



SPIRIVA[®] RESPIMAT[®]

(brometo de tiotrópio)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Solução para inalação

2,5 mcg/dose

Spiriva® Respimat®

brometo de tiotrópio

APRESENTAÇÃO

Solução para inalação 2,5 mcg por puff: frasco de 4 ml (60 doses ou 60 puffs que equivalem a um mês de tratamento) acompanhado do inalador RESPIMAT.

INALAÇÃO ORAL **USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

Cada puff libera 2,5 mcg de tiotrópio (dose diária = 2 puffs), correspondentes a 3,1 mcg de brometo de tiotrópio monoidratado.

Excipientes: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico, ácido clorídrico, água purificada.

1. INDICAÇÕES

SPIRIVA RESPIMAT é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica-DPOC (incluindo bronquite crônica e enfisema), para o tratamento da dispneia associada, melhora da qualidade de vida e redução das exacerbações.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

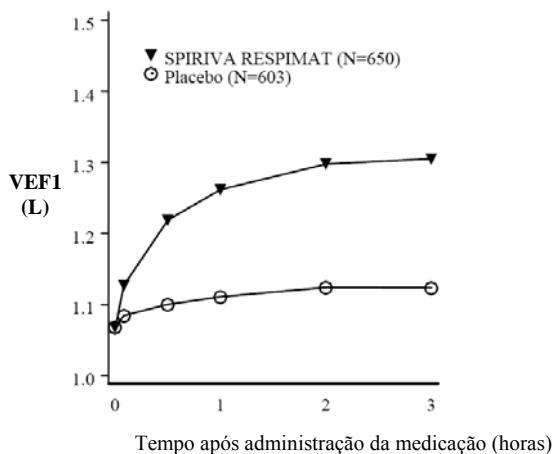
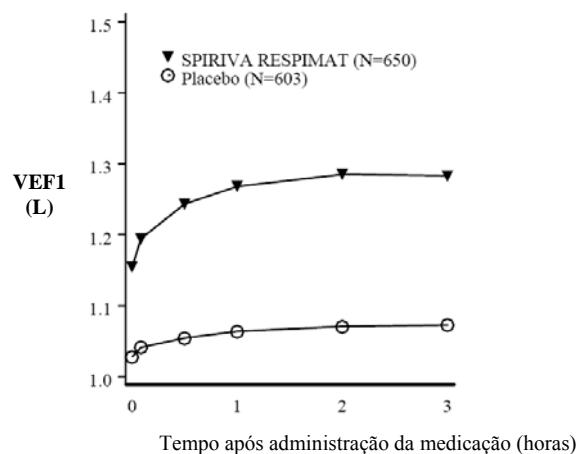
O programa de fase III incluiu dois estudos de 1 ano, dois estudos de 12 semanas e dois estudos de 4 semanas randomizados, duplo-cegos, em 2901 pacientes com DPOC (1038 deles recebendo 5 µg de tiotrópio). O programa de 1 ano consistiu de dois estudos controlados com placebo. Os dois estudos de 12 semanas foram ambos ativos (ipratrópico) e controlados com placebo. Os seis estudos incluíram mensurações da função pulmonar. Além disto, os dois estudos de 1 ano incluíram medidas de desfechos de saúde: medidas da intensidade da dispneia, qualidade de vida e efeito nas exacerbações.

Nesses estudos, SPIRIVA RESPIMAT, administrado uma vez ao dia, promoveu melhora significativa da função pulmonar (volume expiratório forçado em um segundo e capacidade vital forçada) dentro de 30 minutos após a primeira administração, comparativamente ao placebo. A melhora da função pulmonar foi mantida por 24 horas no estado de equilíbrio.

O estado de equilíbrio farmacodinâmico foi atingido em uma semana. SPIRIVA RESPIMAT melhorou significativamente as taxas matutinas e vespertinas de pico de fluxo expiratório (PEFR) conforme a avaliação dos registros diários do paciente. O uso de SPIRIVA RESPIMAT resultou em redução do uso de broncodilatador de resgate em comparação com o placebo.

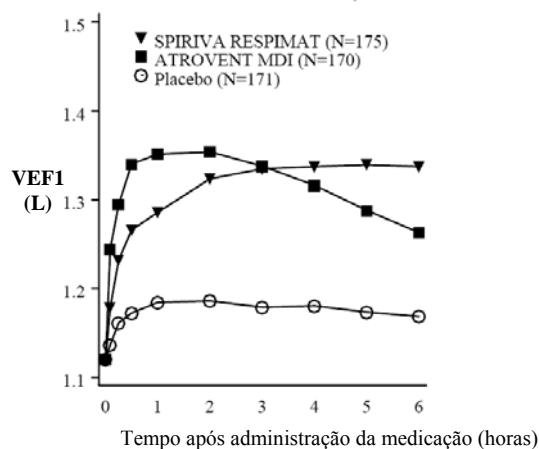
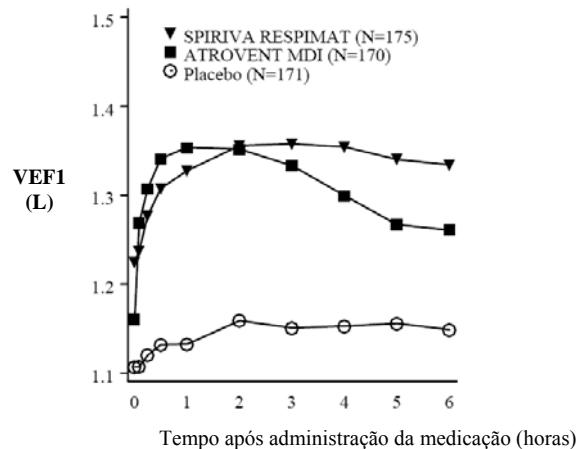
Os efeitos broncodilatadores de SPIRIVA RESPIMAT foram mantidos durante o período de 48 semanas da administração sem qualquer evidência de desenvolvimento de tolerância.

Figura 1: VEF₁ (Volume Expiratório Forçado em 1 segundo) médio (litros) em cada momento (antes e após a administração da medicação do estudo) respectivamente nos dias 1 e 337 (dados combinados de dois estudos de 1 ano com grupos paralelos) *

Estudos 205.254 e 205.255 – Teste no Dia 1

Estudos 205.254 e 205.255 – Teste no Dia 337


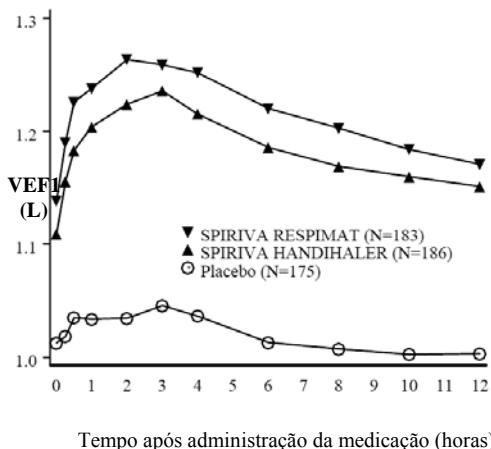
* Média ajustada por centro, condição de tabagismo e efeito basal. Um total de, respectivamente, 545 e 434 pacientes nos grupos SPIRIVA e placebo, concluíram as avaliações no dia 337. Os dados dos demais pacientes foram incluídos considerando-se a última observação ou a menos favorável obtida no estudo.

Figura 2: VEF₁ médio (litros) em cada momento (antes e após a administração da medicação do estudo) nos Dia 1 e 85, respectivamente (dados combinados de dois estudos de 12 semanas, em grupos paralelos)

Estudos 205.251 e 205.252 – Teste no Dia 1

Estudos 205.251 e 205.252 – Teste no Dia 85


Respectivamente um total de 155, 142 e 152 pacientes nos grupos SPIRIVA, ATROVENT MDI e placebo, concluíram os exames do dia 85. Os dados para os demais pacientes foram incluídos considerando-se a última observação ou a menos favorável obtida.

Figura 3: FEV₁ médio (litros) em cada momento (antes e após a administração da medicação do estudo) no Dia 29 (dados combinados de dois estudos cruzados de 4 semanas, 205.249 e 205.250) *

Teste no Dia 29


* Médias ajustadas por centro, paciente (em cada centro), período e efeito basal. Os dados para os pacientes que descontinuaram previamente o estudo foram incluídos considerando-se a última observação ou a menos favorável. Os pacientes que concluíram os estudos receberam os três tratamentos.

Uma análise combinada de dois estudos randomizados, controlados com placebo, cruzados, demonstrou que a resposta broncodilatadora de SPIRIVA RESPIMAT (5 µg) foi numericamente superior à obtida com a inalação de SPIRIVA (18 µg) em pó após 4 semanas de tratamento.

Foram demonstrados os seguintes efeitos de desfechos de saúde nos dois estudos de longo prazo, com 1 ano de duração:

(a) SPIRIVA RESPIMAT melhorou de forma significativa a dispneia (avaliado utilizando o Índice Transicional de Dispneia). A melhora foi mantida durante todo o período de tratamento.

(b) A avaliação da Qualidade de Vida dos pacientes (avaliada utilizando o Questionário Respiratório St. George) mostrou que SPIRIVA RESPIMAT teve efeito positivo nos impactos psicosociais da DPOC, nas atividades afetadas pela DPOC, e no desconforto devido aos sintomas de DPOC. A melhora no índice médio global entre SPIRIVA RESPIMAT comparativamente ao placebo ao final dos dois estudos de 1 ano foi estatisticamente significativa e mantida durante todo o período de tratamento.

(c) SPIRIVA RESPIMAT reduziu de forma significativa o número de exacerbações de DPOC e retardou o tempo até a primeira exacerbação de DPOC.

Em um estudo clínico de um ano, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, 1939 pacientes com DPOC receberam SPIRIVA RESPIMAT e 1953 receberam placebo. Durante o estudo, os pacientes puderam utilizar todas as medicações respiratórias (isto é, beta-agonistas de longa duração e corticosteroides inalatórios) com exceção de anticolinérgicos inalatórios. O tratamento com SPIRIVA RESPIMAT resultou em redução do risco de exacerbação de DPOC de 31% (IC95%: 23% a 37%; $p<0,0001$), redução de 27% no risco de hospitalizações por exacerbação de DPOC (IC95%: 10% a 41%; $p=0,003$), 21% menos exacerbações de DPOC (IC95%: 13% a 28%; $p<0,0001$) e 19% menos hospitalizações associadas às exacerbações de DPOC (IC95%: 7% a 30%; $p=0,004$) em comparação ao placebo.

Em uma análise combinada retrospectiva de três estudos clínicos de 1 ano e um estudo de 6 meses, controlados com placebo com SPIRIVA RESPIMAT, incluindo 6.096 pacientes, foi observado um aumento da mortalidade por todas as causas entre os pacientes tratados com SPIRIVA RESPIMAT (68; taxa de incidência (IR) 2,64 casos por 100 pacientes-anos) comparativamente ao placebo (51, IR 1,98) mostrando uma taxa de incidência (intervalo de confiança de 95%) de 1,33 (0,93; 1,92) para o período de tratamento planejado. As análises de subgrupos que incluíram, mas não se limitaram a co-medicações respiratórias, fatores demográficos e distúrbios cardíacos basais descrevem que o desequilíbrio de mortalidade foi observado em pacientes com distúrbios conhecidos do ritmo. Contudo, estas análises são limitadas em razão da abordagem retrospectiva, múltiplas comparações e subgrupos, resultando em números pequenos. Uma análise combinada de estudos com > 4

SPIRIVA RESPIMAT PROFISSIONAL

semanas que incluíram 17.014 pacientes designados para tratamento com SPIRIVA ou placebo mostraram uma taxa de incidência (IC 95%) para mortalidade por todas as causas de 0,85 (0,75-0,97). As razões para a aparente diferença no risco de mortalidade por todas as causas entre as formulações SPIRIVA e SPIRIVA RESPIMAT não são claras, devem ser interpretadas com cautela, e podem refletir fatores relacionados aos estudos ou variabilidade dos desfechos.

1. Cornelissen P J G, Mueller A, Schaefer H G. A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover efficacy and safety comparison of 4-week treatment periods of two doses [5 μ g (2 actuations of 2.5 μ g) and 10 μ g (2 actuations of 5 μ g)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, tiotropium inhalation powder capsule (18 μ g) delivered by the HandiHaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.250]. (U04-2041)
2. Van Andel A E, Korducki L. A randomised, double-blind, placebo-and active controlled, parallel group efficacy and safety comparison of 12-week treatment periods of two doses [5 μ g (2 actuations of 2.5 μ g) and 10 μ g (2 actuations of 5 μ g)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, placebo and ipratropium bromide inhalation aerosol (MDI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.251]. (U04-3400)
3. Towse LJ, Blatchford JP. A randomised, double-blind, placebo- controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses [5 μ g (2 actuations of 2.5 μ g) and 10 μ g (2 actuations of 5 μ g)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat® inhaler in Patients with Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.254]. (U05-2112-01)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O brometo de tiotrópio é um agente antimuscarínico específico, de longa duração, comumente denominado de anticolinérgico. O brometo de tiotrópio apresenta afinidade similar aos subtipos de receptores muscarínicos M₁ ao M₅. Nas vias aéreas, a inibição de receptores M₃ promove relaxamento da musculatura lisa. A natureza competitiva e reversível desse antagonismo foi demonstrada em estudos com receptores de origem humana e animal e em preparações de órgãos isolados. Nos estudos não clínicos *in vitro* e *in vivo*, os efeitos broncoprotetores foram dose-dependentes e duraram por mais de 24 horas. A longa duração do efeito é provavelmente devido à sua dissociação muito lenta dos receptores M₃, apresentando uma meia-vida de dissociação significativamente maior que a observada com o ipratrópio. Por ser um anticolinérgico N-quaternário, o tiotrópio é topicalmente (bronco) seletivo quando administrado por inalação, demonstrando uma margem terapêutica aceitável antes de apresentar efeitos anticolinérgicos sistêmicos. A dissociação dos receptores M₂ é mais rápida que dos receptores M₃; o que, em estudos funcionais *in vitro*, levou à seletividade (controlada cineticamente) ao subtipo de receptor M₃ em relação ao M₂. A elevada potência e lenta dissociação do receptor promovem broncodilatação importante e de longa duração nos pacientes com DPOC. A broncodilatação observada após a inalação de tiotrópio é fundamentalmente um efeito local (nas vias aéreas) e não um efeito sistêmico.

Farmacocinética

O brometo de tiotrópio é um composto de amônio quaternário não-quiral e é pouco solúvel em água. O brometo de tiotrópio está disponível como solução para inalação administrada com o inalador RESPIMAT.

Aproximadamente 40% da dose inalada é depositada nos pulmões, o órgão alvo, sendo a quantidade restante depositada no trato gastrintestinal. Alguns dos dados farmacocinéticos abaixo descritos foram obtidos com doses mais altas do que as recomendadas para tratamento.

Absorção: Após inalação da solução por voluntários jovens saudáveis, os dados da excreção urinária sugerem que aproximadamente 33% da dose inalada atingem a circulação sistêmica. Pela estrutura química do produto (uma amônia quaternária) espera-se que o brometo de tiotrópio seja pouco absorvido no trato gastrintestinal. Não se espera que os alimentos influenciem a absorção de tiotrópio pelas mesmas razões. As soluções orais de tiotrópio têm uma biodisponibilidade de 2-3%. As concentrações plasmáticas máximas de brometo de tiotrópio foram observadas 5 minutos após a inalação.

Distribuição: A medicação tem uma ligação de 72% às proteínas plasmáticas, e demonstra um volume de distribuição de 32 l/kg. No estado de equilíbrio, os picos de níveis plasmáticos do brometo de tiotrópio em pacientes com DPOC foram de 10,5 – 11,7 pg/ml quando medidos 10 minutos após a administração de 5 μ g

SPIRIVA RESPIMAT PROFISSIONAL

aplicada através do inalador RESPIMAT e diminuíram rapidamente de modo multi-compartimental. As concentrações plasmáticas mínimas no estado de equilíbrio foram de 1,49-1,68 pg/ml. As concentrações locais pulmonares não são conhecidas, mas a forma de administração sugere concentrações substancialmente superiores nos pulmões. Estudos em ratos demonstraram que o brometo de tiotrópico não atravessa a barreira hemato-encefálica em extensão relevante.

Metabolização: O grau de metabolização do fármaco é pequeno. Este fato é evidenciado pela excreção urinária de 74% da substância inalterada após administração intravenosa a voluntários sadios jovens. O brometo de tiotrópico, um éster, é clivado de maneira não-enzimática em álcool N-metilescopina e ácido ditienilglicólico, que não se ligam aos receptores muscarínicos.

Estudos *in vitro* com microsomas hepáticos e hepatócitos humanos sugerem que uma parcela do fármaco (<20% da dose administrada por via endovenosa) é metabolizada pela oxidação dependente de citocromo P450 e subsequente conjugação glutatiônica para uma variedade de metabólitos de fase II. Esta via enzimática pode ser inibida pelos inibidores do citocromo P450 2D6 (e 3A4), quinidina, cetoconazol e gestodeno. Dessa forma, os citocromos P450 2D6 e 3A4 estão envolvidos na via metabólica responsável pela eliminação da menor parte da dose. O brometo de tiotrópico, mesmo em concentrações superiores às terapêuticas, não inibe o citocromo P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A nos microsomas hepáticos humanos.

Eliminação: A meia-vida de eliminação terminal do tiotrópico é de 5 a 6 dias após a inalação tanto em voluntários sadios, quanto em portadores de DPOC. O *clearance* total foi de 880 ml/min após uma administração endovenosa em voluntários sadios jovens, com uma variabilidade individual de 22%. A administração endovenosa de brometo de tiotrópico é principalmente excretada de forma inalterada na urina (74%). Após inalação da solução por voluntários sadios, a excreção urinária é de 20,1 a 29,4% da dose, sendo o restante principalmente medicação não absorvida no intestino que é eliminada pelas fezes. O *clearance* renal de brometo de tiotrópico excede o *clearance* de creatinina, indicando secreção para a urina. Após inalação crônica uma vez ao dia, o estado de equilíbrio farmacocinético foi alcançado no dia 7, sem acúmulo a partir de então.

Linearidade/não linearidade: O brometo de tiotrópico apresenta farmacocinética linear dentro da faixa terapêutica após administração endovenosa, inalação de pó seco e inalação da solução.

Pacientes idosos: Assim como esperado para todos os fármacos excretados predominantemente por via renal, a idade avançada foi associada com uma diminuição da depuração renal de brometo de tiotrópico (326 ml/min em pacientes com DPOC e idade inferior a 58 anos a 163 ml/min em pacientes com DPOC e idade superior a 70 anos), que pode ser explicado pela diminuição da função renal. A excreção de brometo de tiotrópico na urina após inalação diminuiu em 14% (voluntários sadios jovens) até cerca de 7% (pacientes com DPOC), sendo que a concentração plasmática não mudou significativamente com o aumento da idade entre os pacientes com DPOC se comparada com a variabilidade inter e intraindividual (aumento de 43% na AUC_{0-4h} após inalação do pó seco).

Pacientes com insuficiência renal: Assim como ocorre com todos os outros fármacos excretados predominantemente por via renal, a insuficiência renal foi associada ao aumento das concentrações plasmáticas e diminuição da depuração renal do fármaco após infusão endovenosa e inalação do pó seco. Insuficiência renal leve (CL_{CR} 50-80 ml/min), frequentemente observada em pacientes idosos, aumentou levemente as concentrações plasmáticas de brometo de tiotrópico (aumento de 39% na AUC_{0-4h} após infusão intravenosa). A administração endovenosa de brometo de tiotrópico em pacientes com DPOC com insuficiência renal moderada a grave (CL_{CR} <50 ml/min) resultou em duplicação das concentrações plasmáticas (aumento de 82% na AUC_{0-4h}), o que foi confirmado pelas concentrações plasmáticas após inalação de pó seco.

Pacientes com comprometimento hepático:

Não é esperado que a insuficiência hepática exerça alguma influência relevante na farmacocinética do brometo de tiotrópico. O brometo de tiotrópico é predominantemente eliminado por via renal (74% em voluntários sadios jovens) e por clivagem simples não enzimática do éster para produtos inativos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SPIRIVA RESPIMAT é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida à atropina ou aos seus derivados, por exemplo, ipratrópico ou oxitrópico, ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

SPIRIVA RESPIMAT PROFISSIONAL

SPIRIVA RESPIMAT é um broncodilatador de manutenção com dosagem única diária e não deve ser utilizado para o tratamento inicial de episódios agudos de broncoespasmo ou para o alívio de sintomas agudos. Em caso de exacerbação, um beta-2-agonista de ação rápida deve ser usado.

Reações de hipersensibilidade imediata podem ocorrer após a administração de SPIRIVA RESPIMAT solução para inalação.

Assim como outros fármacos anticolinérgicos, SPIRIVA RESPIMAT deve ser utilizado com cuidado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou obstrução do colo vesical.

Medicamentos inalatórios podem provocar broncoespasmo induzido por inalação.

Assim como todos os fármacos excretados predominantemente por via renal, a administração de SPIRIVA deve ser monitorada cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal (depuração de creatinina ≤ 50 ml/min).

Os pacientes devem ser orientados quanto à administração correta de SPIRIVA RESPIMAT. Deve-se ter cuidado para evitar o contato do fármaco com os olhos. Dor ou desconforto nos olhos, visão embaçada, visão com halos ou imagens coloridas, associadas a olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntival e edema da córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Em caso de aparecimento da combinação de quaisquer destes sintomas, os pacientes devem procurar um especialista imediatamente. Colírios de soluções mióticas não são considerados um tratamento efetivo.

SPIRIVA RESPIMAT não deve ser utilizado mais do que uma vez ao dia.

O produto só deve ser usado com o inalador RESPIMAT que o acompanha.

Não foram realizados estudos relativos a efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas. A ocorrência de tontura ou visão embaçada pode influenciar na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Existem dados limitados do uso do tiotrópico em gestantes. Estudos com doses clinicamente relevantes, em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos relacionados à toxicidade reprodutiva.

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de SPIRIVA RESPIMAT durante a gravidez.

Lactação

Não existem dados clínicos disponíveis de uso de tiotrópico em lactantes. Em estudos realizados em roedores lactantes, uma pequena quantidade de tiotrópico é excretada no leite. Portanto, SPIRIVA RESPIMAT não deve ser usado em gestantes ou lactantes a menos que a relação risco/benefício previstos compense qualquer possível risco para o feto ou bebê.

Fertilidade

Dados clínicos sobre fertilidade não estão disponíveis para o tiotrópico. Um estudo não clínico realizado com tiotrópico não mostrou indícios de qualquer efeito adverso na fertilidade.

SPIRIVA RESPIMAT está classificado na categoria C de risco para gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora não se tenham realizado estudos para avaliar interações medicamentosas, o brometo de tiotrópico tem sido utilizado concomitantemente com outros medicamentos comumente utilizados no tratamento da DPOC, incluindo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides orais e inalatórios, anti-histamínicos, mucolíticos, modificadores de leucotrienos, cromonas e tratamento anti-IgE sem evidência clínica de interações medicamentosas.

A administração crônica de brometo de tiotrópico com outras medicações anticolinérgicas não foi estudada. Portanto, a administração crônica de outras medicações anticolinérgicas com SPIRIVA RESPIMAT não é recomendada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). O prazo de validade de SPIRIVA RESPIMAT é de 36 meses a partir da data de fabricação.

SPIRIVA RESPIMAT PROFISSIONAL

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descartar após 3 meses da inserção do frasco no inalador RESPIMAT.

SPIRIVA é uma solução transparente e incolor para ser usada com o inalador RESPIMAT.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso:



Inhalador e frasco de SPIRIVA RESPIMAT

1) Colocação do frasco no inalador

Os passos de 1-6 devem ser seguidos antes do primeiro uso:



1. Mantendo a tampa verde (A) fechada, pressione o dispositivo de segurança (E), puxando ao mesmo tempo a base transparente (G) para baixo.



2. Retire o frasco (H) da embalagem. Pressione a parte **estreita** do frasco no inalador até obter um estalido de encaixe. O frasco deve ser pressionado **com firmeza** contra uma superfície firme para assegurar que entrou completamente (2b). O frasco não ficará nivelado com o inalador, você ainda vai ver o anel de prata da extremidade inferior do frasco.

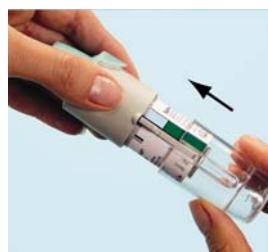
Não remova o frasco após tê-lo inserido no inalador.

2a

SPIRIVA RESPIMAT PROFISSIONAL



2b



3

3. Volte a base transparente ao seu lugar (G).

Não torne a remover a base transparente.

2) Para preparar o inalador SPIRIVA RESPIMAT para uso pela primeira vez

4. Segure o inalador SPIRIVA RESPIMAT na posição vertical, com a tampa verde (A) fechada. Gire a base transparente (G) na direção das setas vermelhas do rótulo até ouvir um estalido (meia volta).



4

5. Abra a tampa verde (A) até que fique travada em posição completamente aberta.



5

6. Aponte o inalador SPIRIVA RESPIMAT em direção ao solo. Pressione o botão de aplicação (D). Feche a tampa verde (A).

Repita os passos 4, 5 e 6, até que seja visível uma nuvem.

Então repita os passos 4, 5 e 6 três vezes mais, para assegurar que o inalador esteja pronto para uso.

O inalador está pronto para ser usado

6

Estes passos não afetarão o número de doses disponíveis. Após a preparação, o inalador SPIRIVA RESPIMAT tem a capacidade de fornecer 60 doses (60 puffs).

Uso diário do seu inalador SPIRIVA RESPIMAT

Você precisará usar esse inalador APENAS UMA VEZ AO DIA.

Cada vez que você utilizá-lo: inale DOIS PUFFS.



I



I Segure o seu inalador SPIRIVA RESPIMAT em posição vertical, com a tampa verde (A) fechada, para evitar liberação acidental da dose. Gire a base transparente (G) na direção das setas vermelhas do rótulo até obter um estalido (meia volta).

II Abra a tampa verde (A) até que trave em posição totalmente aberta. Expire lenta e totalmente e então coloque os lábios em torno do bocal, sem cobrir as entradas de ar (C). Aponte o inalador SPIRIVA RESPIMAT para região posterior de sua garganta.

Enquanto inspira lenta e profundamente pela boca, pressione o botão de aplicação (D) e continue inspirando o mais lentamente e o máximo de tempo possível. Prenda a respiração por 10 segundos ou o quanto puder com conforto.

III Repita os passos I e II para realizar o segundo puff de forma a completar a dosagem diária.

Os 2 puffs deverão ser administrados apenas uma vez ao dia, um em seguida do outro.

Feche a tampa verde até o próximo uso do inalador SPIRIVA RESPIMAT.

O tratamento deve ser contínuo, porém se o inalador SPIRIVA RESPIMAT não tiver sido utilizado por mais de 7 dias, libere um puff em direção ao solo. Se o inalador SPIRIVA RESPIMAT não tiver sido utilizado por mais de 21 dias, repita os passos 4 a 6 até que seja visível uma nuvem. Então repita os passos 4 a 6 por mais três vezes.

Quando providenciar um novo SPIRIVA RESPIMAT



O inalador SPIRIVA RESPIMAT contém 60 doses (60 puffs). O indicador mostra aproximadamente quanto de medicação resta no frasco. Quando o indicador entra na área vermelha da escala, existe medicação para aproximadamente mais 7 dias (14 puffs).

Uma vez que o indicador de doses tenha atingido o final da escala vermelha (isto é, os 60 puffs tiverem sido utilizados), o inalador SPIRIVA RESPIMAT estará vazio e se travará automaticamente. Neste momento, a base não poderá mais ser girada.

O inalador SPIRIVA RESPIMAT deverá ser descartado em no máximo três meses depois do primeiro uso, mesmo se não tiver sido utilizada toda medicação.

Como cuidar de seu inalador

Limpe o bocal, inclusive a parte metálica dentro dele, apenas com um pano úmido ou um lenço, pelo menos uma vez por semana.

Uma pequena descoloração do bocal não afeta o funcionamento do seu inalador SPIRIVA RESPIMAT.

Se necessário, limpe a parte externa do seu inalador SPIRIVA RESPIMAT com um pano úmido.

Posologia**1 puff = conteúdo expelido após apertar 1 vez o botão do inalador RESPIMAT**

A posologia diária recomendada de SPIRIVA RESPIMAT é a inalação de 2 puffs, uma vez ao dia pelo inalador RESPIMAT, no mesmo horário do dia.

Pacientes idosos podem utilizar SPIRIVA RESPIMAT na dose recomendada.

Pacientes com função renal comprometida podem utilizar SPIRIVA RESPIMAT na dose recomendada.

Entretanto, assim como com outros medicamentos excretados predominantemente por via renal, o uso de SPIRIVA RESPIMAT deve ser monitorado com regularidade em pacientes com insuficiência renal moderada a grave.

Pacientes com função hepática comprometida podem utilizar SPIRIVA RESPIMAT na dose recomendada.

Uma vez que a DPOC geralmente não ocorre em crianças, a segurança e eficácia de SPIRIVA RESPIMAT não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muitos dos efeitos indesejáveis listados podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas de SPIRIVA.

As reações adversas foram identificadas a partir de dados obtidos de estudos clínicos e de relatos espontâneos durante o uso do medicamento após sua comercialização. A base de dados proveniente de estudos clínicos inclui 2.802 pacientes tratados com tiotrópico em 5 estudos clínicos controlados com placebo, com períodos de tratamento variando entre 12 semanas e 1 ano, com 2.248 pacientes-ano expostos ao tiotrópico.

- Reação comum (> 1/100 e <1/10): boca seca.
- Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): tontura, insônia, dor de cabeça, palpitações, tosse, faringite, disfonia, broncoespasmo, candidíase orofaríngea.
- Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000): constipação, gengivite, estomatite, erupção cutânea (*rash*), prurido, edema angioneurótico, urticária, hipersensibilidade (inclusive reações imediatas).
- Reações com frequência desconhecidas: desidratação, glaucoma, aumento da pressão intraocular, visão borrrada, fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, taquicardia, epistaxe, laringite, sinusite, disfagia, refluxo gastroesofágico, glossite, obstrução intestinal inclusive íleo paralítico, náusea, cárie dental, infecção e úlcera cutânea, pele seca, edema articular, retenção urinária, disúria, infecção urinária.

Atenção, esse produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Altas doses de SPIRIVA RESPIMAT podem levar a sinais e sintomas anticolinérgicos.

Não foram observados eventos adversos relevantes, além de ressecamento da boca/garganta ou mucosa nasal, dose-dependente [10-40 µg ao dia], após 14 dias de administração de até 40 µg de solução inalatória de tiotrópico em sujeitos saudáveis, exceto redução acentuada do fluxo salivar a partir do 7º dia. Não foram observados efeitos indesejáveis significantes em seis estudos de longo prazo realizados em pacientes com DPOC com dose diária de 10 µg de solução inalatória de tiotrópico administrada por 4-48 semanas.

A ocorrência de intoxicação aguda pela ingestão oral inadvertida de solução de tiotrópico para inalação é improvável, devido à baixa biodisponibilidade oral.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

SPIRIVA RESPIMAT PROFISSIONAL



MS-1.0367.0137

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286
Itapecerica da Serra – SP
CNPJ 60.831.658/0021-10
SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Ingelheim am Rhein – Alemanha

Venda sob prescrição médica.



20130801

S13-01

Histórico de alteração para a bula

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data de Notificação/ Petição	Data de Aprovação da Petição	Itens alterados
0275763/13-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula
---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2013	---	RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS