

SPIRIVA® RESPIMAT

Bromuro de Tiotropio

Solución para inhalación.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
17 AGO 2009	
Nº Ref.	13.886/08
Nº Registro:	F-17-708/09
Firma Profesional:	

COMPOSICIÓN

Cada puff contiene:

Tiotropio 2,5 microgramos (mcg)

(equivalente a 3.124 mcg de Bromuro de Tiotropio Monohidrato, INN = Bromuro de Tiotropio)

2 puffs contienen una dosis medicinal

Excipientes: Cloruro de benzalconio, edetato disódico, agua purificada y ácido clorhídrico para ajuste de pH.

INDICACIONES

SPIRIVA RESPIMAT está indicado como tratamiento de mantención en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y enfisema. Se indica además para el tratamiento de la disnea asociada, ~~mejoría de la calidad de vida comprometida por la EPOC y reducción a la enfermedad y prevención~~ de las exacerbaciones.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El bromuro de tiotropio es un antagonista de acción prolongada, específico de los receptores muscarínicos. Tiene afinidad similar por los subtipos M₁ a M₅. En las vías aéreas, el bromuro de tiotropio se une competitiva y reversiblemente a los receptores M₃ en la musculatura lisa bronquial, antagonizando los efectos colinérgicos (broncoconstrictores) de la acetilcolina, resultando en la relajación del músculo liso bronquial en receptores de origen humano y animal y en preparaciones de órgano aislado. El efecto es dosis dependiente y dura más de 24 h en estudios pre-clínicos *in vitro* e *in vivo*. Su efecto de larga duración es debido a que la disociación del tiotropio de los receptores M₃ es muy lenta, mostrando una vida media de disociación significativamente más prolongada que el ipratropio. Como anticolinérgico N-cuaternario, el bromuro de tiotropio es tópicamente broncoselectivo cuando se lo administra mediante la inhalación, demostrando un rango terapéutico aceptable antes de que puedan ocurrir los efectos anticolinérgicos sistémicos. La disociación de los receptores M₂ es más rápida que de los M₃, lo cual en estudios *in vitro* funcionales, produjo selectividad (controlada cinéticamente) del subtipo de receptor M₃ sobre M₂. La elevada potencia, la disociación muy lenta del receptor y la selectividad tópica inhalatoria hallaron su correlato clínico en la broncodilatación significativa y de larga duración en pacientes con EPOC.

La broncodilatación seguida a la inhalación de tiotropio es primariamente por efecto local sobre las vías aéreas y no como parte de un efecto sistémico.

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

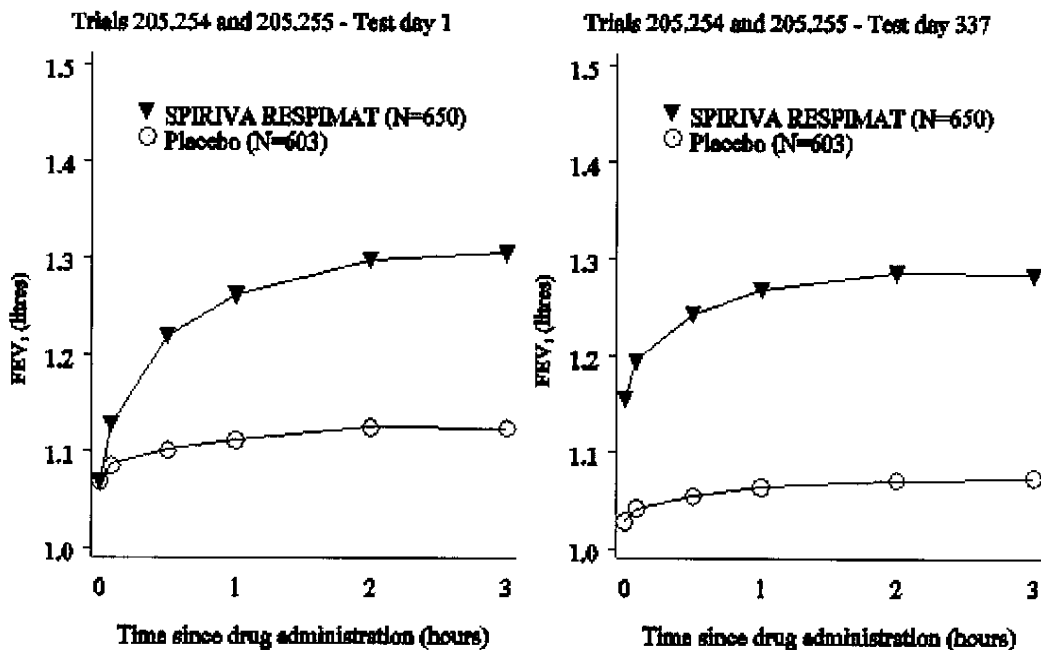
En los estudios antes mencionados, SPIRIVA RESPIMAT, administrado una vez al día, proporcionó una mejoría significativa en la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo y capacidad vital forzada) dentro de los 30 minutos posteriores a la primera dosis, comparado con el placebo. La mejora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

El estado de equilibrio farmacodinámico se alcanzó en una semana. SPIRIVA RESPIMAT mejoró significativamente el pico flujo espiratorio (PFE) de la mañana y de la tarde según lo medido por los registros diarios de los pacientes. El uso de SPIRIVA RESPIMAT resultó en una reducción del uso de broncodilatador de rescate comparado con el placebo.

El efecto broncodilatador de SPIRIVA RESPIMAT se mantuvo a lo largo del período de 48 semanas de administración sin evidencia de tolerancia.

Figura 1

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

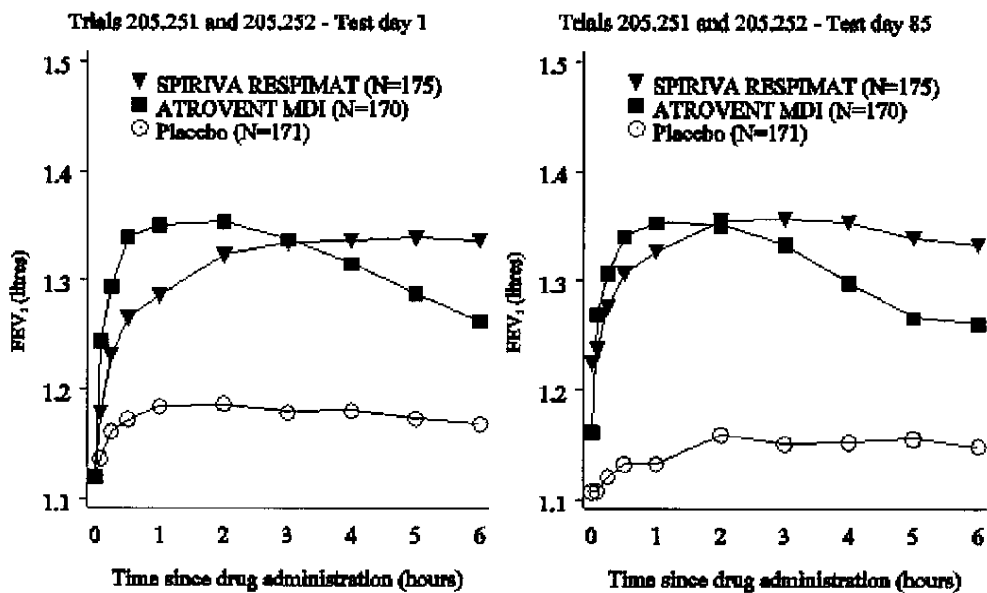


* Medias ajustadas por centro, estado de tabaquismo y efecto basal. Un total de 545 y 434 pacientes fueron estudiados en la rama SPIRIVA y placebo, respectivamente, completos al día 337. Los datos para los pacientes restantes fueron imputados usando la última observación o la menos favorable.

Figura 2

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

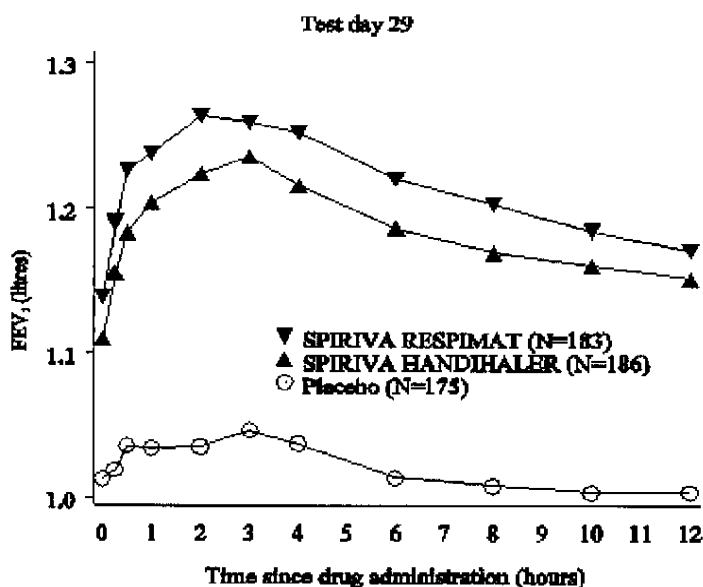
FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



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

Figura 3

Promedio de VEF₁ (litros) en el tiempo: pre y post administración de la droga en estudio en el día 29 (Datos combinados de dos estudios clínicos cruzados de 4 semanas: 205.249 y 205.250)*



* Medias ajustadas por centro, paciente dentro del centro, período y efecto basal. Los datos para los pacientes que discontinuaron tempranamente fueron imputados usando la última

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

observación o la menos favorable. Los pacientes que completaron los estudios recibieron los tres tratamientos.

Un análisis combinado de dos estudios clínicos randomizados, placebo-controlados, cruzados, demostraron que la respuesta broncodilatadora para SPIRIVA RESPIMAT (5 mcg) fue numéricamente mayor comparado con el polvo seco Spiriva HandiHaler (18 mcg), luego de 4 semanas de tratamiento.

Los siguientes efectos de resultados sobre la salud se demostraron en los estudios a largo plazo de 1 año:

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

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

- SPIRIVA RESPIMAT redujo significativamente el número de exacerbaciones y retardó el tiempo a la primera exacerbación de EPOC.

FARMACOCINETICA

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

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

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

Biotransformación: El grado de biotransformación es bajo. Esto es evidente a partir de la excreción urinaria del 74% de sustancia no metabolizada después de una dosis intravenosa a voluntarios jóvenes sanos. El éster del bromuro de tiotropio se fragmenta de manera no

enzimática al compuesto de alcohol N-metilescopina y al ácido ditienilglicólico, los cuales son inactivos sobre los receptores muscarínicos.

Los experimentos in vitro con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que algo más de la droga (< 20% de la dosis después de la administración intravenosa) se metaboliza por oxidación dependiente del citocromo P450 (CYP) y posterior conjugación con glutatión a una variedad de metabolitos de Fase II. Esta vía enzimática puede ser inhibida por los inhibidores del CYP450 2D6 (y 3A4), como quinidina, ketoconazol y gestodeno. Por lo tanto, el CYP450 2D6 y 3A4 están implicados en la vía metabólica que es responsable de la eliminación de una fracción menor de la dosis. Incluso a concentraciones supratrapéuticas, el bromuro de tiotropio no inhibe el CYP450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A en microsomas hepáticos humanos.

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal: Al igual que con todas las drogas que presentan una excreción predominantemente renal, la insuficiencia renal se asoció a concentraciones plasmáticas de la droga aumentadas y a una reducción de la depuración renal de la medicación, tanto después de la infusión intravenosa como de la inhalación del polvo seco. La insuficiencia renal leve (depuración de creatinina- CL_{CR} -50-80 ml/min) que se observa con frecuencia en los pacientes ancianos incrementó ligeramente las concentraciones plasmáticas de bromuro de tiotropio (incremento del 39% en el AUC_{0-4h} después de la infusión intravenosa). En los pacientes con EPOC y con una insuficiencia renal moderada a grave (CL_{CR} < 50 ml/min), la administración intravenosa de bromuro de tiotropio resultó en la duplicación de las concentraciones plasmáticas (incremento del 82% en el AUC_{0-4h}), lo que fue confirmado por las concentraciones plasmáticas después de la inhalación del polvo seco.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se espera que la insuficiencia hepática tenga ninguna influencia importante sobre la farmacocinética del bromuro de tiotropio. El bromuro

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

de tiotropio se depura predominantemente por eliminación renal (un 74% en los voluntarios jóvenes sanos) y por una fragmentación simple, no enzimática del éster a productos farmacológicamente inactivos.

TOXICOLOGIA

La inhalación aguda y la toxicidad oral en ratones, ratas y perros son bajas siendo poco probable la ocurrencia de efectos tóxicos por sobredosis aguda en seres humanos. Los estudios a dosis única muestran efectos esperables de las drogas anticolinérgicas como midriasis, aumento de la frecuencia cardíaca y prolongación del tiempo de tránsito gastrointestinal.

Las reacciones adversas por estudios en dosis repetidas en ratones, ratas y perros estuvieron relacionadas a las propiedades del bromuro de tiotropio incluyendo midriasis, aumento de la frecuencia cardíaca, constipación, disminución de la ganancia de peso, reducción de la secreción salival y de las glándulas lacrimales. Otros cambios relevantes fueron: leve irritación de la vía aérea superior en ratas evidenciada por rinitis y cambios epiteliales en las cavidades nasales y laringe; prostatitis con depósitos proteínicos, y litiasis en la vejiga de ratas macho; aumento de peso de los pulmones en ratas y disminución del peso del corazón en perro.

En los estudios de reproducción en conejos y ratas, se observaron efectos peligrosos respecto al embarazo, crecimiento embrio-fetal, parto y puerperio a dosis tóxicas maternas.

En pruebas *in vivo* e *in vitro* sobre mutagenicidad, el bromuro de tiotropio no causó mutaciones génicas en procariotes y eucariotes, ni daños cromosómicos *in vivo* e *in vitro*, o daños primarios en el ácido desoxirribonucleico (ADN).

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

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

Las medicaciones inhalatorias pueden causar broncoespasmo inducido por la inhalación.

Como otras drogas de predominio de eliminación renal, SPIRIVA, debe ser monitoreado de manera cercana en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (depuración de creatinina ≤ 50 ml/min). No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal severa.

Los pacientes deben ser instruidos en la correcta administración de SPIRIVA RESPIMAT. Se debe evitar que ingrese la solución dentro de los ojos. Debe advertírseles que esto puede resultar en la precipitación o el empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho agudo, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión conjuntival y edema de córnea. Si se desarrollase

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

alguna combinación de estos síntomas oculares, consultar a un especialista inmediatamente. Las gotas oculares mióticas no son consideradas un tratamiento efectivo.

SPIRIVA RESPIMAT no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día. Los cartuchos de SPIRIVA deben ser usados solamente con el inhalador RESPIMAT.

INTERACCIONES

Si bien no se han realizado estudios formales sobre la interacción medicamentosa, se ha usado el bromuro de tiotropio concomitantemente con otras medicamentos comúnmente utilizados en el tratamiento de la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones medicamentosas.

La administración conjunta de bromuro de tiotropio con otras medicaciones que contengan anticolinérgicos aún no ha sido estudiada y por lo tanto no se recomienda la co-administración con SPIRIVA RESPIMAT.

EMBARAZO Y LACTANCIA

No existen datos clínicos disponibles sobre la exposición en embarazos a SPIRIVA. En los estudios en animales no se han demostrado efectos directos o indirectos perjudiciales sobre el embarazo, embrión, feto, parto o puerperio.

No están disponibles datos clínicos sobre si el bromuro de tiotropio es excretado en la leche materna. Estudios en roedores han demostrado que la excreción del bromuro de tiotropio en la leche ocurre sólo en cantidades pequeñas.

SPIRIVA RESPIMAT no debe ser usado en mujeres embarazadas o en lactancia, a menos que el beneficio esperado supere el posible riesgo para el niño por nacer o recién nacido.

Efectos en la capacidad para manejar y usar maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Las frecuencias de reacciones adversas descritas abajo, están basadas en tasas de incidencia cruda observadas en el análisis agrupado de los estudios clínicos con 5 mcg de tiotropio (849 pacientes), de dos estudios de tres meses y dos estudios de un año, fase III, placebo-controlados.

Mientras, algunas de las reacciones adversas listadas pueden en realidad ocurrir a menores frecuencias que las indicadas abajo, el tamaño de la base de datos, no permitió asignar frecuencias en categorías más bajas que $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$.

	Frecuencia
Trastornos del Sistema Nervioso	
Mareos	$\geq 0.1\%$ y $< 1\%$
Cefalea	$\geq 0.1\%$ y $< 1\%$
Trastornos Oculares	
Visión borrosa	$\geq 0.1\%$ y $< 1\%$
Aumento de la presión intraocular	Desconocida*
Glaucoma	Desconocida*

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Trastornos cardíacos	
Palpitaciones	≥ 0.1% y < 1%
Taquicardia supraventricular	≥ 0.1% y < 1%
Fibrilación auricular	≥ 0.1% y < 1%
Taquicardia	Desconocida*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Tos como en otros tratamientos inhalados	≥ 0.1% y < 1%
Irritación de garganta y otras irritaciones en el sitio de aplicación como en otros tratamientos inhalados	≥ 0.1% y < 1%
Disfonía	≥ 0.1% y < 1%
Broncoespasmo	Desconocida*
Epistaxis	Desconocida*
Trastornos gastrointestinales	
Boca seca, usualmente leve y que a menudo resuelve con la continuación del tratamiento	≥ 1% y < 10%
Candidiasis oral	≥ 0.1% y < 1%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	≥ 0.1% y < 1%
Disfagia	≥ 0.1% y < 1%
Caries dental	Desconocida*
Constipación	Desconocida*
Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico	Desconocida*
Náuseas	Desconocida*
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmune	
Prurito	≥ 0.1% y < 1%
Edema angioneurótico	Desconocida*
Rash	Desconocida*
Urticaria	Desconocida*
Otra hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)	Desconocida*
Trastornos renales y urinarios	
Disuria	≥ 0.1% y < 1%
Retención urinaria, especialmente en hombres con factores predisponentes	≥ 0.1% y < 1%
Infección del tracto urinario	Desconocida*

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

* frecuencia desconocida, no se observaron reacciones medicamentosas en 849 pacientes

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El producto medicinal está diseñado para su uso inhalatorio únicamente.

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

Dos puffs del inhalador RESPIMAT contienen una dosis medicinal.

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

No debe excederse la dosis recomendada.

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Los pacientes con insuficiencia renal pueden usar SPIRIVA RESPIMAT a la dosis recomendada. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia moderada a severa, se recomienda monitorear la función renal.

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

La EPOC normalmente no se desarrolla en niños. La seguridad y eficacia de SPIRIVA RESPIMAT en población pediátrica aún no ha sido establecida.

SOBREDOSIFICACION

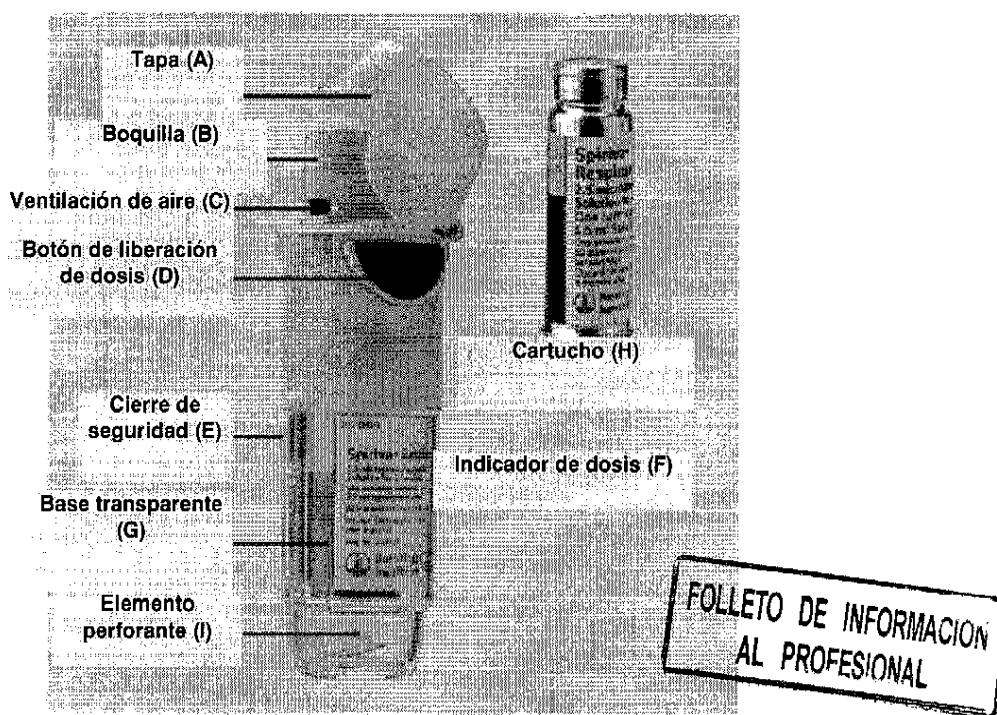
Dosis altas de SPIRIVA RESPIMAT pueden resultar en signos y síntomas anticolinérgicos. No se observaron efectos adversos relevantes, salvo sequedad de la boca, garganta y mucosa nasal, en forma dosis-dependiente (10-40 mcg diarios), luego de la dosificación de 14 días de hasta 40 microgramos de solución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

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

Ante esta eventualidad concurrir al servicio de urgencia más cercano o comunicarse con el Centro de Información Toxicológica - CITUC – Tel. 2- 635 3800

Instrucciones para su uso

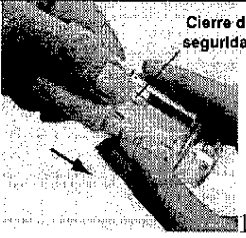
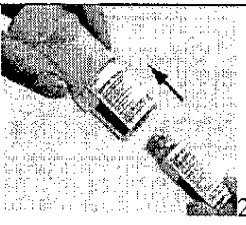
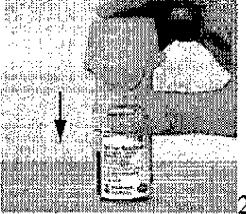
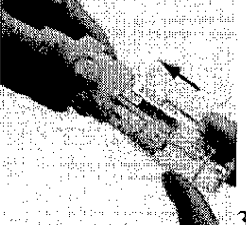
Por favor, lea y siga cuidadosamente las siguientes instrucciones.



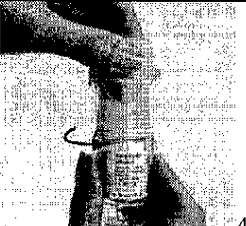
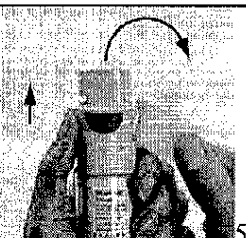
Inhalador Spiriva Respimat y cartucho Spiriva Respimat


Insertando el cartucho y preparación para su uso

Los siguientes pasos 1-6 son necesarios antes de su uso:

 <p>1</p>	<p>1 Con la tapa verde cerrada (A), presione el cierre de seguridad (E) y retire la base transparente (G).</p>
 <p>2a</p>  <p>2b</p>	<p>2 Retire el cartucho (H) de la caja. Coloque y empuje el extremo estrecho del cartucho dentro del inhalador hasta que encaje en su lugar, haciendo click. El cartucho debe ser empujado suavemente contra una superficie firme para asegurar de que ha entrado por completo en (2b).</p> <p>No retire el cartucho una vez que ha sido insertado dentro del inhalador</p>
 <p>3</p>	<p>3 Vuelva a colocar la base transparente (G).</p> <p>No retire la base transparente nuevamente.</p>

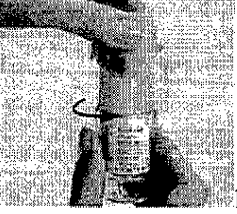
Para preparar el inhalador Spiriva Respimat para su uso por primera vez

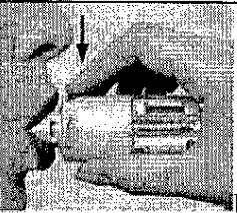
 <p>4</p>	<p>4 Sostenga el inhalador Spiriva Respimat con la parte superior hacia arriba, con la tapa verde (A) cerrada. Gire la base (G) en el sentido de las flechas rojas en la etiqueta hasta que haga click (media vuelta).</p>
 <p>5</p>	<p>5 Abra la tapa verde (A) hasta que se abra por completo.</p> <div data-bbox="1047 1769 1388 1906" style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"><p>FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL</p></div>

 <p>6</p>	<p>6 Apunte el inhalador Spiriva Respimat hacia el suelo. Presione el botón de liberación de la dosis (D). Cierre la tapa verde (A).</p> <p>Repita los pasos 4, 5 y 6 hasta que se pueda ver una nube.</p> <p>Luego repita los pasos 4, 5 y 6 tres veces más para asegurar que el inhalador está preparado para su uso.</p> <p><i>Su inhalador Spiriva Respimat ahora está listo para su uso.</i></p> <p>Estos pasos no afectarán el número de dosis disponibles. Luego de la preparación, su inhalador Spiriva Respimat estará disponible para suministrar sus 60 puffs (30 dosis medicinales).</p>
--	--

Usando el inhalador Spiriva Respimat

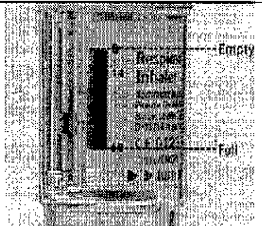
Usted debe usar este inhalador UNA VEZ AL DÍA
Cada vez que lo use, debe administrar DOS PUFFS.

 <p>I</p>	<p>I Sostenga el inhalador Spiriva Respimat con la parte superior hacia arriba, con la tapa verde (A) cerrada. Gire la base (G) en el sentido de las flechas rojas en la etiqueta hasta que haga click (media vuelta).</p>
--	---

 <p>II</p>	<p>II Abra la tapa verde (A) hasta que esté completamente abierta. Exhale lenta y completamente, y luego cierre sus labios alrededor del extremo de la boquilla sin cubrir los orificios de entrada del aire (C). Apunte su inhalador Spiriva Respimat hacia la parte posterior de su garganta.</p> <p>Mientras toma una inspiración lenta y profunda a través de su boca, presione el botón de liberación de la dosis (D) y continúe inspirando lentamente durante todo el tiempo que pueda. Mantenga la respiración por 10 segundos, o durante todo el tiempo que le resulte confortable.</p> <p>III Repita los pasos I y II de modo de obtener la dosis completa.</p> <p>Usted deberá usar este inhalador sólo UNA VEZ AL DÍA</p> <p>Cierre la tapa verde hasta que use su inhalador Spiriva Respimat nuevamente.</p> <p>Si el inhalador Spiriva Respimat no ha sido usado por más de 7 días, libere un puff hacia el suelo. Si no ha usado el inhalador Spiriva Respimat por más de 21 días, repita los pasos 4 a 6 hasta que se pueda ver una nube. Después repita los pasos 4 a 6 tres veces más.</p>
---	---

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Cuándo adquirir un nuevo inhalador Spiriva Respimat

	<p>El inhalador Spiriva Respimat contiene 60 puffs (30 dosis medicinales). El indicador de dosis muestra de manera aproximada cuánta medicación queda. Cuando el marcador ingrese en el área roja de la escala, queda, aproximadamente, medicación para 7 días más (14 puffs). En este momento usted deberá obtener una nueva receta para un inhalador Spiriva Respimat.</p> <p>Una vez que el indicador de dosis haya alcanzado el final de la escala roja (es decir, una vez que se hayan usado las 30 dosis), el inhalador Spiriva Respimat está vacío y se cierra automáticamente. En este punto no se puede girar más la base.</p> <p>El inhalador Spiriva Respimat debe ser descartado a los dos meses luego de abierto, aún si no se ha usado toda la medicación</p>
---	---

Cómo cuidar su inhalador

Limpie la boquilla, incluyendo la parte de metal dentro de la boquilla, sólo con un trapo húmedo o un pañuelo de papel, al menos una vez a la semana.

Cualquier decoloración leve de la boquilla no afecta el funcionamiento de su inhalador SPIRIVA RESPIMAT.

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

Manténgalo fuera del alcance de los niños.

No usar Spiriva Respimat después de la fecha de vencimiento, la cual está establecida en la caja y en la etiqueta del inhalador. La fecha de vencimiento hace referencia al último día del mes. El inhalador Spiriva Respimat debe descartarse como máximo 2 meses luego de ser usado por primera vez. No congelar.

Presentación

Envase con 1 inhalador Respimat y 1 cartucho, conteniendo 60 puffs (30 dosis medicinales)

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

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL