República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-9095-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 7 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-010452-16-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010452-16-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SPIRIVA RESPIMAT / TIOTROPIO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INHALACION, TIOTROPIO 2,5 mcg/puff; 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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SPIRIVA RESPIMAT / TIOTROPIO Forma farmacéutica y

concentración: SOLUCION PARA INHALACION, TIOTROPIO 2,5 mcg/puff; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-33006526-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010452-16-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.07 11:31:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.07 11:31:37 -03'00'

FOLIO 000693 MES ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

INFORMACION AL PROFESIONAL

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

VENTA BAJO RECETA **INDUSTRIA ALEMANA**

COMPOSICIÓN

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

EPOC
Spiriva Respimat está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
Asma
Spiriva Respimat está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento combinado en pacientes de 6 años de edad y mayores con asma grave que experimentaron una o más exacerbaciones graves del asma en el año anterior.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico M.N. Nº 14.225
Director Técnico Apoderado

FOLIO 000594 ENTRADAS

efecto localizado (sobre las vías aéreas), y no un efecto sistémico.

EPOC

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

Estudios con control de placebo

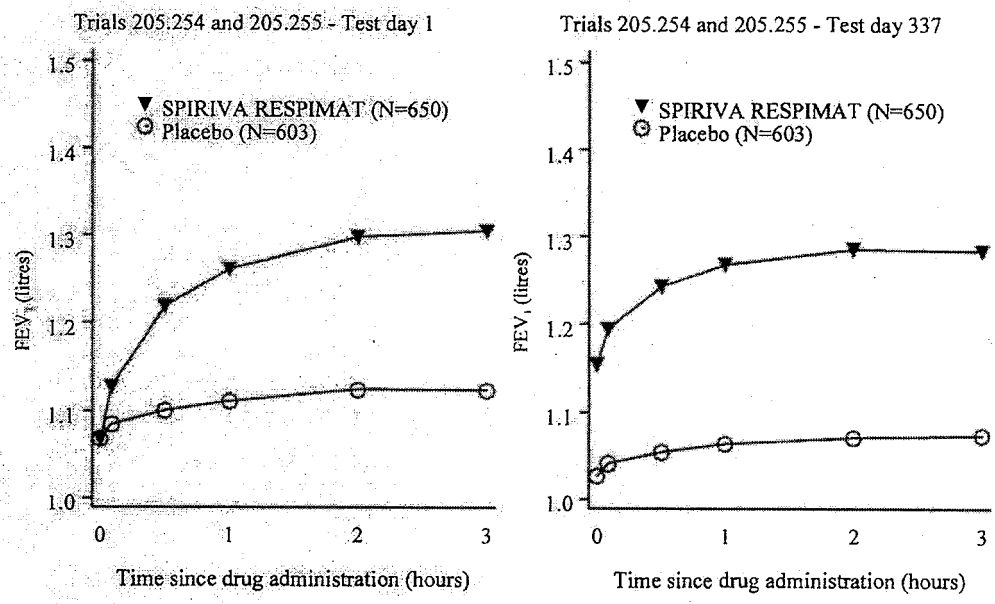
Función pulmonar

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

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

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

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



2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico Apoderado

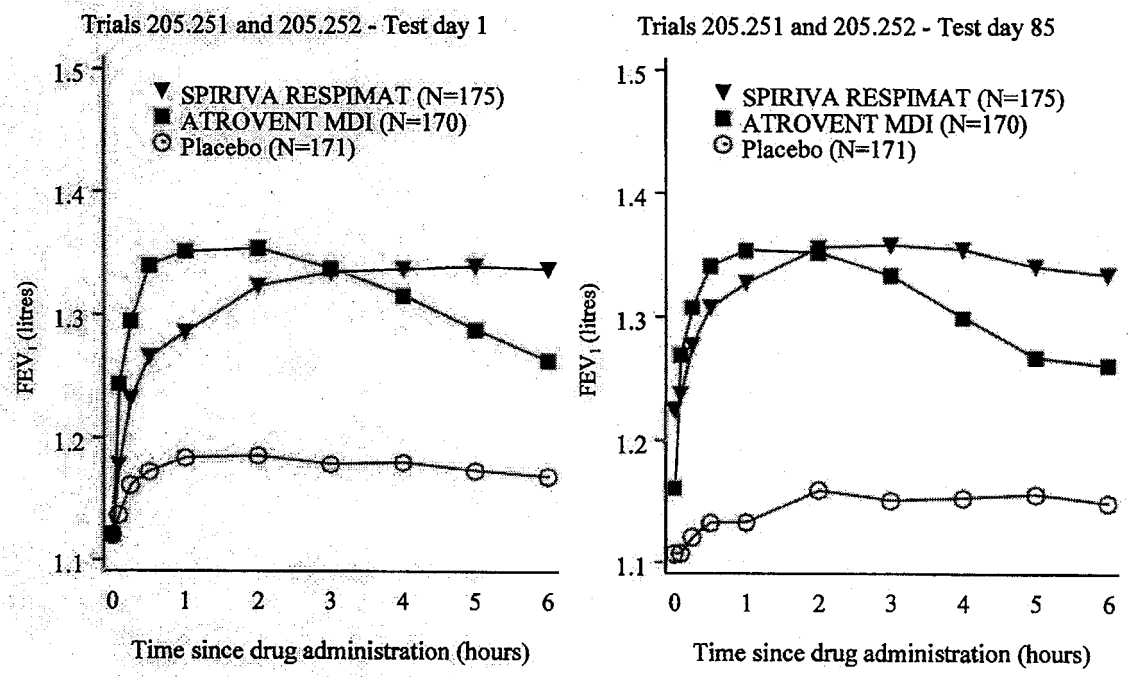
A.N.M.A.T. FOLIO 000695 NUMERO DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

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

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

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



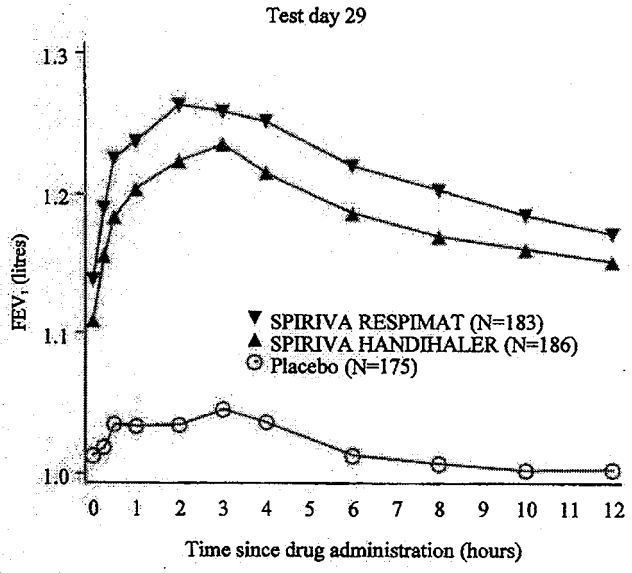
* Día 85: un total de 155, 142 y 152 pacientes completaron el Día 85 de evaluación en los grupos de SPIRIVA®, ATROVENT® MDI y placebo, respectivamente. Los datos para los pacientes restantes fueron imputados usando la última observación o la observación menos favorable trasladada a futuro.
Referencias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

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico Apoderado
IF-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT

FOLIO 000696 FECHA DE ENTRADA



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

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

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

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

(b) La evaluación de calidad de vida efectuada por el paciente (mediante el Cuestionario Respiratorio de St. George) indicó que SPIRIVA® RESPIMAT® tuvo efectos positivos en términos de la repercusión en la esfera psicosocial de la EPOC, en las actividades afectadas por la EPOC y en el distrés debido a los síntomas de la EPOC.
La mejoría en la media del puntaje total para SPIRIVA® RESPIMAT® en comparación con el placebo al final de los dos estudios de 1 año de duración fue estadísticamente significativa y se mantuvo durante todo el período de tratamiento.

(c) Exacerbaciones de la EPOC
En tres estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, de un año de duración, el tratamiento con SPIRIVA® RESPIMAT® redujo significativamente el riesgo de una exacerbación de la EPOC en comparación con el placebo. Las exacerbaciones de la EPOC se definieron como un "un complejo conformado por al menos dos eventos/síntomas respiratorios

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Cavallo
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.224
Director Técnico/Apoderado

FOLIO 000697 FIRMA DOCUMENTADAS

Boehringer Ingelheim

con una duración de tres días o más que requiere de un cambio en el tratamiento (prescripción de antibióticos y/o corticoesteroides sistémicos y/o un cambio significativo de la medicación respiratoria prescripta)". El tratamiento con SPIRIVA® RESPIMAT® redujo el riesgo de hospitalización como consecuencia de exacerbaciones de la EPOC (dicha reducción fue significativa en el estudio de exacerbaciones a gran escala, que tenía la potencia adecuada).
El análisis de datos combinados de dos estudios de Fase III y el análisis aparte de un estudio de exacerbación adicional se presentan en la **Tabla 1.** Estuvieron permitidos como tratamientos concomitantes todos los medicamentos respiratorios, excepto los anticolinérgicos y los agonistas beta de acción prolongada, es decir, agonistas beta de acción rápida, corticoesteroides inhalables y xantinas. Los agonistas beta de acción prolongada también estuvieron permitidos en el estudio de exacerbación.

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

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

[a] Tiempo hasta el primer evento: días en tratamiento para cuando el 25 % de los pacientes tenían al menos una exacerbación de la EPOC / exacerbación de la EPOC con hospitalización. *En el estudio A, el 25 % de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una exacerbación para el día 112, en tanto que en el grupo de pacientes tratados con Spiriva Respimat el 25 % tuvo una exacerbación para el día 173 (p=0,09); en el estudio B, el 25 % de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una exacerbación para el día 74, en tanto que en el grupo de pacientes tratados con Spiriva Respimat el 25 % tuvo una exacerbación para el día 149 (p<0,0001).*
[b] Las razones de riesgos se estimaron a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El porcentaje de reducción del riesgo es 100(1 - razón de riesgos).
[c] Regresión de Poisson. La reducción del riesgo es 100(1 - razón de riesgos).

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrovel
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.025
Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 0000698 ENTRADAS

[d] La agrupación de los datos se especificó al momento del diseño de los estudios. Se observó una mejoría significativa de los criterios de valoración para las exacerbaciones en los análisis individuales de los dos estudios de un año de duración.
[e] Menos del 25 % de los pacientes tuvo una exacerbación de la EPOC que condujo a una hospitalización.

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

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

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

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

Asma

Pacientes adultos

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

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

- En la semana 24, los valores medios de la mejoría en los valores pico y valle de VEF_1 fueron 0,110 litros (IC del 95 %: 0,063 a 0,158 litros, $p < 0,0001$) y 0,093 litros (IC del 95 %: 0,050 a 0,137 litros, $p < 0,0001$), respectivamente.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

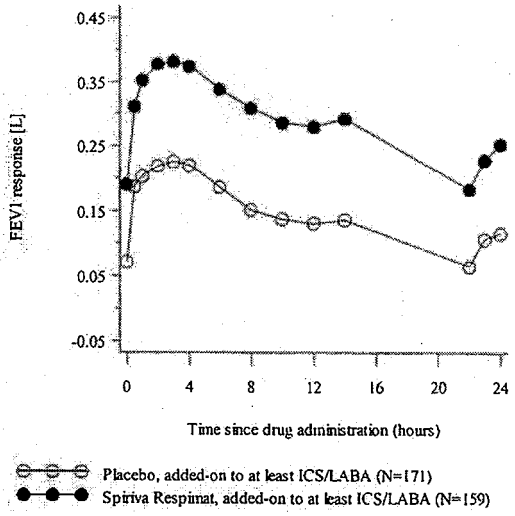
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N Nº 14.225
Director Técnico/Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000699 FE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

- La mejoría de la función pulmonar en comparación con el placebo se mantuvo durante 24 horas (Figura 4).

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



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

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

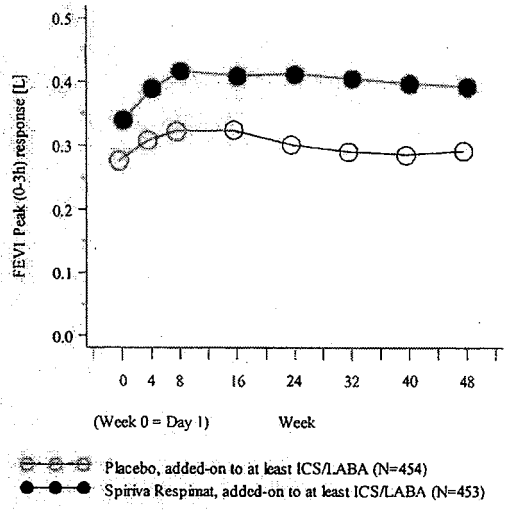
Figura 5: Respuesta de VEF_1 pico a lo largo de 48 semanas en los estudios en asma realizados en PrimoTinA

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N. 14.2...
Director Técnico Suplente

A.N.M.A.T. FOLIO 000700 NÚMERO DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim



Referencias de la Figura 5:
FEV₁ peak (0-3h) response = Respuesta de VEF_1 pico (0-3h) (L); *Week* = Semana; *Day* = Dia; *Placebo, added-on to at least ICS/LABA* = Placebo, sumado a por lo menos ICS/LABA; *Spiriva Respimat, added-on to at least ICS/LABA* = Spiriva Respimat, sumado a por lo menos ICS/LABA

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

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

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

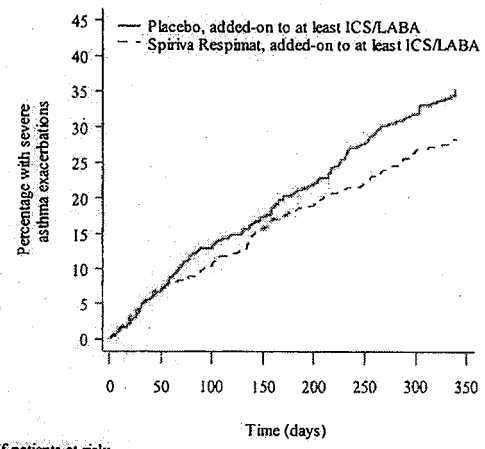
2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Mariano Ortiz Ortiz
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.2??
Director Técnico/Apoderado

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

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

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



No. of patients at risk:

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

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M N N° 14.2[illegible]
Director Técnico/Apoderado

000702 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

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

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

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico M.N N° 14.225
Depto. Técnico Boehringer
II-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 000703 ENTRADAS

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

Pacientes pediátricos:

El programa clínico de fase III para el asma persistente en los pacientes pediátricos (entre 1 y 17 años) incluyó:

- Adolescentes (entre 12 y 17 años): estudios aleatorizados, doble ciego, comparados con placebo, uno de ellos con 1 año de duración y uno con 12 semanas de duración, en un total de 789 pacientes con asma (264 pacientes recibieron SPIRIVA® RESPIMAT®)
- Niños (entre 6 y 11 años): estudios aleatorizados, doble ciego, comparados con placebo, uno de ellos con 1 año de duración y uno con 12 semanas de duración, en un total de 801 pacientes con asma (265 pacientes recibieron SPIRIVA® RESPIMAT®)
- Niños (entre 1 y 5 años): un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, con 12 semanas de duración, en un total de 101 pacientes con asma (31 pacientes recibieron SPIRIVA® RESPIMAT®)

En todos estos estudios, los pacientes recibían un tratamiento de base con, al menos, ICS.

Adolescentes (entre 12 y 17 años)

En el estudio sobre asma, de 1 año de duración (RubaTinA) en pacientes que fueron sintomáticos durante el tratamiento de mantenimiento con, al menos, una dosis media de ICS, SPIRIVA® RESPIMAT® demostró mejorías significativas en la función pulmonar, comparado con placebo, cuando se administró como tratamiento complementario al de base.

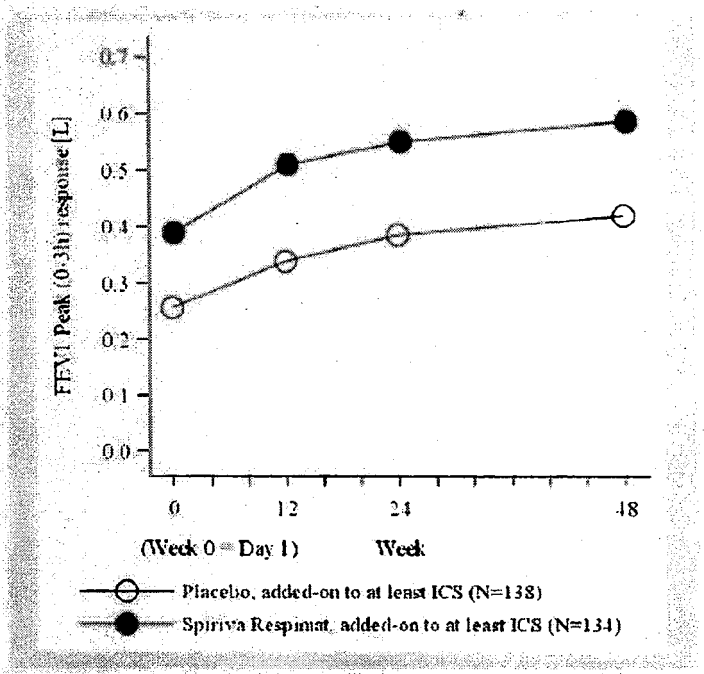
- En la semana 24, los valores medios de las mejorías en la VEF_1 pico y valle fueron 0,174 litros (IC del 95%: 0,076 a 0,272 litros, p=0,0005) y 0,117 litros (IC del 95%: 0,010 a 0,223 litros, p=0,0320), respectivamente. [9]
- En la semana 24, SPIRIVA® RESPIMAT® mejoró significativamente el FEM matutino y vespertino (matutino 15,8 L/min; IC del 95%: 2,3, 29,3 L/min, p=0,0214; vespertino 16,7 L/min; IC del 95%: 3,4, 30,0 L/min, p=0,0137). [25]

Los efectos del broncodilatador de SPIRIVA® RESPIMAT® se mantuvieron durante un período de administración de 1 año, sin evidencia de taquifilaxia (Figura 7).

Figura 7: Respuesta de VEF1 pico durante 48 semanas en el estudio sobre asma (RubaTinA).

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

IF-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado



Referencias de la Figura 7: *FEV1 Peak* = VEF1 pico; *Week* = Semana; *Day* = Día; Placebo; *Placebo, added-on to at least ICS* = Placebo, sumado a por lo menos ICS; *Spiriva Respimat, added-on to at least ICS* = Spiriva Respimat, sumado a por lo menos ICS

En el estudio sobre asma de 12 semana de duración (PensieTinA) en pacientes que fueron sintomáticos en el tratamiento de mantenimiento con, al menos, una dosis media de ICS, combinado con una o más medicaciones de control, SPIRIVA® RESPIMAT® demostró mejorías en la función pulmonar en comparación con placebo, cuando se usó como tratamiento complementario al de base; no obstante, no fueron estadísticamente significativas las diferencias en la VEF_1 pico y valle.

- En la semana 12, los valores medios de las mejorías en la VEF_1 pico y valle fueron 0,090 litros (IC del 95%: -0,019 a 0,198 litros, p=0,1039) y 0,054 litros (IC del 95%: -0,061 a 0,168 litros, p=0,3605), respectivamente.
- En la semana 12, SPIRIVA® RESPIMAT® mejoró significativamente el FEM matutino y vespertino (matutino 17,4 L/min; IC del 95%: 5,1 a 29,6 L/min; vespertino 17,6 L/min; IC del 95%: 5,9 a 29,6 L/min).

Niños (entre 6 y 11 años)

En el estudio sobre asma, de 1 año de duración (CanoTinA) en pacientes que fueron sintomáticos en el tratamiento de mantenimiento con, al menos, una dosis media de ICS, SPIRIVA® RESPIMAT® demostró mejorías significativas en la función pulmonar y en el control de asma control en comparación con placebo cuando se usó como tratamiento complementario al de base.

- En la semana 24, los valores medios de las mejorías en la VEF_1 pico y valle fueron 0,164 litros (IC del 95%: 0,103 a 0,225 litros, p<0,0001) y 0,118 litros (IC del 95%: 0,048 a 0,188 litros, p=0,0010), respectivamente.
- Los efectos del broncodilatador de SPIRIVA® RESPIMAT® se mantuvieron durante un período de administración de 1 año, sin evidencia de taquifilaxia (Figura 8).

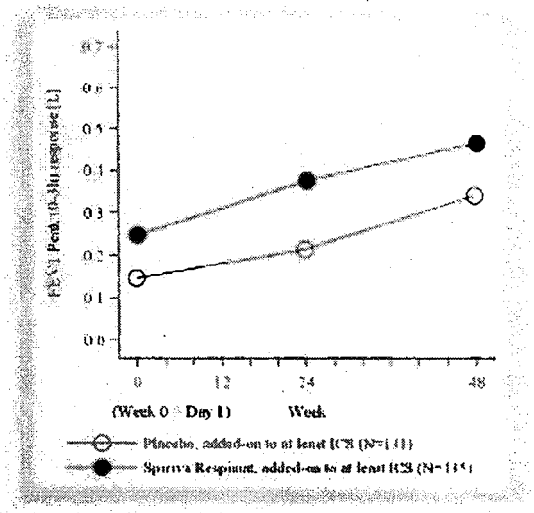
2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. Nº 14.225
Director Técnico/Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000705 ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

Figura 8: Respuesta de VEF_1 pico durante 48 semanas en el estudio sobre asma (CanoTinA)



Referencias de la Figura 8: *FEV1 Peak* = VEF1 pico; *Week* = Semana; *Day* = Día; Placebo; *Placebo, added-on to at least ICS* = Placebo, sumado a por lo menos ICS; *Spiriva Respimat, added-on to at least ICS* = Spiriva Respimat, sumado a por lo menos ICS

En el estudio sobre asma, de 12 semanas de duración (VivaTinA) en pacientes que fueron sintomáticos en el tratamiento de mantenimiento con, al menos, una dosis media de ICS, combinado con una o más medicaciones de control, SPIRIVA® RESPIMAT® demostró mejorías significativas en la función pulmonar en comparación con placebo, cuando se usó como tratamiento complementario al de base.

- En la semana 12, los valores medios de las mejorías en la VEF_1 pico y valle fueron 0,139 litros (IC del 95%: 0,075 a 0,203 litros, p<0,0001) y 0,087 litros (IC del 95%: 0,019 a 0,154 litros, p=0,0117), respectivamente.

Niños (entre 1 y 5 años)

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase II/III, sobre asma (NinoTinA), en el que participaron 101 niños con asma (31 recibieron SPIRIVA® RESPIMAT®), que recibían tratamiento con, al menos, ICS.
Se usó una cámara con una mascarilla Aerochamber® Plus Flow-Vu® para administrar SPIRIVA® RESPIMAT® en 98 pacientes.

El objetivo primario del estudio fue seguridad; las evaluaciones de eficacia fueron exploratorias.

La cantidad de eventos adversos de pacientes con asma fue inferior en los pacientes que recibieron SPIRIVA® RESPIMAT® en comparación con placebo. Las evaluaciones exploratorias de eficacia no revelaron diferencias entre SPIRIVA® RESPIMAT® y placebo. La eficacia en los pacientes entre 1 y 5 años de edad se extrapoló, sobre la base de la eficacia demostrada en pacientes de 6 años de edad y mayores.

FARMACOCINÉTICA

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.2
Director Técnico/Apoderado
IF-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 000706 DE ENTRADA

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

Absorción:

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

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

Distribución:

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

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

Biotransformación:

El grado de biotransformación es reducido. Esto se evidencia en una excreción urinaria del 74 % de principio activo inalterado tras la administración de una dosis intravenosa a voluntarios jóvenes sanos. El bromuro de tiotropio, un éster, se escinde por vía no enzimática y forma el compuesto alcohol N-metilescopina y el ácido ditienilglicólico, los cuales no se unen a los receptores muscarínicos.
Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que otra fracción del fármaco (< 20 % de la dosis tras la administración intravenosa) se metaboliza por oxidación dependiente de la vía del citocromo P450 y posterior conjugación con glutationa con la consecuente formación de diversos metabolitos de fase II. Esta vía enzimática puede ser inhibida por los inhibidores del CYP450 2D6 (y 3A4), como son la quinidina, el ketoconazol y el gestodeno. Por lo tanto, el CYP450 2D6 y el CYP450 3A4 están implicados en la vía metabólica que es responsable de la eliminación de una fracción menor de la dosis. Incluso en concentraciones supraterapéuticas, el bromuro de tiotropio no inhibe el citocromo 450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A en microsomas hepáticos humanos.

Eliminación:

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico
Director Técnico Apoderado

IF-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 0767 MESA DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

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

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

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada:

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

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

Pacientes pediátricos:

No se demostró que la exposición pico y total a tiotropio sea diferente entre los pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años) y los adultos con asma. En los pacientes con asma entre 1 y 5 años de edad, la exposición total según la medición por la excreción urinaria fue del 52 al 60%, inferior a la observada en pacientes con asma, de 6 años de edad y mayores; los datos de la exposición total, cuando se ajustó según el área de la superficie corporal, fueron comparables en todos los grupos etarios. Se administró SPIRIVA® RESPIMAT® con una cámara con mascarilla en pacientes entre 1 y 5 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Mariano Carlos Ostrowiet
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.22
Director Técnico/Apoderado

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El producto medicinal está diseñado para inhalación oral únicamente.

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

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

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

Poblaciones especiales:

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

Población pediátrica:

La EPOC normalmente no se produce en los niños.

Asma

La posología recomendada de SPIRIVA® RESPIMAT® en pacientes entre 6 y 17 años de edad es 5 mcg de tiotropio administrados mediante la inhalación de la solución pulverizada que se obtiene a partir de dos aplicaciones (puffs) una vez al día mediante el inhalador RESPIMAT®, a la misma hora todos los días (ver Instrucciones de uso).

En adolescentes (12 a 17 años) con asma grave, el tiotropio debe utilizarse combinado con corticosteroides inhalados (> 800 – 1600 mcg de budesonida/día o equivalente) y una medicación de control o combinado con corticosteroides inhalados (400 – 800 mcg de budesonida/día o equivalente) con dos medicaciones de control.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000709 DE ENTRADA

Para los niños (6 – 11 años) con asma grave, el tiotropio debe utilizarse combinado con corticosteroides inhalados (> 400 mcg de budesonida/día o equivalente) y una medicación de control o combinado con corticosteroides inhalados (200 – 400 mcg de budesonida/día o equivalente) con dos medicaciones de control.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SPIRIVA® RESPIMAT® en niños y adolescentes entre 6 y 17 años con asma moderado. No se ha establecido la seguridad y eficacia de SPIRIVA® RESPIMAT® en niños menores de 6 años de edad. Los datos disponibles se describen en las secciones: "Acción farmacológica" y "Farmacocinética", pero no puede hacerse ninguna recomendación sobre la posología.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Gómez
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.2...
Director Técnico Adjunto

A.N.M.A.T. FOLIO 000710 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo
Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso del tiotropio en las mujeres embarazadas. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción en las dosis clínicamente relevantes.
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de SPIRIVA® RESPIMAT® durante el embarazo.
Lactancia
No hay disponibles datos clínicos sobre mujeres que hayan sido expuestas a tiotropio durante el período de lactancia. Los estudios en roedores en período de lactancia han indicado que una pequeña cantidad de tiotropio se excreta en la leche materna.
Por lo tanto, SPIRIVA® RESPIMAT® no debe ser usado en mujeres embarazadas o en período de lactancia, a menos que el beneficio previsto supere todo posible riesgo para el bebé en gestación o el lactante.
Fertilidad
No existen datos clínicos en relación con el efecto del tiotropio sobre la fertilidad. Un estudio ~~no~~ preclínico realizado con tiotropio no reveló indicio alguno de efectos adversos sobre la fertilidad.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Miguel Carlos Ostiover
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.Nº 14.725
Director Técnico Apoderado

FOLIO 000711

La base de datos de estudios clínicos para asma incluye 1930 pacientes tratados con tiotropio de 12 estudios comparativos con placebo con períodos de tratamiento de entre doce semanas y un año, lo que representa 1128 años-persona de exposición al tiotropio.

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

Clasificación por sistema y órgano / Término Preferente del MedDRA	**Frecuencia EPOC**	**Frecuencia Asma**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Deshidratación	Desconocida	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	Poco frecuente	Poco frecuente
Cefalea	Poco frecuente	Poco frecuente
Insomnio	Desconocida	Poco frecuente
Trastornos oculares		
Glaucoma	Raro	Desconocida
Presión intraocular aumentada	Raro	Desconocida
Visión borrosa	Raro	Desconocida
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular	Poco frecuente	Desconocida
Palpitaciones	Poco frecuente	Poco frecuente
Taquicardia supraventricular	Poco frecuente	Desconocida
Taquicardia	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Poco frecuente	Poco frecuente
Epistaxis	Poco frecuente	Desconocida
Faringitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfonía	Poco frecuente	Poco frecuente
Broncoespasmo	Raro	Poco frecuente
Laringitis	Raro	Desconocida
Sinusitis	Desconocida	Desconocida
Trastornos gastrointestinales		
Sequedad de boca	Frecuente	Frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente	Raro
Candidiasis orofaríngea	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfagia	Poco frecuente	Desconocida
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Raro	Desconocida
Caries dental	Raro	Desconocida
Gingivitis	Raro	Raro

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrowe
Farmacéutico M.N N° 11.225
Director Técnico Apoderado

FOLIO 00712

Clasificación por sistema y órgano / Término Preferente del MedDRA	Frecuencia EPOC	Frecuencia Asma
Glositis	Raro	Desconocida
Estomatitis	Raro	Raro
Obstrucción intestinal, incl. íleo paralítico	Desconocida	Desconocida
Náuseas	Desconocida	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico		
Erupción	Poco frecuente	Raro
Prurito	Poco frecuente	Raro
Edema angioneurótico	Raro	Raro
Urticaria	Raro	Raro
Infección cutánea/úlcera de la piel	Raro	Desconocida
Piel seca	Raro	Desconocida
Hipersensibilidad (incl. reacciones inmediatas)	Desconocida	Raro
Reacción anafiláctica	Desconocida	Desconocida
Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Hinchazón articular	Desconocida	Desconocida
Trastornos renales y urinarios		
Retención urinaria	Poco frecuente	Desconocida
Disuria	Poco frecuente	Desconocida
Infección del tracto urinario	Raro	Desconocida

Población pediátrica:
La base de datos de seguridad incluye 560 pacientes (296 niños entre 1 y 11 años y 264 niños entre 12 y 17 años) en 5 ensayos clínicos controlados con placebo de duración comprendida entre 12 semanas y un año.
La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes pediátricos son similares en comparación con los adultos.

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Calle
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 18.235
Director Técnico Apoderado

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

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

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

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

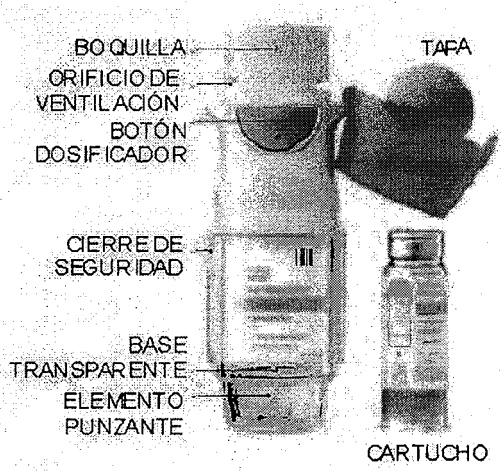
Modo de empleo

Introducción

SPIRIVA® RESPIMAT® (bromuro de tiotropio). Lea estas instrucciones antes de empezar a usar SPIRIVA® RESPIMAT®.

Los niños deben utilizar SPIRIVA® RESPIMAT® con la ayuda de un adulto.

Debe usar este inhalador solo UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que lo utilice, realice DOS APLICACIONES.



Cómo y dónde guardar SPIRIVA® RESPIMAT®

- Mantenga SPIRIVA® RESPIMAT® fuera de la vista y el alcance de los niños.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico
Director Técnico Apoderado

IF-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT

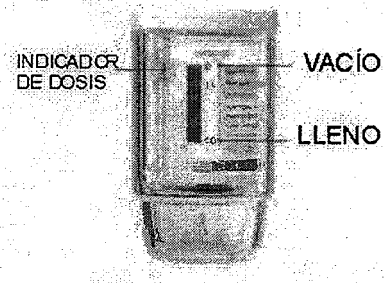
FOLIO 000714 MESA DE ENTRADAS

- No guarde SPIRIVA® RESPIMAT® en el congelador.
- Si deja pasar más de 7 días sin usar SPIRIVA® RESPIMAT®, presiónelo una vez apuntándolo al suelo.
- Si deja pasar más de 21 días sin usar SPIRIVA® RESPIMAT®, repita los pasos 4 a 6 de la sección "Preparación para la primera utilización", presionando hasta que se forme una nube. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.
- No use SPIRIVA® RESPIMAT® después de la fecha de vencimiento.
- No toque la parte punzante de la base transparente.

Cuidado del SPIRIVA® RESPIMAT®

Limpie la boquilla, incluida su parte metálica interior, solamente con un paño o papel tisú húmedo, al menos una vez a la semana.
Las decoloraciones mínimas en la boquilla no afectan el rendimiento del inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®.

Renovación del SPIRIVA® RESPIMAT®



- Si se utiliza del modo indicado (dos aplicaciones/una vez al día), el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® contiene 60 aplicaciones (30 dosis).
- El indicador de dosis muestra aproximadamente la cantidad de medicamento que queda.
- Cuando entra en la zona roja de la escala, es necesario obtener una nueva receta; queda medicamento suficiente para aproximadamente 7 días (14 aplicaciones).
- Una vez que el indicador llegue al final de la escala roja, el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® se cerrará automáticamente y no se podrá aplicar ninguna dosis más. Llegado ese momento, la base transparente ya no se podrá volver a girar.
- Tres meses después del primer uso, se debe desechar el SPIRIVA® RESPIMAT®, por más que no se haya utilizado.

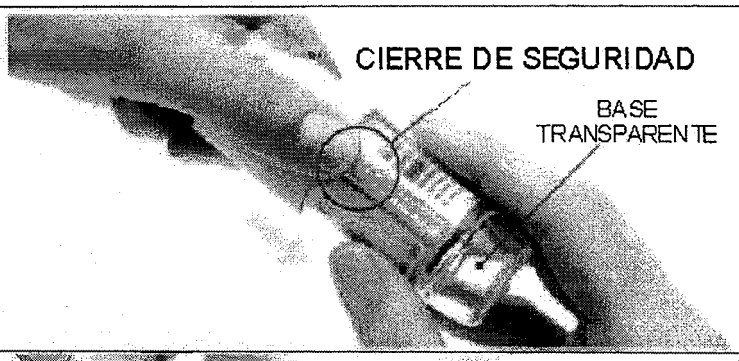
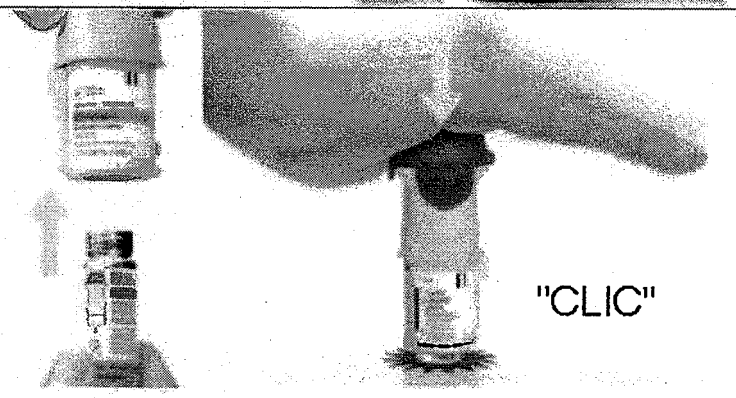
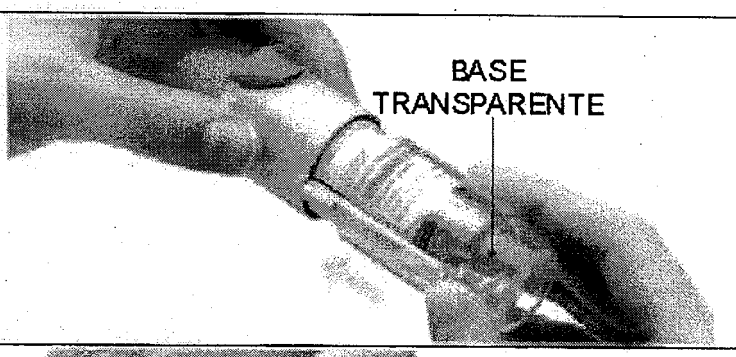
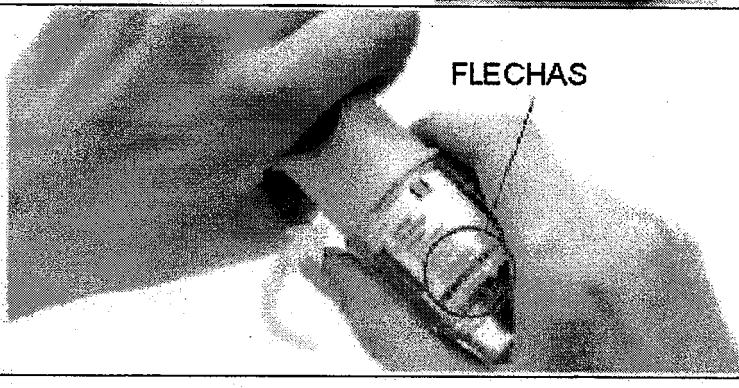
Preparación para la primera utilización

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

IF-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT
Boehringer Ingelheim
Farmacéutica M.N N° 14.221
Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000715 MESA DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

1. Retire la base transparente • Mantenga la tapa cerrada. • Presione el cierre de seguridad con firmeza mientras retira la base transparente con la otra mano.	
2. Inserte el cartucho • Inserte el extremo más estrecho del cartucho en el inhalador. • Coloque el inhalador sobre una superficie firme y empuje con fuerza hasta que encastre en su lugar.	
3. Vuelva a colocar la base transparente • Coloque la base transparente en su lugar; tiene que hacer clic.	
4. Gire • Mantenga la tapa cerrada. • Gire la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).	

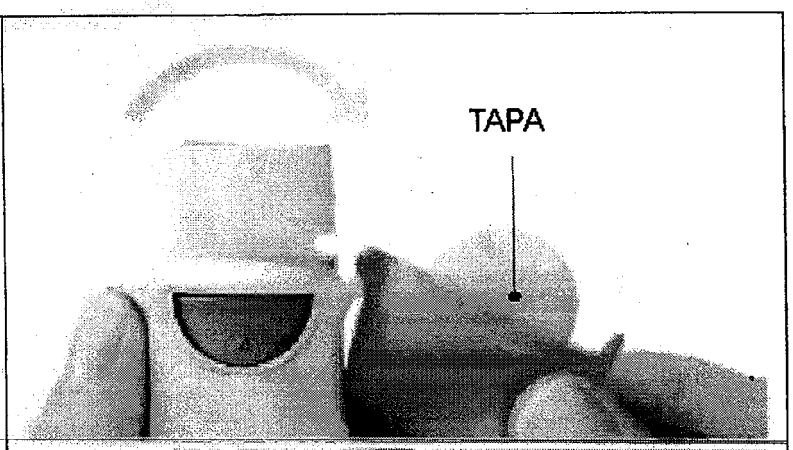
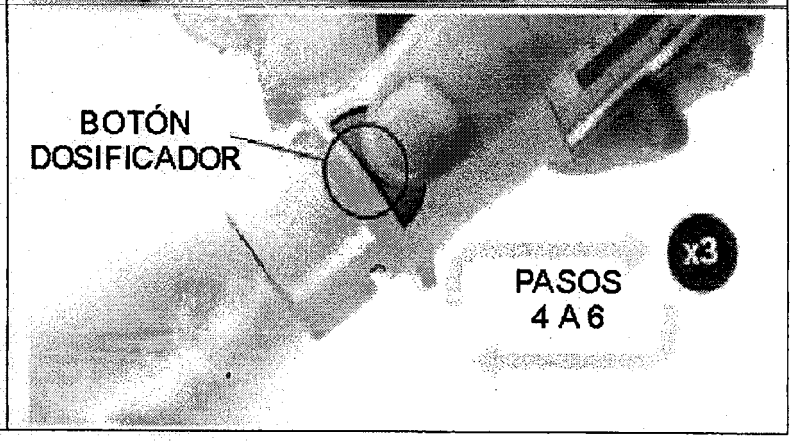
2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. 14.010
Director Técnico Apoderado

IF-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 000716 MESA DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

5. Abra • Abra la tapa hasta quitarla por completo.	
6. Presione • Apunte el inhalador hacia el suelo. • Presione el botón dosificador. • Cierre la tapa. • Repita los pasos 4 a 6 hasta que se forme una nube visible. • **Una vez que se forme una nube visible,** repita los pasos 4 a 6 tres veces más.	

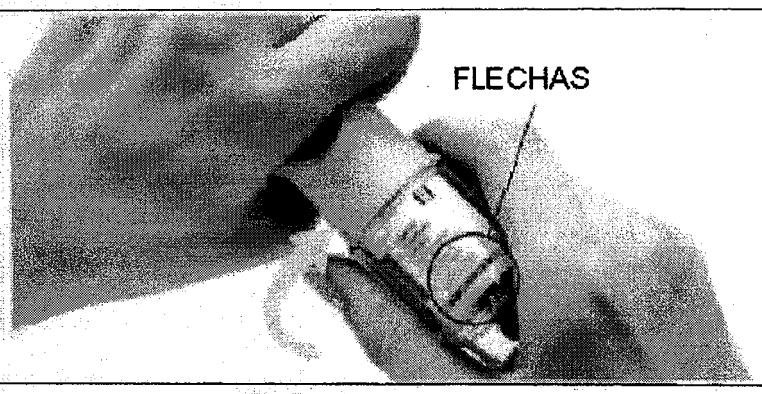
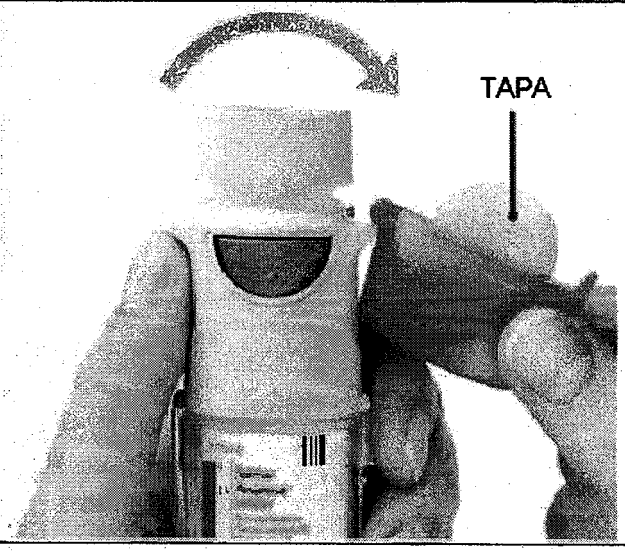
2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrowei
Farmacéutico M.N. 18.[illegible]
Director Técnico Apoderado

ANMAT FOLIO 000717 MESA DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

Uso diario

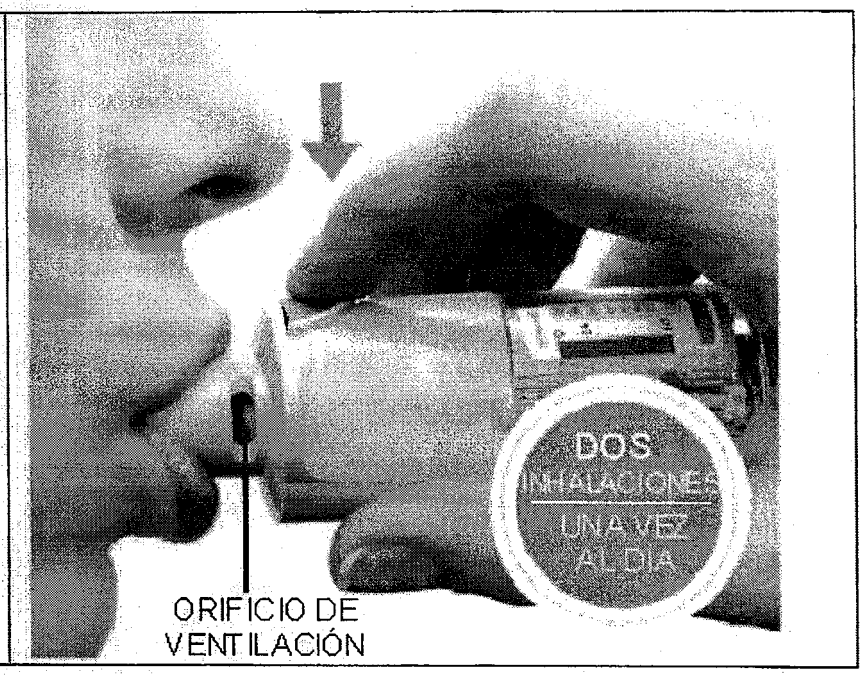
GIRE • Mantenga la tapa cerrada. • **GIRE** la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).	
ABRA • **ABRA** la tapa hasta quitarla por completo.	

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico Apoderado
IF-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT

FOLIO 000718 CAJA DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

PRESIONE • Exhale lentamente todo el aire de los pulmones. • Coloque los labios alrededor de la boquilla sin cubrir los orificios de ventilación. • Mientras inhala lenta y profundamente por la boca, **PRESIONE** el botón dosificador y continúe inhalando. • Contenga la respiración unos 10 segundos o hasta que empiece a sentir molestias. • Repita los pasos "Gire", "Abra" y "Presione" para completar 2 inhalaciones.	

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrowski
Farmacéutico M.N. N° 14.231
Director Técnico/Apoderado

IF-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 719 ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

Preguntas frecuentes

Me cuesta insertar el cartucho hasta el fondo.

¿Giró accidentalmente la base transparente antes de insertar el cartucho? Abra la tapa, presione el botón dosificador, luego, inserte el cartucho.
¿Insertó el cartucho por el lado más ancho? Inserte el cartucho por el lado más angosto.

No puedo presionar el botón dosificador.

¿Giró la base transparente? Si no la giró, gírela de un solo movimiento hasta que haga clic (media vuelta).
¿El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® está señalando el cero? El inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® queda bloqueado tras 60 inhalaciones (30 dosis medicinales). Prepare y use un inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® nuevo.

No logro girar la base transparente.

¿Ya giró la base transparente?
Si ya había girado la base transparente, siga los pasos "ABRA" y "PRESIONE" de la sección "Uso diario". Eso bastará para que salga el medicamento.
¿El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® está señalando el cero?
El inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® queda bloqueado tras 60 inhalaciones (30 dosis medicinales). Prepare y use un inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® nuevo.

El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® llega a cero antes de lo esperable.
¿Usó SPIRIVA® RESPIMAT® como se indica (dos inhalaciones / una vez al día)?
Aplicando dos inhalaciones una vez al día, SPIRIVA® RESPIMAT® dura 30 días.
¿Giró la base transparente antes de insertar el cartucho? El indicador de dosis cuenta todas las veces que se gira la base transparente, haya o no un cartucho inserto.
¿Hizo varias atomizaciones al aire para ver si estaba funcionando el SPIRIVA® RESPIMAT®?
Una vez que preparó el SPIRIVA® RESPIMAT®, mientras lo use todos los días, no necesita hacer ninguna atomización de prueba.
¿Insertó el cartucho en un SPIRIVA® RESPIMAT® usado?
Siempre inserte un cartucho nuevo en un SPIRIVA® RESPIMAT® **NUEVO.**

Mi SPIRIVA® RESPIMAT® se dispara solo.
¿Tenía la tapa abierta cuando giró la base transparente? Cierre la tapa y luego gire la base transparente.
¿Presionó el botón dosificador al girar la base transparente? Cierre la tapa bien, para que quede cubierto el botón dosificador y luego gire la base transparente.
¿Dejó de girar la base transparente antes de que hiciera clic? Gire la base transparente de un solo movimiento hasta que haga clic (media vuelta).

No sale nada de mi SPIRIVA® RESPIMAT®.
¿Insertó un cartucho? Si no insertó un cartucho, insértelo.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Pablo Ostrowski
Farmacéutico M.N Nº 11.221
Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000720 DE ENTRADAS

¿Repitió los pasos "Gire", "Abra" y "Presione" menos de tres veces después de insertar el cartucho?
Repita los pasos "Gire", "Abra" y "Presione" tres veces tras insertar el cartucho, tal como se muestra en los pasos 4 a 6 de la sección "Preparación para la primera utilización".
¿El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® está señalando el 0?
Si el indicador de dosis señala el 0, ya se le gastó el medicamento, y el inhalador queda bloqueado.
Una vez armado el SPIRIVA® RESPIMAT®, no quite la base transparente ni el cartucho.
Siempre inserte un cartucho nuevo en un SPIRIVA® RESPIMAT® **NUEVO**.

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

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

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

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

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

Fecha de última revisión

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico M.N N° 14.2[illegible]
Director Técnico/Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-33006354-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Julio de 2018

Referencia: prospectos 10452-16-7 Certif 50587

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.11 17:06:17 -03'00'

Maria Liliana Chiesa
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.11 17:06:18 -03'00'

Boehringer Ingelheim

INFORMACION AL PACIENTE

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

VENTA BAJO RECETA **INDUSTRIA ALEMANA**

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

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

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

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

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

1. Qué es Spiriva Respimat y para qué se utiliza

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

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

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico M.N.N° 14.124

A.N.M.A.T. FOLIO 000722 DE ENTRADAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrowe
Farmacéutico M.N. 14.125
Director Técnico Apoderado

FOLIO 000723 MESA DE ENTRADAS

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

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

Uso de Spiriva Respimat con otros medicamentos
Comuníquele a su médico o farmacéutico si usted está tomando, o ha tomado recientemente, otros medicamentos, incluidos medicamentos sin receta médica.
Especialmente, comuníquele a su médico o farmacéutico si usted está utilizando o ha utilizado medicamentos anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio u oxitropio.

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

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

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

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

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

Spiriva Respimat es solo para uso inhalatorio.

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

Spiriva Respimat no está recomendado para niños menores de 6 años.

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

Si usa más Spiriva Respimat de lo que debería

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico M.N. N° 15.[illegible]
IF-2018-33006526-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 000724 DE ENTRADAS

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

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

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

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

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

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

EPOC
Frecuentes:
- Sequedad de boca: normalmente es leve

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico
Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000725 ENTRADAS

- dificultad para orinar (retención urinaria)
- dolor al orinar (disuria)

Raros:
- halos visuales o imágenes coloreadas junto con enrojecimiento de los ojos (glaucoma)
- aumento de la presión ocular
- visión borrosa
- opresión en el pecho, junto con tos, sibilancia o dificultad para respirar inmediatamente después de la inhalación (broncoespasmo)
- inflamación de la laringe (laringitis)
- ardor de estómago (reflujo gastroesofágico)
- caries dental
- inflamación de las encías (gingivitis)
- inflamación de la lengua (glositis)
- inflamación de la boca (estomatitis)
- reacción alérgica seria que provoca inflamación de la boca y cara o garganta (edema angioneurótico)
- urticaria
- infección o ulceración de la piel
- piel seca
- infección del tracto urinario

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

Asma
Frecuentes:
- Sequedad de boca: normalmente es leve

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrowci
Boehringer Ingelheim
Director Técnico Apoderado

IF-2018-33006526-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 000726 ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

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

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

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

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

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

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrowet
Boehringer Ingelheim
Director Técnico Apoderado

IF-2018-33006526-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 000727 DE ENTRADAS

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

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

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

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

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

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

Modo de empleo

Introducción

SPIRIVA® RESPIMAT® (bromuro de tiotropio). Lea estas instrucciones antes de empezar a usar SPIRIVA® RESPIMAT®.

Los niños deben utilizar SPIRIVA® RESPIMAT® con la ayuda de un adulto.

Debe usar este inhalador solo UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que lo utilice, realice DOS APLICACIONES.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico M N N° 11.220
Director Técnico Apoderado

IF-2018-33006526-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 000728 FECHA DE ENTRADA

Cómo y dónde guardar SPIRIVA® RESPIMAT®

- Mantenga SPIRIVA® RESPIMAT® fuera de la vista y el alcance de los niños.
- No guarde SPIRIVA® RESPIMAT® en el congelador.
- Si deja pasar más de 7 días sin usar SPIRIVA® RESPIMAT®, presiónelo una vez apuntándolo al suelo.
- Si deja pasar más de 21 días sin usar SPIRIVA® RESPIMAT®, repita los pasos 4 a 6 de la sección "Preparación para la primera utilización", presionando hasta que se forme una nube. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.
- No use SPIRIVA® RESPIMAT® después de la fecha de vencimiento.
- No toque la parte punzante de la base transparente.

Cuidado del SPIRIVA® RESPIMAT®

Limpie la boquilla, incluida su parte metálica interior, solamente con un paño o papel tisú húmedo, al menos una vez a la semana.
Las decoloraciones mínimas en la boquilla no afectan el rendimiento del inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®.

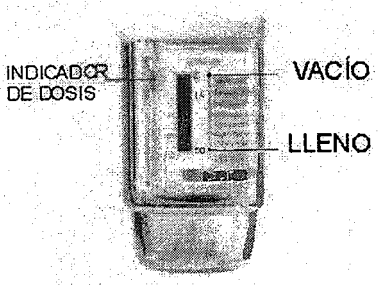
Renovación del SPIRIVA® RESPIMAT®

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.229
Director Técnico/Apoderado

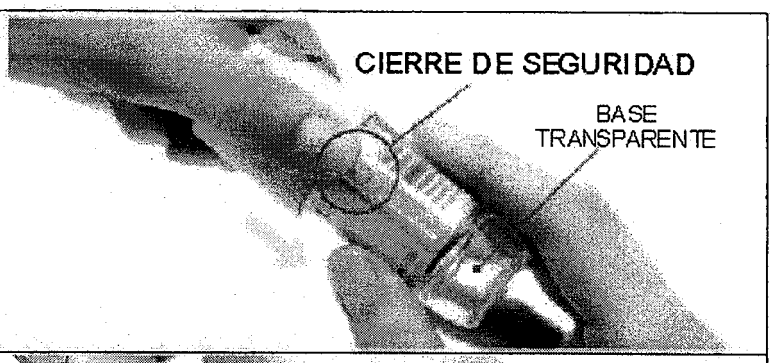
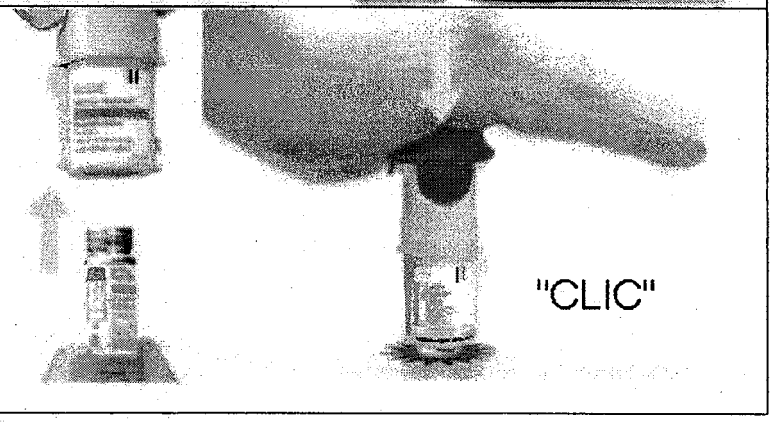
A.N.M.A.T. FOLIO 060729 ENTRADAS

Boehringer Ingelheim



- Si se utiliza del modo indicado (dos aplicaciones/una vez al día), el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® contiene 60 aplicaciones (30 dosis).
- El indicador de dosis muestra aproximadamente la cantidad de medicamento que queda.
- Cuando entra en la zona roja de la escala, es necesario obtener una nueva receta; queda medicamento suficiente para aproximadamente 7 días (14 aplicaciones).
- Una vez que el indicador llegue al final de la escala roja, el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® se cerrará automáticamente y no se podrá aplicar ninguna dosis más. Llegado ese momento, la base transparente ya no se podrá volver a girar.
- Tres meses después del primer uso, se debe desechar el SPIRIVA® RESPIMAT®, por más que no se haya utilizado.

Preparación para la primera utilización

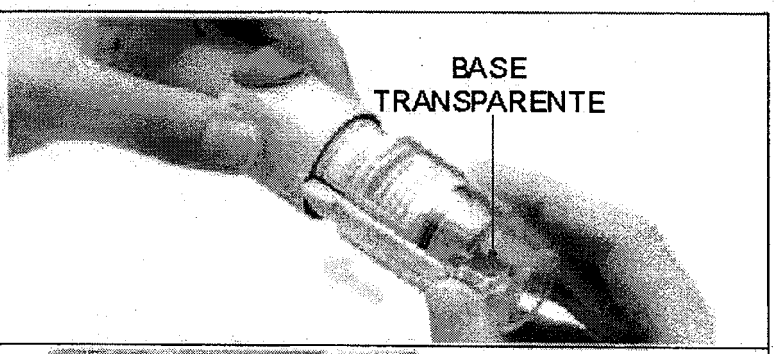
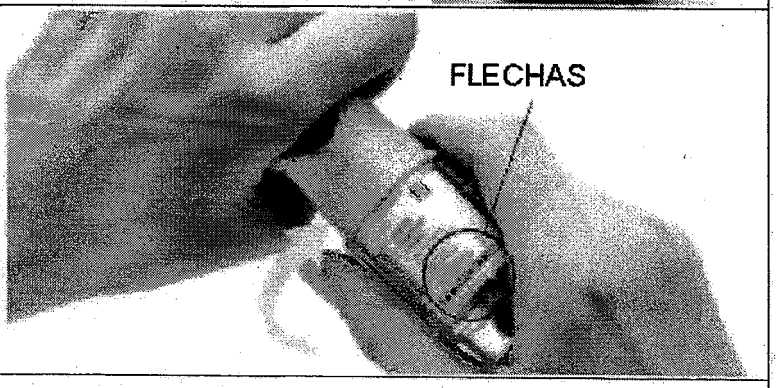
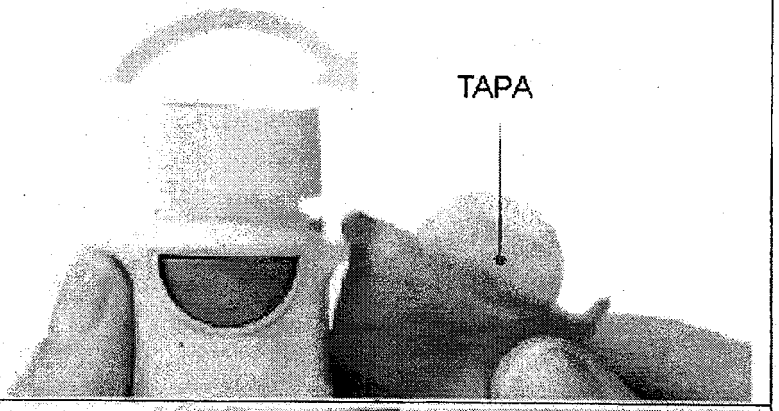
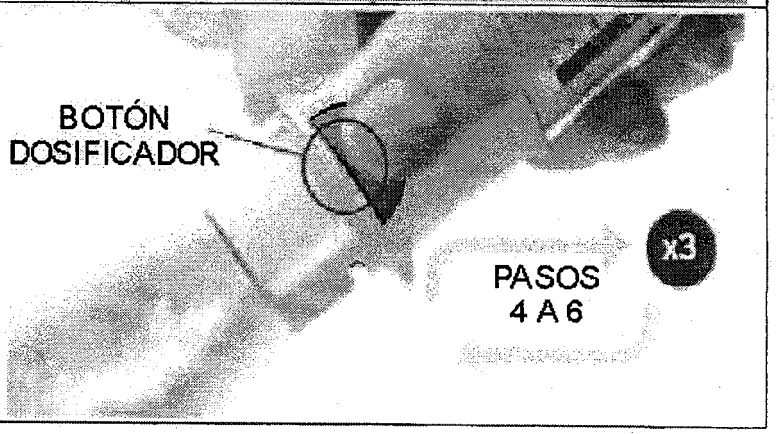
7. Retire la base transparente • Mantenga la tapa cerrada. • Presione el cierre de seguridad con firmeza mientras retira la base transparente con la otra mano.	
8. Inserte el cartucho • Inserte el extremo más estrecho del cartucho en el inhalador. • Coloque el inhalador sobre una superficie firme y empuje con fuerza hasta que encastre en su lugar.	

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Apoderado A.N.M.A.T.
Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 00075 MESA DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

9. Vuelva a colocar la base transparente • Coloque la base transparente en su lugar; tiene que hacer clic.	
10. Gire • Mantenga la tapa cerrada. • Gire la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).	
11. Abra • Abra la tapa hasta quitarla por completo.	
12. Presione • Apunte el inhalador hacia el suelo. • Presione el botón dosificador. • Cierre la tapa. • Repita los pasos 4 a 6 hasta que se forme una nube visible. • **Una vez que se forme una nube visible,** repita los pasos 4 a 6 tres veces más.	

2018 Boehringer Ingelheim. Argentina.
Todos los derechos reservados

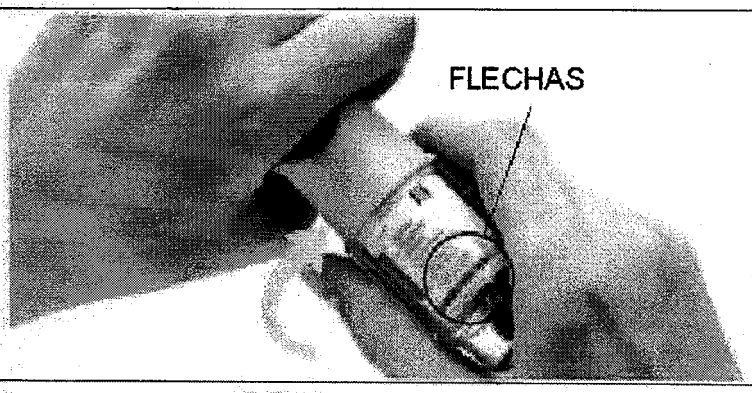
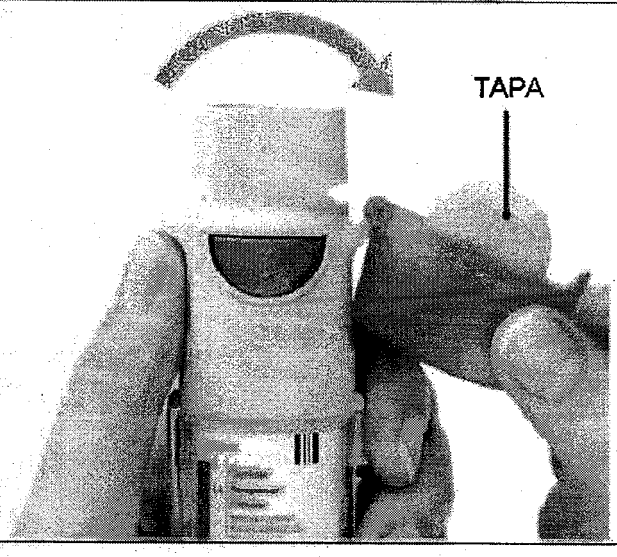
IF-2018-33006526-APN-DERM#ANMAT

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.275
Director Técnico/Apoderado

FOLIO 000731 MESA DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

Uso diario

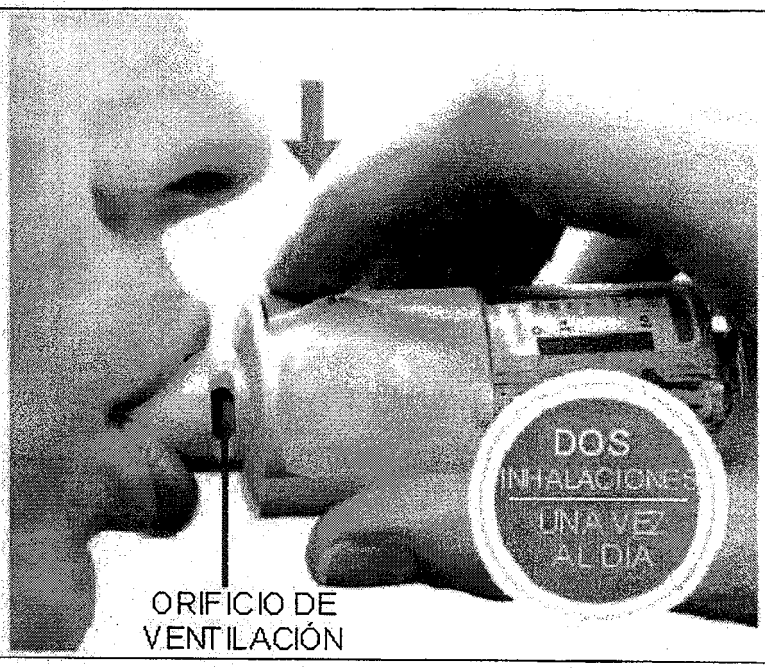
GIRE • Mantenga la tapa cerrada. • **GIRE** la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).	
ABRA • **ABRA** la tapa hasta quitarla por completo.	

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.221
Director Técnico/Apoderado

FOLIO 000732 MESA DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

PRESIONE • Exhale lentamente todo el aire de los pulmones. • Coloque los labios alrededor de la boquilla sin cubrir los orificios de ventilación. • Mientras inhala lenta y profundamente por la boca, **PRESIONE** el botón dosificador y continúe inhalando. • Contenga la respiración unos 10 segundos o hasta que empiece a sentir molestias. • Repita los pasos "Gire", "Abra" y "Presione" para completar 2 inhalaciones.	

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcela Calo
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N N° 14.225
Director Técnico/Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000733 DE ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

Preguntas frecuentes

Me cuesta insertar el cartucho hasta el fondo.

¿Giró accidentalmente la base transparente antes de insertar el cartucho? Abra la tapa, presione el botón dosificador, luego, inserte el cartucho.
¿Insertó el cartucho por el lado más ancho? Inserte el cartucho por el lado más angosto.

No puedo presionar el botón dosificador.

¿Giró la base transparente? Si no la giró, gírela de un solo movimiento hasta que haga clic (media vuelta).
¿El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® está señalando el cero? El inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® queda bloqueado tras 60 inhalaciones (30 dosis medicinales). Prepare y use un inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® nuevo.

No logro girar la base transparente.

¿Ya giró la base transparente?
Si ya había girado la base transparente, siga los pasos "ABRA" y "PRESIONE" de la sección "Uso diario". Eso bastará para que salga el medicamento.
¿El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® está señalando el cero?
El inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® queda bloqueado tras 60 inhalaciones (30 dosis medicinales). Prepare y use un inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® nuevo.

El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® llega a cero antes de lo esperable.
¿Usó SPIRIVA® RESPIMAT® como se indica (dos inhalaciones / una vez al día)?
Aplicando dos inhalaciones una vez al día, SPIRIVA® RESPIMAT® dura 30 días.
¿Giró la base transparente antes de insertar el cartucho? El indicador de dosis cuenta todas las veces que se gira la base transparente, haya o no un cartucho inserto.
¿Hizo varias atomizaciones al aire para ver si estaba funcionando el SPIRIVA® RESPIMAT®?
Una vez que preparó el SPIRIVA® RESPIMAT®, mientras lo use todos los días, no necesita hacer ninguna atomización de prueba.
¿Insertó el cartucho en un SPIRIVA® RESPIMAT® usado?
Siempre inserte un cartucho nuevo en un SPIRIVA® RESPIMAT® **NUEVO.**

Mi SPIRIVA® RESPIMAT® se dispara solo.
¿Tenía la tapa abierta cuando giró la base transparente? Cierre la tapa y luego gire la base transparente.
¿Presionó el botón dosificador al girar la base transparente? Cierre la tapa bien, para que quede cubierto el botón dosificador y luego gire la base transparente.
¿Dejó de girar la base transparente antes de que hiciera clic? Gire la base transparente de un solo movimiento hasta que haga clic (media vuelta).

No sale nada de mi SPIRIVA® RESPIMAT®.
¿Insertó un cartucho? Si no insertó un cartucho, insértelo.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

IF-2018-33006526-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 000734 ENTRADAS

Boehringer Ingelheim

¿Repitió los pasos "Gire", "Abra" y "Presione" menos de tres veces después de insertar el cartucho?

Repita los pasos "Gire", "Abra" y "Presione" tres veces tras insertar el cartucho, tal como se muestra en los pasos 4 a 6 de la sección "Preparación para la primera utilización".

¿El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® está señalando el 0?

Si el indicador de dosis señala el 0, ya se le gastó el medicamento, y el inhalador queda bloqueado.

Una vez armado el SPIRIVA® RESPIMAT®, no quite la base transparente ni el cartucho.

Siempre inserte un cartucho nuevo en un SPIRIVA® RESPIMAT® **NUEVO**.

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: *http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp*
O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

El producto no debe congelarse para evitar que se dañe el cartucho.

El inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® debe descartarse como máximo 3 meses luego de ser usado por primera vez.

Consérvese a una temperatura no superior a 30°C

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACION:

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

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

Argentina:
Importado por Boehringer Ingelheim S.A.
Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.
.Tel.: (011) 4704-8333
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.587
Dir. Téc.: Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

Fecha de última revisión

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. 14.225
Director Técnico Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-33006526-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Julio de 2018

Referencia: inf pacientes 10452-16-7 Certif 50587

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.11 17:06:54 -03'00'

Maria Liliana Chiesa
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.11 17:06:56 -03'00'