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

DISPOSICIÓN N° 6941

BUENOS AIRES, 11 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008238-10-7 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. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SPIRIVA / BROMURO DE TIOTROPIO MONOHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, BROMURO DE TIOTROPIO MONOHIDRATO 22,5 mcg (equivalente a 18 mcg de tiotropio), 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 185 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 / BROMURO DE TIOTROPIO MONOHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, BROMURO DE TIOTROPIO MONOHIDRATO 22,5 mcg (equivalente a 18 mcg de tiotropio), aprobada por Certificado Nº 50.587 y Disposición Nº 7198/02, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, cuyos textos constan de fojas 139 a 180.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7198/02 los prospectos autorizados por las fojas 139 a 152, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; 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 1-0047-0000-008238-10-7

DISPOSICIÓN Nº 6941

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

nc

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....6..9..4...1.. 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 S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SPIRIVA / BROMURO DE TIOTROPIO MONOHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, BROMURO DE TIOTROPIO MONOHIDRATO 22,5 mcg (equivalente a 18 mcg de tiotropio).-

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° 2714/09.-	Prospectos de fs. 139 a 180, corresponde desglosar de fs. 139 a 152.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Titular del Certificado de Autorización Nº 50.587 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 11 OCT 2011 del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-008238-10-7

DISPOSICIÓN Nº 6941

nc

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

A.N.M.A.T. FOLIO 152 MESA DE ENTRADA

dosis múltiple en pacientes con EPOC con una dosis máxima diaria de 36 mcg de bromuro de tiotropio que fue administrado durante 4 semanas, sólo se observó sequedad bucal atribuible a tiotropio.
La intoxicación aguda por ingesta oral de cápsulas de bromuro de tiotropio es poco probable debido a su baja biodisponibilidad oral.
"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
Conservar en su envase original. No almacenar a temperatura superior a 25° C.
No congelar. Luego de la primera apertura del blister, úselo dentro de los 9 días.

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

6941

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

A.N.M.A.T. FOLIO 139 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

----------**Información al Profesional**----------

SPIRIVA®
TIOTROPIO

Cápsulas duras con polvo seco para inhalar
Venta bajo receta Médica INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

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:
Broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada.

INDICACIONES: Broncodilatador
SPIRIVA 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:
Código ATC: R03BB04 (otras drogas inhalatorias para las enfermedad obstructiva pulmonar)

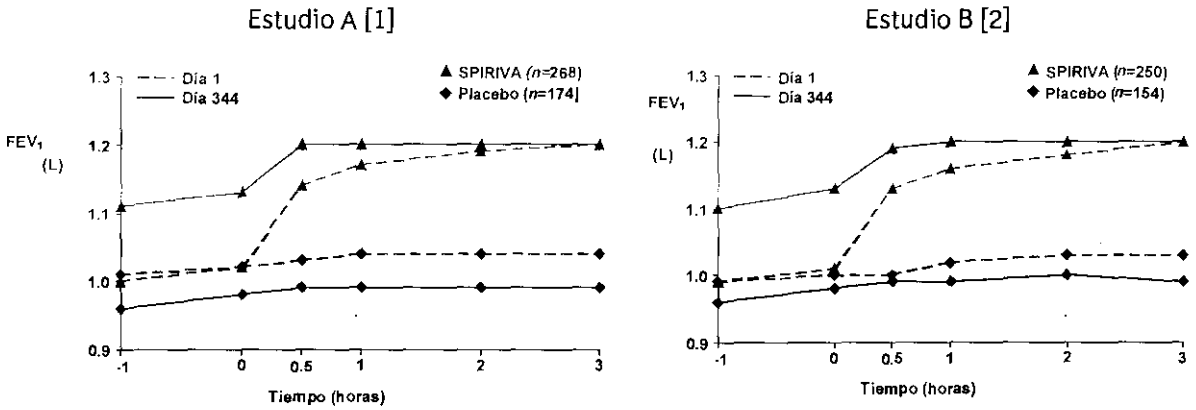
El bromuro de tiotropio es una droga anticolinérgica antimuscarínica, específica, de acción prolongada. Presenta similar afinidad por los subtipos de receptores muscarínicos M_1 a M_5. En las vías aéreas, la inhibición del receptor M_3 sobre el músculo liso bronquial promueve broncodilatación. La competitividad y la naturaleza reversible de su antagonismo fue demostrada en receptores de origen animal y humano, y en preparaciones de órgano aislado. En estudios no-clínicos *in-vitro* e *in-vivo*, los efectos broncoprotectores fueron dosis-dependientes y duraron más de 24 horas. La larga duración del efecto es debido a la disociación muy lenta de los receptores M_3, exhibiendo una vida media de disociación significativamente mayor que la observada con el bromuro de ipratropio. Como anticolinérgico con amonio-cuaternario, el bromuro de tiotropio es tópicamente broncoselectivo cuando se lo administra por vía inhalada, demostrando un aceptable rango terapéutico antes de la aparición de los efectos sistémicos anticolinérgicos. La disociación de los receptores M_2 es más rápida que de los M_3, la cual en estudios funcionales *in-vitro*, aparece como una selectividad cinética del subtipo de receptor M_3, sobre la de los M_2. 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.
El desarrollo del programa de investigaciones clínicas consistió en cuatro estudios randomizados 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 tiotropio). Estas investigaciones estudiaron la medición de la función pulmonar y otros parámetros como la evaluación de la disnea, exacerbaciones y calidad de vida relacionada con la salud.
En esos estudios, el bromuro de 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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 140 MESA DE ENTRADAS

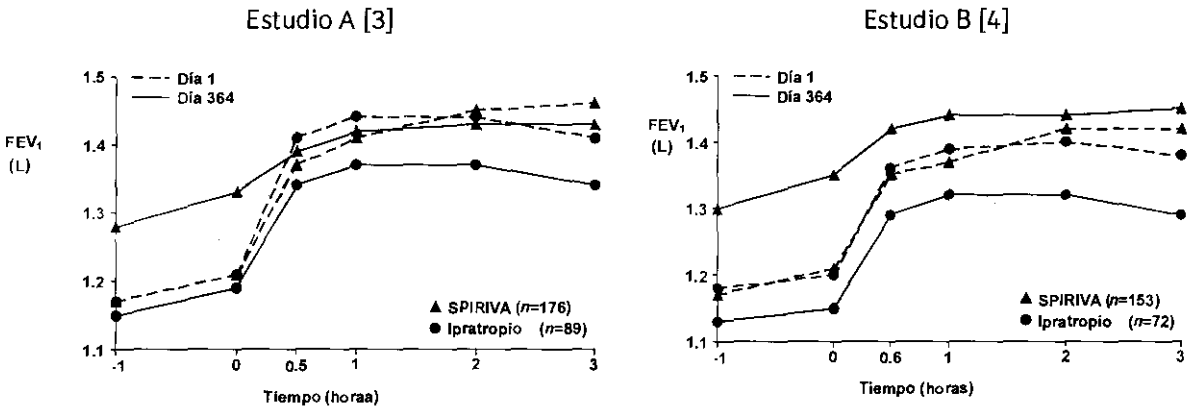
capacidad vital forzada- FVC-) dentro de los treinta minutos siguientes a la primera dosis y que se mantuvo por 24 horas. En estudios farmacodinámicos, se alcanzó el estado estable dentro de la semana de tratamiento y el mayor porcentaje de broncodilatación se observó al tercer día. El bromuro de tiotropio mejoró significativamente el pico flujo espiratorio 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 en día 1 y 344 en los dos estudios clínicos de 1 año comparado con placebo*



*Promedios ajustados por centro y efectos basales.

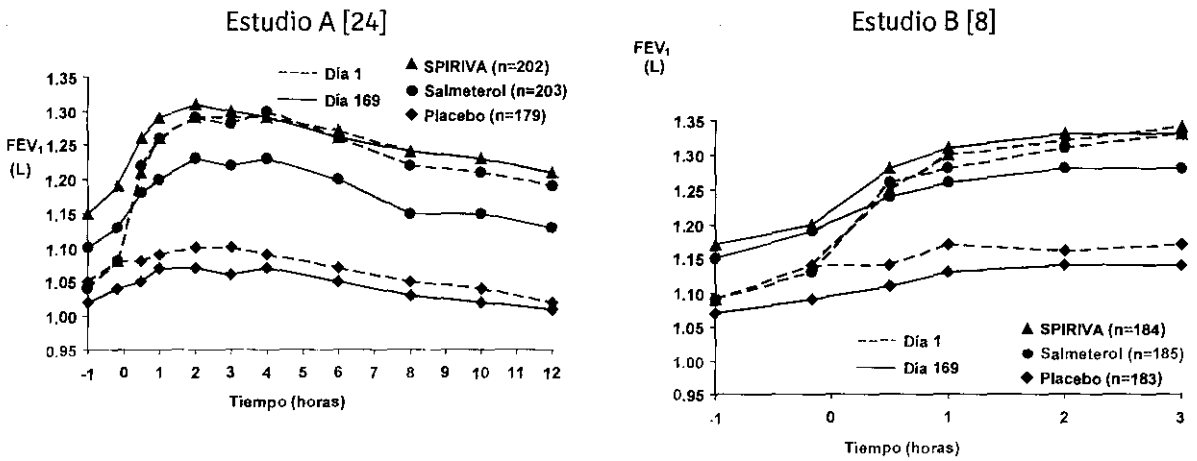
Figura 2: FEV_1 promedio previo y posterior a SPIRIVA en día 1 y 364 en los dos estudios clínicos de 1 año comparado con Ipratropio*



*Promedios ajustados por centro y efectos basales.

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

Figura 3: FEV_1 promedio previo y posterior a SPIRIVA en día 1 y 169 en los dos estudios clínicos de 6 meses comparado con placebo y Salmeterol*



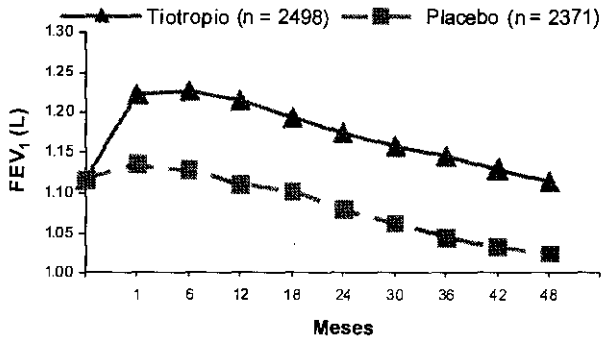
*Promedios ajustados por centro y efectos basales.

Un estudio clínico, randomizado, placebo controlado, en 105 pacientes con EPOC demostró que la broncodilatación se mantenía a través de las 24 horas en comparación con el placebo, independientemente si la droga se administraba a la mañana o la noche.
Los siguientes efectos terapéuticos beneficiosos sobre la salud fueron demostrados en los estudios clínicos hasta 1 año:
El bromuro de 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 bromuro de tiotropio redujo de manera significativa el número de exacerbaciones y prolongó el tiempo a la primera exacerbación en comparación al placebo.
El bromuro de 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.
Adicionalmente, en los estudios clínicos controlados con placebo a un año, el bromuro de tiotropio redujo significativamente el número de hospitalizaciones asociados a las exacerbaciones de la EPOC y prolongaron el tiempo a la primera hospitalización.
El impacto en la mejoría de la disnea en el ejercicio fue investigado en dos estudios doble ciegos, placebos controlados, randomizados en pacientes con EPOC. En estos estudios, SPIRIVA mejoró significativamente los síntomas de limitación al ejercicio en 19.7% y 28.3% comparado con placebo.
En un estudio sobre el efecto de SPIRIVA en 53 voluntarios sanos sobre el intervalo QT del electrocardiograma, se observó que 18 y 54 mcg (tres veces la dosis terapéutica) por día durante doce días, no lo prolongaba.
En un ensayo clínico de 4 años de duración, realizado con 5993 pacientes, SPIRIVA mantuvo las mejorías en el volumen espiratorio forzado en el 1er segundo (FEV_1) durante los 4 años, pero no modificó la tasa anual de disminución del FEV_1.

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

N.M.A.T. FOLIO 142 MESA DE ENTRADAS

Figura 4. FEV_1 por la mañana, antes de la dosis (es decir, valor valle) en los grupos que recibieron 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 4,78 por cada 100 pacientes-años en el grupo que recibió placebo versus 4,10 por cada 100 pacientes-años en el grupo que recibió tiotropio (cociente de riesgo [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 pacientes-años (riesgo relativo [tiotropio/placebo] = 0,81, IC del 95%: 0,65; 1,00).

FARMACOCINÉTICA

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

Absorción: 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. Se espera que en base a la estructura química derivado del amonio cuaternario, el bromuro de tiotropio es pobremente absorbido del tracto gastrointestinal. Las comidas no influencian la absorción de tiotropio. Las soluciones orales tienen una biodisponibilidad absoluta del 2-3 %. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen 5 minutos luego de la inhalación.

Distribución: Estudios en ratas han demostrado que el bromuro de tiotropio no penetra la barrera hematoencefálica de manera relevante. El bromuro de tiotropio se une a proteínas plasmáticas en el 72 %, y su volumen de distribución es de 32 l/Kg. En estado estable, los niveles plasmáticos de bromuro de tiotropio en pacientes con EPOC, cuando se lo dosó a los 5 minutos luego de la inhalación de 18 mcg/dosis, fue de 17-19 pg/ml en el pico plasmático, y disminuyó rápidamente con una cinética multicompartimental. Las concentraciones "valle" en el estado estable fueron 3-4 pg/ml. Las concentraciones locales en pulmón son desconocidas, pero el modo de administración sugiere altas concentraciones en pulmón.

Biotransformación: El metabolismo es pequeño, indicado por el 74 % de la excreción de la droga madre luego de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos. La mayor vía de metabolización es la ruptura éster no enzimática a alcohol N-metilscopina y a ácido 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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 143 MESA DE ENTRADA

oxidación dependiente del citocromo P450 y posterior conjugación con glutation 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 supraterapéuticas no inhibe las isoenzimas CYP450:1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A en microsomas hepáticos humanos.

Eliminación: La vida media de eliminación terminal de bromuro de tiotropio luego de la inhalación fue entre 5 y 6 días. Luego de la inhalación crónica una vez al día en pacientes con EPOC, el estado estable se alcanzó a la segunda a tercera semana sin acumulación posterior. La excreción urinaria de droga madre en sujetos jóvenes voluntarios sanos fue 74 % de la dosis endovenosa administrada. Luego de la inhalación, la excreción urinaria de bromuro de tiotropio fue 14 % de la dosis, dependiendo principalmente de la droga no-absorbida del intestino que es eliminada por heces. El clearance total fue de 880 ml/min luego de la administración endovenosa en sujetos jóvenes voluntarios sanos con una variabilidad interindividual de 22 %. El clearance renal excedió el clearance de creatinina, indicando secreción urinaria. El bromuro de tiotropio demuestra una farmacocinética lineal en el rango terapéutico luego de la administración endovenosa e inhalada en polvo seco.

Poblaciones especiales:

Ancianos: Como se espera de todas las drogas de predominio de excreción renal, la edad avanzada está asociada a disminución del clearance renal de bromuro de tiotropio, debido a la disminución de la función renal (326 ml/min en pacientes con EPOC menores a 58 años a 163 ml/min en pacientes con EPOC mayores de 70 años). La excreción en orina del bromuro de tiotropio luego de su inhalación disminuye de 14 % (sujetos jóvenes voluntarios sanos) a 7 % (pacientes con EPOC). Sin embargo las concentraciones plasmáticas no cambian significativamente con la edad avanzada en pacientes con EPOC si se compara la variabilidad inter e intra-individual (43% de incremento en el área bajo la curva entre 0 y 4 hs post-administración del polvo seco).

Pacientes con función renal disminuida: En común a otras drogas con predominio de excreción renal, la insuficiencia renal está asociada al aumento de la concentración plasmática y reducción del clearance renal de la droga luego de la administración intravenosa y de polvo seco inhalado. El leve deterioro de la función renal (CL_{CR} 50-80 ml/min), el cual se observa a menudo en pacientes añosos, reveló un incremento leve de la concentración plasmática de bromuro de tiotropio (39 % de aumento del área bajo la curva 0-4 horas después de la infusión endovenosa). 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 área bajo la curva 0-4 horas), lo que fue confirmado también por las concentraciones plasmáticas luego de la inhalación de polvo seco.

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

DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada de SPIRIVA 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 bromuro de tiotropio no debe ser ingerida.

Los pacientes añosos pueden usar el bromuro de tiotropio a las dosis recomendadas.

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

Los pacientes con función renal disminuida pueden usar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Sin embargo, como todas las drogas excretadas predominantemente por vía renal, el bromuro de 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 bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.
No hay experiencia en pacientes pediátricos y por lo tanto no debería ser usado.

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 de la lista de excipientes).

Hipersensibilidad a sus componentes o a atropínicos. No se recomienda para iniciar tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, obstrucción vesical; evitar el contacto del polvo con la mucosa ocular. Puede presentarse reacciones de hipersensibilidad inmediata. En compromiso renal moderado o severo (depuración de creatinina < ó = 50 ml/min) monitorizar de cerca. Los medicamentos inhalados pueden ocasionar broncoespasmo inducido por inhalación. No usar más de una vez por día.

ADVERTENCIAS:
El bromuro de 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 bromuro de tiotropio en polvo.
Como con otra droga anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debería ser usado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical.
Las drogas inhaladas pueden causar broncoespasmo inducido por inhalación.
Como todas las drogas excretadas predominantemente por vía renal, el bromuro de tiotropio debería ser monitoreado de manera estricta en pacientes con función renal disminuida de carácter moderada a severa (clearance de creatinina menor o igual a 50 ml/min).
Los pacientes deben ser instruidos en la correcta administración de las cápsulas de SPIRIVA. 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 aparecieran, el paciente deberá concurrir en forma inmediata al médico especialista.
Las gotas oculares mióticas no son consideradas tratamiento efectivo.
El bromuro de tiotropio no deberá ser usado más de una vez al día.
Las cápsulas de bromuro de tiotropio deben ser usadas solamente con el HandiHaler.
Una cápsula de SPIRIVA contiene 5.5 mcg de monohidrato de lactosa.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 145 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

PROYECTO DE PROSPECTO

PRECAUCIONES:

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas
No hay estudios de los efectos del bromuro de tiotropio sobre la habilidad para conducir máquinas. La aparición como reacción adversa de visión borrosa o vértigos puede influenciar en la habilidad para manejar o conducir máquinas.
Fertilidad, Embarazo y Lactancia: Para el bromuro de tiotropio no hay datos clínicos disponibles sobre su administración en el embarazo. En estudios preclínicos no se han observado efectos nocivos, directos o indirectos, sobre el embarazo, desarrollo del embrión y del feto, parto o crecimiento neonatal posterior.
No hay datos clínicos de mujeres en lactancia. Basados en estudios en roedores, pequeñas cantidades de bromuro de tiotropio se excretan por leche materna.
Por ello, el bromuro de tiotropio no debería ser usado en mujeres embarazadas o en lactancia, a menos que los beneficios superen a los posibles riesgos del niño por nacer o nacido.

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

Interacciones: Aunque formalmente no se ha realizado ningún estudio sobre interacciones medicamentosas, la inhalación del bromuro de 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.
Limitada información está disponible en dos estudios clínicos acerca de la coadministración de bromuro de tiotropio con otras drogas anticolinérgicas. La administración aguda en una sóla dosis de bromuro de ipratropio asociada a la administración crónica de SPIRIVA en 64 pacientes con EPOC y 35 voluntarios sanos, no ha estado asociada a mayor incidencia de reacciones adversas, cambios en los signos vitales o cambios electrocardiográficos. Sin embrago, la coadministración de otras drogas anticolinérgicas con SPIRIVA, no ha sido estudiada y por lo tanto no se recomienda su uso simultáneo.

REACCIONES ADVERSAS:
Muchas de las reacciones adversas pueden ser asignadas a las propiedades anticolinérgicas de SPIRIVA.
Las reacciones adversas medicamentosas se identificaron a partir de datos provenientes de los ensayos clínicos y de los reportes espontáneos durante la etapa post-comercialización del fármaco. La base de datos de ensayos clínicos incluye 9647 pacientes tratados con tiotropio en 28 ensayos clínicos controlados con placebo. Los períodos de tratamiento oscilaron entre cuatro semanas y cuatro años, lo que representa 12469 personas-años de exposición a tiotropio.
Reacciones adversas metabólicas y nutricionales: Deshidratación
Reacciones adversas del sistema nervioso: Vértigos, insomnio.
Reacciones adversas oculares: Visión borrosa, aumento de la presión intraocular y glaucoma.
Reacciones adversas cardíacas: taquicardia y palpitaciones. Taquicardia supraventicular y fibrilación auricular.
Reacciones adversas respiratorias, torácicas y mediastinales: Disfonía, tos, broncoespasmo, epistaxis, laringitis, faringitis, sinusitis.
Reacciones adversas gastrointestinales: Sequedad bucal, usualmente leve. Candidiasis orofaríngea. Constipación y reflujo gastroesofágico. Obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico, disfagia, estomatitis, gingivitis, glositis.

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

FOLIO 146 MESA DE ENTRADA

Reacciones adversas de piel, tejido celular subcutáneo, y del sistema inmune: Rash, urticaria, prurito reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones de hipersensibilidad inmediata). Angioedema, infecciones de la piel y úlceras cutáneas, sequedad de la piel.
Reacciones adversas del tejido musculoesquelético: Inflamación de las articulaciones.
Reacciones adversas renales y urinarias: Disuria y retención urinaria (usualmente en hombres con factores predisponentes), infecciones urinarias.

SOBREDOSIFICACION:
Altas dosis de bromuro de tiotropio pueden llevar a signos y síntomas anticolinérgicos.
Sin embargo no se han reportado efectos adversos sistémicos anticolinérgicos luego de una única inhalación de hasta 282 mcg de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos.
En voluntarios sanos se ha observado conjuntivitis bilateral además de sequedad bucal luego de repetidas dosis de 141 mcg una vez al día, lo cuales resolvieron bajo tratamiento. En un estudio de dosis múltiple en pacientes con EPOC con una dosis máxima diaria de 36 mcg de bromuro de tiotropio que fue administrado durante 4 semanas, sólo se observó sequedad bucal atribuible a tiotropio.
La intoxicación aguda por ingesta oral de cápsulas de bromuro de tiotropio es poco probable debido a su baja biodisponibilidad oral.
"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
Conservar en su envase original. No almacenar a temperatura superior a 25° C.
No congelar. Luego de la primera apertura del blister, úselo dentro de los 9 días.

PRESENTACION:
Envase con 10 cápsulas duras con polvo para inhalar + dispositivo HandiHaler.
Envase con 30 cápsulas duras con polvo para inhalar + dispositivo HandiHaler.
Envase de repuesto con 30 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.
Fabricado por Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.
1809 Wilson Road, Columbus – Ohio. Estados Unidos

Importado por:
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Av. del Libertador 7208, Buenos Aires Tel. (011) 4704-8333
Directora Técnica: Farm. Romina Farrú
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.587

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:

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

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

FOLIO 147 MESA DE ENTRADA

PROYECTO DE PROSPECTO

----------Información al Paciente----------

SPIRIVA®
TIOTROPIO

Cápsulas duras con polvo seco para inhalar
VENTA BAJO RECETA MÉDICA INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, consulte con el médico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.

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.

¿Qué contiene cada envase de SPIRIVA?:
Cápsulas duras con polvo para inhalar con Bromuro de tiotropio + dispositivo HandiHaler

¿Qué es y para qué se utiliza Spiriva?
SPIRIVA 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 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.

No use SPIRIVA
- Si usted es alérgico al tiotropio o a cualquiera de los otros componentes de la fórmula (Ver los excipientes)
- Si usted es alérgico a la atropina o sustancias relacionadas a la misma, por ej. ipratropio u oxitropio

Siempre debe comunicarle a su médico si:
- Está tomando algún otro producto medicinal que contenga ipratropio u oxitropio
- Está embarazada, piensa usted que está embarazada o está en periodo de lactancia (amamantando)
- Está sufriendo visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos (debido a glaucoma de ángulo estrecho), problemas de próstata, problema en los riñones o tiene dificultad para orinar (por obstrucción del cuello vesical), ya que en esos casos SPIRIVA debería ser utilizado con precaución

Otras precauciones:
Las drogas inhaladas pueden causar broncoespasmo inducido por inhalación.
Cuando use SPIRIVA tenga cuidado en no permitir que el polvo entre en sus ojos. Esto puede resultar en dolor o molestia ocular, visión borrosa, visión de halos alrededor de las luces o imágenes coloreadas asociadas con ojos rojos. Si esto sucede, lave sus ojos con agua tibia, deje de usar el bromuro de tiotropio y consulte inmediatamente a su médico para que le aconseje qué conducta tomar.
Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata luego de la inhalación de bromuro de tiotropio en polvo.

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

F.N.M.A.T. FOLIO 148 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

PROYECTO DE PROSPECTO

Si su respiración ha empeorado o si usted presenta rash (erupción cutánea), hinchazón o picazón directamente después de usar su inhalador, deje de usarlo y comuníqueselo a su médico inmediatamente.
SPIRIVA está indicado para el tratamiento de mantenimiento de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **No debe usarse para tratar un ataque repentino de falta de aire.**
No use SPIRIVA con una frecuencia mayor a una vez al día.
Las cápsulas de bromuro de tiotropio deben ser usadas solamente con el HandiHaler.
Una cápsula de SPIRIVA contiene 5.5 mcg de monohidrato de lactosa.
Debe contactar a su médico si siente que su respiración está empeorando.

Fertilidad, embarazo y lactancia
SPIRIVA® no debería ser usado en mujeres embarazadas o en lactancia, a menos que los beneficios superen a los posibles riesgos del niño por nacer o nacido.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias
No hay estudios de los efectos sobre la habilidad para conducir máquinas. La aparición como reacción adversa de visión borrosa o vértigos puede influenciar en la habilidad para manejar o conducir máquinas.

Tratamientos medicamentosos simultáneos:
Comuníquele siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos, inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos.
No se han reportado efectos secundarios por interacción cuando se usó SPIRIVA junto con otros productos utilizados para tratar la EPOC, tales como los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, corticoides orales e inhalados. La coadministración de otras drogas anticolinérgicas con SPIRIVA, no ha sido estudiada y por lo tanto no se recomienda su uso simultáneo.
No se han realizado estudios sobre los efectos en y sobre la capacidad de manejar y usar maquinarias, sin embargo, en caso de presentar mareo o visión borrosa, puede afectarse la capacidad de manejar y de usar maquinarias.

¿Cómo usar SPIRIVA?
SPIRIVA es sólo para uso inhalatorio.
La dosis recomendada de SPIRIVA 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 bromuro de tiotropio no debe ser ingerida.
Los pacientes añosos pueden usar el bromuro de tiotropio a las dosis recomendadas.
Los pacientes con función renal disminuida pueden usar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Sin embargo, como todas las drogas excretadas predominantemente por vía renal, el bromuro de 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 bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.
No hay experiencia en pacientes pediátricos y por lo tanto no debería ser usado.

Si usted usa más SPIRIVA
Si usted usa más SPIRIVA 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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 149 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

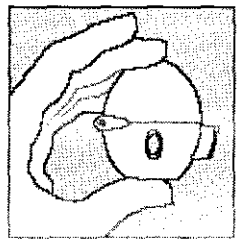
Boehringer Ingelheim

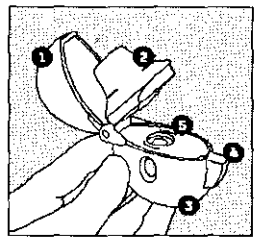
PROYECTO DE PROSPECTO

Si usted olvida usar su dosis diaria de SPIRIVA, 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.

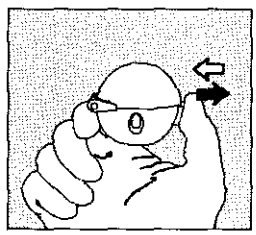
Instrucciones para el uso del HandiHaler

Estimado paciente:
El HandiHaler permite que Ud. inhale la droga contenida en la cápsul de SPIRIVA que su médico le ha prescripto para su problema respiratorio.
Recuerde cuidadosamente las instrucciones del médico para el usc SPIRIVA.
El HandiHaler está especialmente diseñado para SPIRIVA, y Ud. puede usarlo para tomar otro tipo de medicación. Ud. puede usar HandiHaler hasta por un año para tomar la medicación.

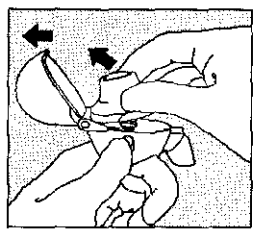




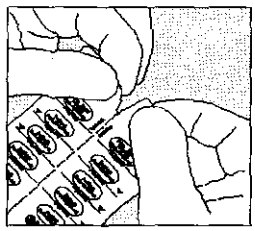
Las partes que conforma el HandiHaler son:
❶ Capuchón protector
❷ Pieza bucal
❸ Base
❹ Botón perforador
❺ Cámara central



1. Para retirar el capuchón protector presione el botón de perforación completamente hacia adentro y soltar.

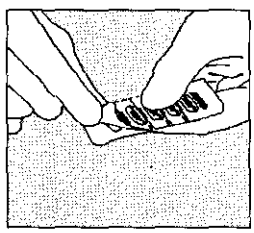


2. Abra el capuchón protector tironeando hacia arriba. Luego levante la pieza bucal hacia arriba.



3. Retiro de la cápsula del blister.

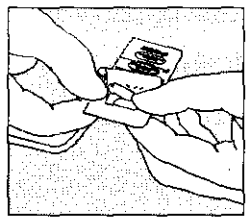
A. Separe las tiras del blister tirando a través de las perforaciones



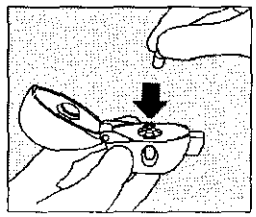
B. Retire la cubierta protectora de la cápsula hasta que sea completamente visible, **sólo antes de su utilización**. En caso

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

que una segunda cápsula sea expuesta al aire inadvertidamente, esa cápsula debe ser descartada.

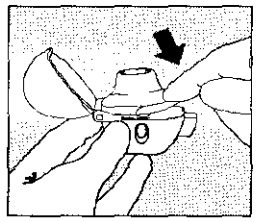


C. Retire la cápsula.
Las cápsulas no deben ser expuestas, ni en el blister ni en el HandiHaler, a extremas temperaturas (no exponer a la luz del sol, ni al fuego).

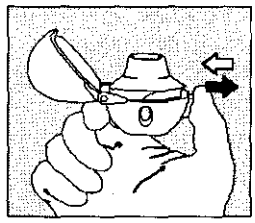


La cápsula de SPIRIVA sólo contiene una pequeña cantidad de polvo por lo que sólo está parcialmente llena.

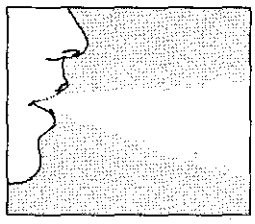
Coloque la cápsula del blister en la cámara central, no importando de que manera ésta es colocada (5).



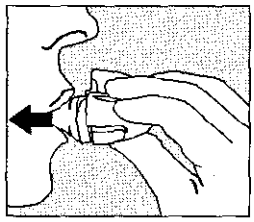
4. Cierre la pieza bucal **firmemente** hasta que Ud. escuche un click, dejando el capuchón protector levantado.



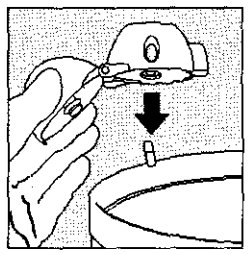
5. **Mantenga el HandiHaler con la pieza bucal hacia arriba, y presione el botón verde perforador una vez de manera completa**, y suéltelo. Esto provoca orificios en la cápsula y permite que la medicación sea aspirada por Ud.



6. Espire completamente (saque el aire de sus pulmones)
Importante: Por favor evite respirar dentro del HandiHaler.



7. Luego coloque el HandiHaler en su boca y sosténgalo firmemente entre sus labios. Mantenga la cabeza en posición vertical y aspire (entre el aire al pulmón) lenta y profundamente pero a una velocidad tal que Ud. sienta vibrar la cápsula. Aspire hasta que llene completamente sus pulmones de aire, y mantenga la respiración todo lo que Ud. pueda (por lo menos diez segundos), retirando el HandiHaler de entre sus labios. Luego retome la respiración normal. **Repita los pasos 6 y 7 una vez más**, para vaciar completamente la cápsula.

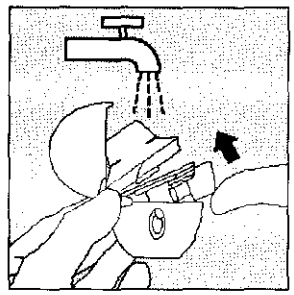


Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO
ASUNTOS REGULATORIOS LATINOAMÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM

A.N.M.A.T. FOLIO 151 MESA DE ENTRADAS

8. Abra la pieza bucal de nuevo. Deseche la cápsula usada como se indica en la figura.
Cierre la pieza bucal y el capuchón protector para guardar su HandiHaler.

♦ Limpieza de su HandiHaler



Limpie su HandiHaler una vez por mes. Abra el capuchón protector y la pieza bucal. Abra la base levantando el botón perforador. Lave el inhalador en forma completa con agua tibia para remover restos de polvo. Seque el HandiHaler enteramente en una toalla de papel para retirar el exceso de agua, y luego con aire seco. Deje abierto el capuchón protector, la pieza bucal y la base. Tarda 24 horas en secarse al aire seco ambiente, por lo que lávelo justo después de haberlo usado, para que esté listo para su próxima dosis.
El exterior del HandiHaler debe ser limpiado con una toalla húmeda pero no mojada.

Posibles efectos adversos:
Al igual que todas las medicaciones, SPIRIVA puede causar efectos secundarios, si bien no todas las personas los presentan. Pueden ocurrir los siguientes efectos secundarios: boca seca (usualmente leve), deshidratación, tos, ronquera, infección por hongos en la boca (Candidiasis orofaríngea), inflamación de laringe y faringe, insomnio, sensación de dificultad para tragar, ardor de estómago. SPIRIVA puede hacer que le resulte doloroso y difícil emitir la orina (especialmente si usted ya tenía este inconveniente), inclusive, puede ocurrir infección urinaria. Otros efectos secundarios: vértigo, picazón, infecciones de la piel y úlceras cutáneas, sequedad de la piel, inflamación de las articulaciones, palpitaciones o latidos cardíacos irregulares. Además, usted puede experimentar que su corazón late más rápido, constipación, obstrucción del movimiento intestinal, un aumento en la medición de la presión ocular (presión intraocular), dolor o molestia ocular, visión borrosa, visión de halos alrededor de las luces o imágenes coloreadas asociadas con ojos rojos (glaucoma de ángulo estrecho), inflamación de los senos paranasales o sangrado nasal. Después de la administración de SPIRIVA pueden presentarse inflamación de la mucosa bucal y/o de la lengua (estomatitis, glositis), inflamación y en ocasiones sangrado de encías (gingivitis) reacciones alérgicas inmediatas, tales como erupción cutánea, urticaria, hinchazón de la boca y el rostro en casos graves con dificultad repentina para respirar (edema angioneurótico). Si esto sucede, consulte a su médico inmediatamente.
Si alguno de los efectos secundarios se vuelve serio, o si usted nota algún efecto no mencionado en este prospecto, comuníqueselo a su médico.

SOBREDOSIFICACION:
Altas dosis de bromuro de tiotropio pueden llevar a signos y síntomas anticolinérgicos.
Sin embargo no se han reportado efectos adversos sistémicos anticolinérgicos luego de una única inhalación de hasta 282 mcg de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos.
En voluntarios sanos se ha observado conjuntivitis bilateral además de sequedad bucal luego de repetidas dosis de 141 mcg una vez al día, lo cuales resolvieron bajo tratamiento. En un estudio de

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