerbación de la EPOC con hospitalización
Tiotropium: Tiotropio
No. of patients: Nro. de pacientes
N with event: N con evento
Censored: Censurados
Log rank p-value: <.0001 (strat. for (pooled) centre) / <.0005 (not strat.): Valor p del rango logarítmico: <0,0001 (estrat. por centro (combinado)) / <0,0005 (no estrat.)
Time to event (days): Tiempo hasta el evento (días)
Patients at risk: Pacientes en riesgo
Tiotropium: Tiotropio

Tabla 1: Resumen de los criterios de valoración para las exacerbaciones

Criterio de valoración	SPIRIVA® (tiotropio) 18 mcg (HandiHaler®) N = 3,707	Salmeterol 50 mcg (HFA aerosol) N = 3,669	Tasa (95% CI)	Valor p
Tiempo[días] a la primera exacerbación†	187	145	0.83 (0.77 - 0.90)	<0.001
Tiempo a la primera exacerbación severa(hospitalización)§	-	-	0.72 (0.61 - 0.85)	<0.001
Pacientes con ≥1 exacerbación, n (%)*	1,277 (34.4)	1,414 (38.5)	0.90 (0.85 - 0.95)	<0.001
Pacientes con ≥1 hospitalización por exacerbación severa, n (%)*	262 (7.1)	336 (9.2)	0.77 (0.66 - 0.89)	<0.001
Incidencia promedio de la tasa de exacerbación por paciente por año#	0.64	0.72	0.89 (0.83 - 0.96)	=0.002
Incidencia promedio de la tasa de hospitalización por exacerbación por paciente por año#	0.09	0.13	0.73 (0.66 - 0.82)	<0.001

† Tiempo[días] se refieren al primer cuartilo de pacientes. El análisis del tiempo al evento se efectuó con un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con datos (combinados) de centro y tratamiento como covariable; la razón se refiere a la razón de riesgos.

§ El análisis del tiempo al evento fue hecho usando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox usando como covariantes agrupadas de tratamiento del centro; no se pudo calcular el tiempo [días] para el primer cuartilo de pacientes porque fue muy baja la proporción de pacientes con exacerbaciones severas.

* El número de pacientes con eventos fue analizado usando el test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel por el centro agrupado; esta tasa se refiere a razón de riesgo.

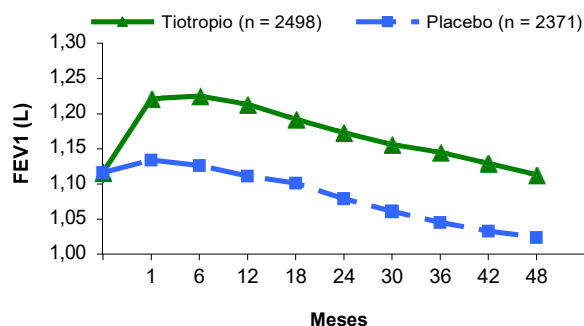
El número de eventos fue analizado usando la regresión de Poisson corregida para sobredispersión y ajustada a la exposición al tratamiento; la tasa se refiere a incidencia.

Comparado con salmeterol, SPIRIVA® (tiotropio) incrementó el tiempo a la primera exacerbación (187 días vs. 145 días), con reducción de 17% del riesgo (hazard ratio, 0.83; intervalo de confianza 95% [CI], 0.77 a 0.90; p<0.001). SPIRIVA® (tiotropio) también incrementó el tiempo a la primera exacerbación severa (hospitalizada)(*hazard ratio*, 0.72; CI 95%, 0.61 a 0.85; p<0.001), reduciendo el número anual de exacerbaciones moderadas o severas (hospitalizadas) (0.64 vs. 0.72; incidencia, 0.89; CI 95%, 0.83 a 0.96; p=0.002), y reduciendo el número anual de exacerbaciones severas (hospitalizadas) (0.09 vs. 0.13; incidencia, 0.73; CI 95%, 0.66 a 0.82; p<0.001).

Estudios clínicos a largo plazo (mayor a 1 año y hasta 4 años): En un ensayo clínico de 4 años de duración, realizado con 5993 pacientes, SPIRIVA® (tiotropio) mantuvo las mejorías en el volumen espiratorio forzado en el 1^{er} segundo (FEV₁) durante los 4 años, pero no modificó la tasa anual de disminución del FEV₁.

Figura 6. FEV₁ por la mañana, antes de la dosis (es decir, valor valle) en los grupos que recibieron SPIRIVA® (tiotropio) y placebo durante 4 años.

P < 0,001 para todos los puntos temporales posteriores a la asignación aleatorizada.



Durante el tratamiento, hubo reducción del 16% en el riesgo de muerte. La tasa de incidencia de muerte fue 4,79 por cada 100 pacientes-año en el grupo que recibió placebo versus 4,10 por cada 100 pacientes-año en el grupo que recibió tiotropio (cociente de riesgos [tiotropio/placebo] = 0,84, IC del 95%: 0,73; 0,97). El tratamiento con tiotropio redujo el riesgo de insuficiencia respiratoria en 19% (2,09 vs. 1,68 casos por cada 100 años-paciente (riesgo relativo [tiotropio/placebo] = 0,81, IC del 95%: 0,65; 1,00).

Estudio a largo plazo controlados con tiotropio como activo:

Un estudio a gran escala y largo plazo, aleatorizado, doble ciego, con control activo de tratamiento hasta 3 años ha sido realizado para comparar la eficacia y seguridad de SPIRIVA® (triotropio) RESPIMAT® y SPIRIVA® (triotropio) HANDIHALER®. (5.711 pacientes recibiendo SPIRIVA® (triotropio) RESPIMAT® a la dosis de 2.5 mcg (dosis medicinal 5 mcg); 5.694 pacientes recibiendo SPIRIVA® (triotropio) HANDIHALER®. Los criterios de valoración primarios fueron el tiempo a la primera exacerbación de EPOC, el tiempo al fallecimiento por todas las causas y en un sub-estudio (906 pacientes), el FEV₁ valle (previo a la dosis).

El tiempo a la primera exacerbación de EPOC fue similar con SPIRIVA® (triotropio) RESPIMAT® y SPIRIVA® (triotropio) HANDIHALER® (*hazard ratio* SPIRIVA® (triotropio) RESPIMAT® / SPIRIVA® (triotropio) HANDIHALER® 0.98 con un IC del 95% de 0.93 a 1.03). El número promedio de días a la primera exacerbación de EPOC fue 756 días para SPIRIVA® (triotropio) RESPIMAT® y 719 días para SPIRIVA® (triotropio) HANDIHALER®.

El efecto broncodilatador de SPIRIVA® (triotropio) RESPIMAT® fue sostenido por 120 semanas, y fue similar a SPIRIVA® (triotropio) HANDIHALER®. La diferencia promedio de FEV₁ valle para SPIRIVA® (triotropio) RESPIMAT® versus SPIRIVA® (triotropio) HANDIHALER® fue -0.010 L (CI 95% -0.038 a 0.018 mL).

La mortalidad por todas las causas fue similar durante el estudio con SPIRIVA® (tiotropio) RESPIMAT® y SPIRIVA® (tiotropio) HANDIHALER® (hazard ratio SPIRIVA® (tiotropio) RESPIMAT® / SPIRIVA® (tiotropio) HANDIHALER® 0.96 con un IC del 95% de 0.84 a 1.09).

FARMACOCINÉTICA

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

Absorción:

Luego de las inhalaciones en hombres jóvenes voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta es de 19,5 %, sugiriendo que la fracción que llega al pulmón es altamente biodisponible. Las soluciones orales de tiotropio tienen una biodisponibilidad absoluta de 2-3%. Las comidas no influyen en la absorción de tiotropio.

La concentración plasmática máxima fue observada entre el minuto 5-7 luego de la inhalación [53]. Al estado estable, la concentración pico de tiotropio en pacientes con EPOC fue de 12.9 pg/mL y disminuyó rápidamente en una cinética multicompartmental. Las concentraciones de plasma en valle fueron de 1.71 pg/mL.

Distribución:

El bromuro de tiotropio se une a proteínas plasmáticas en el 72 %, y su volumen de distribución es de 32 L/Kg.

Las concentraciones locales en pulmón son desconocidas, pero el modo de administración sugiere altas concentraciones en pulmón. Estudios en ratas han demostrado que el bromuro de tiotropio no penetra la barrera hematoencefálica de manera relevante.

Biotransformación:

El grado de biotransformación es reducido, indicado por el 74 % de la excreción de la droga madre luego de una dosis intravenosa a voluntarios jóvenes sanos.

La mayor vía de metabolización es la ruptura éster no enzimática a alcohol N-metilscopina y a ácido ditienilglicólico, ambos no han demostrado unirse a receptores muscarínicos.

Estudios *in vitro* de microsomas hepáticos demuestran que la vía enzimática, relevante sólo para un pequeño porcentaje del metabolismo del bromuro de tiotropio (<20 % de la droga administrada endovenosa), utilizada es la oxidación dependiente del citocromo P450 y posterior conjugación con glutatión a una variedad de metabolitos fase II.

Esta vía puede ser bloqueada por inhibidores de las isoenzimas CYP450 2D6 (y 3A4) como la quinidina, ketoconazol y gestodeno. Así las isoenzimas CYP450 2D6 y 3A4 están involucradas en la vía metabólica que es la responsable de la eliminación de pequeños porcentajes de la dosis. El bromuro de tiotropio aún en concentraciones supratrapéuticas no inhibe las isoenzimas CYP450:1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A en microsomas hepáticos humanos.

Eliminación:

La semivida efectiva del tiotropio luego de la inhalación está en un rango entre 27-45 horas en voluntarios sanos y pacientes con EPOC. El clearance total fue de 880 ml/min luego de la administración intravenosa en sujetos jóvenes voluntarios sanos. La excreción urinaria de droga madre en sujetos jóvenes voluntarios sanos es 74 % de la dosis endovenosa administrada. Luego

de la inhalación en pacientes con EPOC al estado estable, la excreción urinaria es de 7% (1.3 ug) de la dosis sin cambios por 24 horas., siendo el remanente la droga no-absorbida del intestino que es eliminada por heces. El clearance renal excedió el clearance de creatinina, indicando secreción urinaria. Luego de la inhalación crónica una vez por día en pacientes con EPOC, se alcanzó el estado estable al día 7 sin acumulación posterior.

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

Poblaciones especiales:

Ancianos:

Como se espera de todas las drogas de predominio de excreción renal, la edad avanzada está asociada a disminución del clearance renal de bromuro de tiotropio, debido a la disminución de la función renal (365 ml/min en pacientes con EPOC menores a 65 años a 271 ml/min en pacientes con EPOC mayores de 65 años). Esto no resultó en el correspondiente incremento de los valores de área bajo la curva (AUC)_{0-6 horas, estado estable} o concentración máxima (C_{max}), estado estable .

Pacientes con función renal disminuida:

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

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

Pacientes con función hepática disminuida:

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada de SPIRIVA® (tiotropio) es la inhalación de una cápsula una vez al día con el HandiHaler® siempre al mismo horario (vea las Instrucciones de uso del HandiHaler®).

La cápsula de SPIRIVA® (tiotropio) no debe ser ingerida.

Poblaciones especiales

Los pacientes añosos pueden usar SPIRIVA® (tiotropio) a las dosis recomendadas.

Los pacientes con función renal disminuida pueden usar SPIRIVA® (tiotropio) a la dosis recomendada. Sin embargo, como todas las drogas excretadas predominantemente por vía renal, SPIRIVA® (tiotropio) debería ser monitoreado de manera estricta en pacientes con función renal disminuida en forma moderada a severa (ver Advertencias).

En pacientes con función hepática disminuida, se puede usar SPIRIVA® (tiotropio) a la dosis recomendada.

Población pediátrica

No existe experiencia en torno al uso de SPIRIVA® (tiotropio) en bebés y niños; por ende, este medicamento no debe ser utilizado en este grupo etario.

Método de administración

Las cápsulas de SPIRIVA® (tiotropio) no deben tragarse.

CONTRAINDICACIONES:

La inhalación del polvo de bromuro de tiotropio está contraindicada en pacientes con historia de hipersensibilidad a la atropina o sus derivados, por ejemplo: ipratropio u oxitropio, o cualquiera de sus componentes (ver la composición y Advertencias y Precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:

SPIRIVA® (tiotropio), como broncodilatador de mantenimiento usado una vez al día, no debería ser usado para el tratamiento inicial de episodios agudos de broncoespasmo, como, por ejemplo, para el tratamiento de rescate.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata luego de la inhalación de SPIRIVA® (tiotropio).

Como con otra droga anticolinérgica, SPIRIVA® (tiotropio) debería ser usado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical. Los medicamentos inhalados pueden causar broncoespasmo inducido por inhalación.

SPIRIVA® (tiotropio) se debe utilizar con precaución en pacientes con: infarto de miocardio reciente, 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 (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) 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 carácter moderada a severa (clearance de creatinina menor o igual a 50 ml/min), SPIRIVA® (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.

Los pacientes deben ser instruidos en la correcta administración de las cápsulas de SPIRIVA® (tiotropio). Se debería tener precaución en evitar la aplicación del polvo en los ojos. Pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular o disconfort, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión conjuntival y edema corneal. Si cualquiera de estos signos y síntomas oculares aparecieran, el paciente deberá interrumpir el uso de SPIRIVA® (tiotropio) y concurrir en forma inmediata al médico especialista.

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

SPIRIVA® (tiotropio) no deberá ser usado más de una vez al día.

Las cápsulas de SPIRIVA® (tiotropio) deben ser usadas solamente con el dispositivo HandiHaler®.

Este producto contiene 5,5 mg de lactosa monohidrato por cápsula. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

Interacciones:

Aunque formalmente no se ha realizado ningún estudio sobre interacciones medicamentosas, la inhalación de SPIRIVA® (tiotropio) en polvo ha sido usada con la administración concomitante de

otras drogas comúnmente usadas en el tratamiento de la EPOC, como los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, corticoides orales e inhalados, sin presentar evidencia clínica de interacciones medicamentosas.

No se ha encontrado que alteren la exposición a SPIRIVA® (tiotropio), los agonistas beta adrenérgicos de acción prolongada (LABA) o corticoesteroides inhalados (ICS).

La coadministración de otras drogas anticolinérgicas con SPIRIVA® (tiotropio), no ha sido estudiada y por lo tanto no se recomienda su uso simultáneo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Hay limitados datos clínicos sobre el uso de tiotropio en el embarazo. En estudios preclínicos no se han observado efectos nocivos, directos o indirectos, sobre toxicidad reproductiva a las dosis clínicamente relevantes. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de SPIRIVA® (tiotropio) durante el embarazo.

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

Por ello, SPIRIVA® (tiotropio) no debería ser usado en mujeres embarazadas o en 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 SPIRIVA® (tiotropio) debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con SPIRIVA® (tiotropio) para la mujer.

Fertilidad: No hay datos clínicos disponibles de tiotropio sobre fertilidad. Un estudio no-clínico realizado con SPIRIVA® (tiotropio) no mostró indicios de ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias:

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

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Muchas de las reacciones adversas pueden ser asignadas a las propiedades anticolinérgicas de SPIRIVA® (tiotropio).

Resumen tabulado de reacciones adversas

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 tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

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
<u>Reacciones adversas metabólicas y nutricionales:</u>	
Deshidratación	No conocida
<u>Reacciones adversas del sistema nervioso:</u>	
Mareo	Poco frecuente
Insomnio	Rara
Cefalea	Poco frecuente
Alteraciones del gusto	Poco frecuente
<u>Reacciones adversas oculares:</u>	
Visión borrosa	Poco frecuente
Glaucoma	Rara
Aumento de la presión intraocular	Rara
<u>Reacciones adversas cardíacas:</u>	
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Taquicardia supraventricular	Rara
Taquicardia	Rara
Palpitaciones	Rara
<u>Reacciones adversas respiratorias, torácicas y mediastinales:</u>	
Faringitis	Poco frecuente
Disfonía	Poco frecuente
Tos	Poco frecuente
Broncoespasmo	Rara
Epistaxis	Rara
Laringitis	Rara
Sinusitis	Rara
<u>Reacciones adversas gastrointestinales:</u>	
Sequedad bucal	Frecuente
Reflujo gastroesofágico	Poco frecuente
Constipación	Poco frecuente
Candidiasis orofaríngea	Poco frecuente
Obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico	Rara
Gingivitis	Rara
Glositis	Rara
Disfagia	Rara

Estomatitis	Rara
Nauseas	Rara
Caries dental	No conocida
<i>Reacciones adversas de piel, tejido celular subcutáneo, y del sistema inmune:</i>	
Rash	Poco frecuente
Urticaria	Rara
Prurito	Rara
Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones de hipersensibilidad inmediata)	Rara
Angioedema	Rara
Reacción anafiláctica	No conocida
Infecciones de la piel y úlceras cutáneas	No conocida
Sequedad de la piel.	No conocida
<i>Reacciones adversas del tejido musculoesquelético y del tejido conjuntivo:</i>	
Tumefacción de las articulaciones.	No conocida
<i>Reacciones adversas renales y urinarias:</i>	
Disuria	Poco frecuente
Retención urinaria	Poco frecuente
Infecciones urinarias.	Rara

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 SPIRIVA® (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.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

SOBREDOSIFICACION:

Síntomas

Altas dosis de SPIRIVA® (tiotropio) pueden llevar a signos y síntomas anticolinérgicos.

Sin embargo, no se han reportado efectos adversos sistémicos anticolinérgicos luego de una única inhalación de hasta 282 mcg de SPIRIVA® (tiotropio) en voluntarios sanos.

En voluntarios sanos se ha observado conjuntivitis bilateral además de sequedad bucal luego de repetidas dosis de 141 mcg una vez al día, que se resolvieron mientras los voluntarios aún estaban bajo tratamiento. En un estudio de dosis múltiple en pacientes con EPOC con una dosis máxima diaria de 36 mcg de SPIRIVA® (tiotropio) que fue administrado durante 4 semanas, sólo se observó sequedad bucal atribuible a SPIRIVA® (tiotropio).

Es improbable que se produzca una intoxicación aguda por la ingesta oral de las cápsulas de SPIRIVA® (tiotropio), debido a la baja biodisponibilidad oral de este fármaco.

Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología:

En Argentina:

Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original. No almacenar a temperatura superior a 25° C.
No congelar. Luego de la primera apertura del blíster, úselo dentro de los 9 días.

PRESENTACION:

Envase con 10, 20, 30 y 60 cápsulas duras con polvo para inhalar + dispositivo HandiHaler®.
Envase de repuesto con 10, 20, 30 y 60 cápsulas duras con polvo para inhalar.

Bajo licencia de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

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

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel. (011) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.587

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:

v.09



© 2021 Boehringer Ingelheim, Argentina.

OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95271743 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.19 09:27:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.19 09:27:09 -03:00

Proyecto de rótulo

Spiriva®
Tiotropio
18 mcg

Vía de administración: Oral por inhalación, mediante dispositivo especial HandiHaler

BI Logo

30 cápsulas duras con polvo seco para inhalar + dispositivo HandiHaler®

Industria Alemana

VENTA BAJO RECETA

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Indicaciones, posología, modo de uso, contraindicaciones, advertencias e información adicional: Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original. No almacenar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

Luego de la primera apertura del blíster, úselo dentro de los 9 días.

Cada cápsula dura con polvo seco para inhalar contiene: Bromuro de tiotropio monohidrato 22,5 mcg (equivalente a 18 mcg de Tiotropio), en un excipiente de lactosa monohidrato, c.s.

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.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.Tel: (011) 4704-8600

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.587. Venta bajo receta.

Dir. Téc.: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

NOTA: idem para el envase con 10, 20, y 60 cápsulas duras con polvo para inhalar + dispositivo HandiHaler.

Envases de repuesto con 10, 20, 30 y 60 cápsulas duras con polvo para inhalar.

FV

L



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95271743 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.19 09:27:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.19 09:27:21 -03:00

Proyecto de rótulo

Spiriva®
Tiotropio
18 mcg

Vía de administración: Oral por inhalación, mediante dispositivo especial HandiHaler

BI Logo

5 cajas con 30 cápsulas duras con polvo seco para inhalar + dispositivo HandiHaler®

Industria Alemana

VENTA BAJO RECETA

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Indicaciones, posología, modo de uso, contraindicaciones, advertencias e información adicional: Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original. No almacenar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

Luego de la primera apertura del blíster, úselo dentro de los 9 días.

Cada cápsula dura con polvo seco para inhalar contiene:

Bromuro de tiotropio monohidrato 22,5 mcg
(equivalente a 18 mcg de Tiotropio)

en un excipiente de lactosa monohidrato, c.s.

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.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.Tel: (011) 4704-8600

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.587. Venta bajo receta.

Dir. Téc.: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

Nota: idem para el envase de 5 cajas con 60 cápsulas duras con polvo para inhalar + dispositivo HandiHaler.

FV

L



OSTROWER Marcelo Carlos
CUIL 20214793300



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95271743 ROT UHE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.19 09:27:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.19 09:27:40 -03:00