

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Spiriva® Respimat®**  
**brometo de tiotrópio**



## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

**Solução para inalação:** frasco com 4 ml (corresponde a 60 doses ou 60 puffs que equivale a 1 mês de tratamento) acompanhado do inalador RESPIMAT®.

## INALAÇÃO POR VIA ORAL

## USO ADULTO

### Composição

A dose liberada é de 2,5 mcg de tiotrópio por puff (2 puffs por posologia diária), correspondentes a 3,124 mcg de brometo de tiotrópio monoidratado.

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

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### **AÇÃO DO MEDICAMENTO ou COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

SPIRIVA RESPIMAT é um medicamento que age na manutenção de pacientes com DPOC combatendo o estreitamento dos brônquios e a dificuldade de respirar (falta de ar). O início da ação de SPIRIVA RESPIMAT se dá dentro de 30 minutos após a primeira dose e se mantém por 24 horas.

### **INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO ou POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

SPIRIVA RESPIMAT é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC - incluindo bronquite crônica e enfisema), associada à falta de ar, melhora do comprometimento da qualidade de vida pela DPOC e para a redução de episódios de piora da doença (exacerbações).

## **RISCOS DO MEDICAMENTO ou QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Contra-indicações**

SPIRIVA RESPIMAT é contra-indicado para pacientes com história de alergia à atropina ou a seus derivados, p.ex. ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer componente que faça parte da sua fórmula.

**O uso de SPIRIVA RESPIMAT não foi estudado em crianças devido ao perfil da doença.**

### **Advertências**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

### **Precauções**

SPIRIVA RESPIMAT é um broncodilatador para tratamento de manutenção da DPOC de dose única diária e não para os casos agudos de estreitamento dos brônquios.

Após a administração de SPIRIVA RESPIMAT solução para inalação podem ocorrer reações de alergia imediata.

Da mesma forma que com outros medicamentos semelhantes, SPIRIVA RESPIMAT deve ser utilizado com cuidado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, aumento da próstata ou obstrução do colo da bexiga.

Medicamentos inalatórios podem provocar o aparecimento de estreitamento dos brônquios induzido por inalação.

Assim como outros medicamentos excretados predominantemente por via renal, a administração de SPIRIVA deve ser acompanhada cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal.

Deve-se evitar o contato do medicamento com os olhos. Dor ou desconforto nos olhos, visão borrada, visão de halos ou imagens coloridas em associação com olhos

avermelhados podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Com o aparecimento de qualquer desses sintomas, deve-se procurar um especialista imediatamente.

Colírios para contrair a pupila não são considerados um tratamento eficaz.

Não deve ser utilizado mais do que uma posologia diária (ou seja, duas doses ou dois puffs um na seqüência do outro).

O frasco de SPIRIVA deve ser usado somente com o inalador RESPIMAT que acompanha o produto.

### **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

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.

### **Gravidez e lactação**

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

SPIRIVA não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

### **Interações Medicamentosas**

Embora não se tenham realizado estudos para avaliar eventuais interações medicamentosas, o brometo de tiotrópio tem sido utilizado junto com outros medicamentos, comumente utilizados no tratamento de DPOC, incluindo broncodilatadores simpaticomiméticos como salbutamol, metilxantinas como aminofilina e teofilina, esteróides orais como prednisona e inalatórios como beclometasona, budesonida e fluticasona, sem evidência clínica de interações medicamentosas.

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

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

## **MODO DE USO ou COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Aspecto físico**

A solução para inalação de SPIRIVA RESPIMAT é uma solução de brometo de tiotrópio monoidratado transparente, incolor contida em um frasco de 4,5 ml. Cada frasco contém 60 doses (ou 60 puffs).

### **Dosagem**

A posologia diária recomendada de SPIRIVA RESPIMAT é a inalação de duas doses ou dois puffs (uma seguida da outra) 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 acompanhado cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal.

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

Normalmente não ocorre DPOC em crianças. A segurança e eficácia de SPIRIVA em pacientes pediátricos ainda não foi estabelecida.

### **O que fazer em caso de esquecimento de dose**

É importante tomar SPIRIVA RESPIMAT conforme a prescrição médica.

Se você esquecer de tomar uma dose, não deve dobrá-la no dia seguinte, e sim tomar SPIRIVA RESPIMAT no próximo dia na dose e horário habituais.

## Como usar

Queira ler atentamente as instruções a seguir.



### Inserção do frasco e preparo para uso

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



1



2a

1. Mantendo a tampa verde fechada, aperte o dispositivo de segurança (E) e puxe a base transparente (G) para baixo.

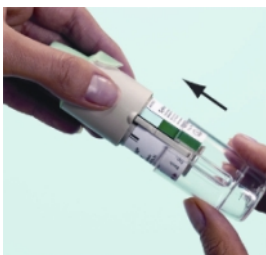
2. Pegue o frasco (H) na caixa. Pressione a parte **estreita** do frasco no inalador até obter um estalido de encaixe. O frasco deve ser pressionado **delicadamente** contra uma superfície firme para assegurar que entrou completamente (2b).

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



2b

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



3

Não remova novamente a base transparente.

**Para preparar o inalador SPIRIVA RESPIMAT para uso pela primeira vez**



4

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).



5

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



6

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

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

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

**Seu inalador SPIRIVA RESPIMAT está agora pronto para ser usado.**

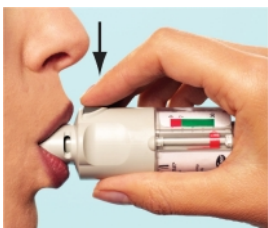
Estes passos não afetarão o número de doses disponíveis. Após a preparação, o seu inalador SPIRIVA RESPIMAT tem a capacidade de fornecer 60 doses (60 puffs).

**Uso do inalador SPIRIVA RESPIMAT**



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

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

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

**III Repita os passos I e II para realizar o segundo puff e de forma a aplicar a posologia total diária.**

**Você só precisará usar este inalador UMA VEZ AO DIA (sendo duas aplicações, uma seguida da outra).**

**Feche a tampa verde até a próxima vez que usará o inalador SPIRIVA RESPIMAT.**

O tratamento deve ser contínuo, porém se o seu inalador SPIRIVA RESPIMAT não for utilizado por mais de 7 dias, libere uma aplicação em direção ao chão. Se o seu 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 mais três vezes.

### **Quando providenciar um novo SPIRIVA RESPIMAT**



O inalador SPIRIVA RESPIMAT contém 60 doses (60 puffs). O indicador de doses 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), e é quando você deve providenciar uma nova receita de SPIRIVA RESPIMAT.

Uma vez que o indicador de doses tenha atingido o final da escala vermelha (isto é, as 60 doses tiverem sido utilizadas), o seu 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 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 do bocal apenas com um pano úmido ou um lenço, pelo menos uma vez por semana.

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

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

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**



## **REAÇÕES ADVERSAS ou QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

### **Reações adversas comuns ( $\geq 1:100 < 1:10$ )**

*Distúrbios gastrintestinais:* Boca seca, em geral leve.

### **Reações adversas incomuns ( $\geq 1:1000 < 1:100$ )**

*Distúrbios do Sistema Nervoso:* tontura;

*Distúrbios do coração:* aumento dos batimentos cardíacos, alterações do ritmo do coração (como palpitações), aceleração dos batimentos do coração;

*Distúrbios respiratórios:* alteração da voz, tosse, faringite, sangramento nasal;

*Distúrbios gastrintestinais:* Candidíase orofaríngea (“sapinho”), dificuldade para engolir, constipação;

*Alterações da pele e do sistema imunológico:* coceira, lesões da pele;

*Distúrbio dos rins e urinários:* dor para urinar e retenção urinária (geralmente em homens com fatores predisponentes).

### **Reações adversas raras ( $\geq 1:10000 < 1:1000$ )**

*Distúrbio dos olhos:* pressão intra-ocular aumentada, glaucoma, visão borrada;

*Distúrbios respiratórios:* broncoespasmo (estreitamento dos brônquios), laringite;

*Distúrbios gastrintestinais:* doença de refluxo gastroesofágico (dispepsia), gengivite, glossite e estomatite;

*Alterações da pele e do sistema imunológico:* inchaço causado por alergia, urticária, infecção e úlcera de pele, pele seca;

*Distúrbio dos rins e urinários:* infecção urinária.

### **Freqüência desconhecida**

*Distúrbios do metabolismo e nutrição:* desidratação;

*Distúrbios do Sistema Nervoso:* insônia;

*Distúrbios respiratórios:* sinusite;

*Distúrbios gastrintestinais:* obstrução intestinal inclusive parada do trânsito intestinal;

*Alterações da pele e do sistema imunológico:* alergias;

*Distúrbios do tecido muscoesquelético e conectivo:* inchaço nas articulações.

## **CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE ou O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

Altas doses de SPIRIVA RESPIMAT podem levar a sinais e sintomas anticolinérgicos como batimentos cardíacos acelerados, distúrbios da movimentação do estômago e intestino e retenção da urina.

Não foram observados eventos adversos importantes, além de boca e garganta seca ou mucosa do nariz seca, de forma dependente da dose [10-40 µg ao dia], após 14 dias de administração de inalação de até 40 µg de tiotrópio em sujeitos saudáveis, com exceção de uma acentuada redução da quantidade de saliva a partir do dia 7.

A ocorrência de intoxicação aguda, devido à tomada por boca da solução de tiotrópio para inalação é pouco provável, uma vez que este medicamento é pouco absorvido pelo organismo quando engolido (tomado por boca).

Na eventualidade da ingestão de doses muito acima das aconselhadas, recomenda-se consultar o médico.

### **CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO ou ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Manter o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**Este medicamento, depois de aberto, somente poderá ser consumido em 90 dias.**

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

---

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O brometo de tiotrópio é um agente específico antimuscarínico de longa ação, tipo de medicamento que na prática médica é freqüentemente referido como anticolinérgico. Tem afinidade similar pelos subtipos de receptores muscarínicos M<sub>1</sub> a M<sub>5</sub>. Nas vias aéreas, a inibição dos receptores M<sub>3</sub> do músculo liso resulta em relaxamento. A natureza competitiva e reversível desse antagonismo foi demonstrada em estudos de receptores de origem humana e animal e em preparações de órgãos. Nos estudos pré-clínicos *in vitro* assim como em estudos *in vivo*, os efeitos broncoprotetores foram dependentes da dose e duraram por mais de 24 horas. O efeito de longa duração é provavelmente devido à sua dissociação muito lenta dos receptores M<sub>3</sub>, apresentando uma meia-vida de dissociação

significativamente mais longa do que a observada com ipratrópio. Como um anticolinérgico N-quaternário, o tiotrópio é topicamente seletivo para o brônquio quando administrado por inalação, demonstrando uma faixa terapêutica aceitável antes de dar origem a efeitos anticolinérgicos sistêmicos. A dissociação dos receptores  $M_2$  é mais rápida do que do  $M_3$ , o que em estudos funcionais *in vitro* levou à seletividade (cineticamente controlada) do subtipo de receptor  $M_3$  em relação ao  $M_2$ . A elevada potência e baixa dissociação do receptor encontra seu correspondente clínico em uma significativa e duradoura broncodilatação em pacientes com DPOC.

A broncodilatação que ocorre após inalação de tiotrópio é primariamente 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 gastrointestinal. 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 atinge a circulação sistêmica. A partir da estrutura química do produto (uma amônia quaternária) espera-se que o brometo de tiotrópio seja pouco absorvido a partir do trato gastrointestinal. 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 uma dose de 5 µg aplicada por meio do inalador RESPIMAT e diminuíram rapidamente de modo multi-compartimental. As concentrações plasmáticas de vale no estado de equilíbrio foram de 1,49-1,68 pg/ml. As concentrações locais nos pulmões não são conhecidas, mas a forma de administração sugere concentrações substancialmente mais altas nos pulmões. Foi

demonstrado em estudos realizados em ratos que o brometo de tiotrópio não ultrapassa a barreira hemato-encefálica em extensão relevante.

Biotransformação: A extensão da biotransformação é pequena. Isto se evidencia na excreção urinária de 74% de substância inalterada após administração intravenosa a voluntários saudáveis jovens. O brometo de tiotrópio, um éster, é clivado de forma não enzimática para álcool N-metilescopina e ácido dietienilglicólico, ambos não ligantes a receptores muscarínicos.

Experimentações *in vitro* com microsomas hepáticos e hepatócitos humanos sugerem que algo mais da medicação é metabolizada (< 20% da dose após administração endovenosa) por oxidação dependente do citocromo P450 e subsequentemente sofre conjugação glutatiônica para uma variedade de metabólitos fase II. Esta via enzimática pode ser inibida por inibidores do CYP450 2D6 e 3A4, quinidina, cetoconazol e gestodeno. Assim, CYP450 2D6 e 3A4 estão envolvidos na via metabólica que é responsável pela eliminação da menor parte da dose. O brometo de tiotrópio, mesmo em concentrações supratrapêuticas, não inibe as isoenzimas do citocromo P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A em microsomas hepáticos humanos.

Eliminação: A meia-vida terminal de eliminação do tiotrópio está entre 5 e 6 dias após a inalação. O *clearance* total foi de 880 ml/min após uma administração endovenosa em voluntários saudáveis jovens, com uma variabilidade interindivíduos de 22%. A administração endovenosa de brometo de tiotrópio é principalmente excretada de forma inalterada na urina (74%). Após inalação da solução, 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 tiotrópio excede o *clearance* de creatinina, indicando secreção para a urina. Após inalação crônica uma vez ao dia por pacientes com DPOC, a farmacocinética do estado de equilíbrio foi alcançada no dia 7, sem acúmulo a partir de então.

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

Pacientes idosos:

Como seria esperado com medicações de excreção predominantemente renal, a idade avançada se associou com diminuição do *clearance* renal de brometo de tiotrópio (326 ml/min em pacientes com DPOC < 58 anos para 163 ml/min em pacientes com DPOC > 70 anos) o que pode ser explicado pelo declínio da função renal. A excreção do brometo

de tiotrópio na urina após a inalação diminuiu de 14% (voluntários saudáveis jovens) para cerca de 7% (pacientes com DPOC), entretanto, as concentrações plasmáticas não mudaram de forma significativa com o aumento da idade dos pacientes de DPOC quando comparado à variabilidade inter e intra-individual (43% de aumento da AUC<sub>0-4</sub> após inalação de pó seco).

#### Pacientes com comprometimento renal:

Assim como acontece com outras medicações que passam por excreção predominantemente renal, a insuficiência renal associou-se a aumento das concentrações plasmáticas da medicação e diminuição do *clearance* renal após tanto infusão endovenosa quanto inalação de pó seco. A insuficiência renal leve (CL<sub>CR</sub> 50-80 ml/min), que é freqüentemente observada em pacientes idosos, aumentou ligeiramente as concentrações plasmáticas de brometo de tiotrópio (39% de aumento na AUC<sub>0-4h</sub> após infusão endovenosa). Em pacientes com DPOC e insuficiência renal moderada a grave (CL<sub>CR</sub> < 50 ml/min), a administração endovenosa de brometo de tiotrópio resultou em duplicação das concentrações plasmáticas (82% de aumento da AUC<sub>0-4h</sub>), que foi confirmada por concentrações plasmáticas após inalação de pó seco.

#### Pacientes com comprometimento hepático:

Não se espera que a insuficiência hepática tenha uma influência relevante na farmacocinética do brometo de tiotrópio. O brometo de tiotrópio é predominantemente eliminado por via renal (74% em voluntários saudáveis jovens) e clivagem simples não enzimática do éster a produto inativo.

### **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, duplos-cegos, em 2901 pacientes com DPOC (1038 deles recebendo a dose de 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 (ipratrópio) e controlado 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 dispnéia, qualidade de vida relacionada à saúde e efeito nas exacerbações.

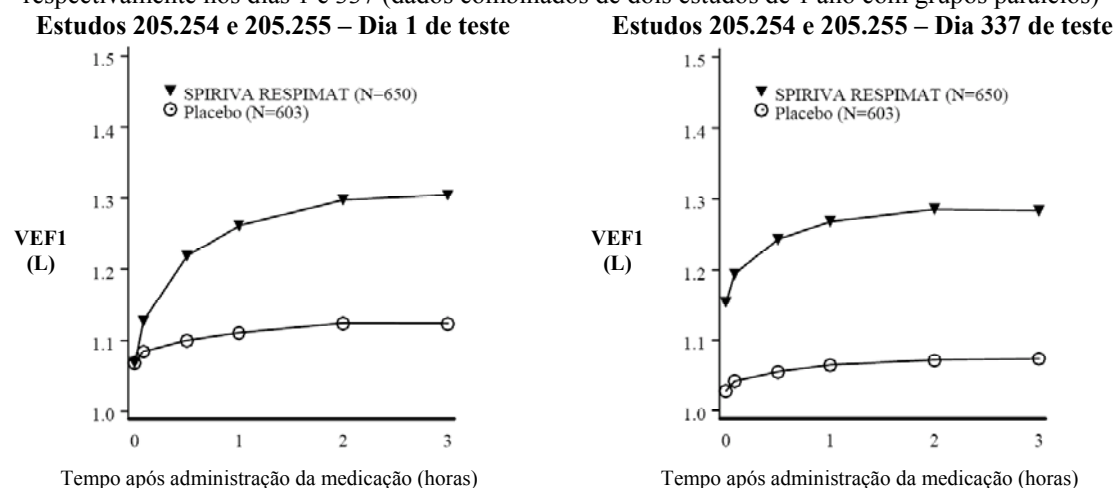
Nesses estudos, SPIRIVA RESPIMAT administrado uma vez ao dia promoveu melhora significativa da função pulmonar (volume expiratório forçado em um segundo e capacidade vital forçada) dentro de 30 minutos após a primeira dose, comparativamente

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 de forma significativa as taxas matutinas e vespertinas de pico de fluxo expiratório (PEFR) conforme a avaliação por 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.

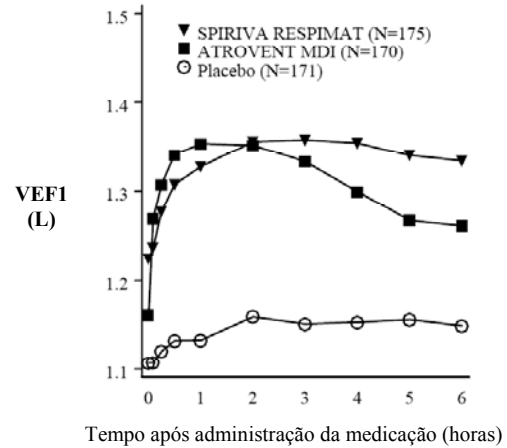
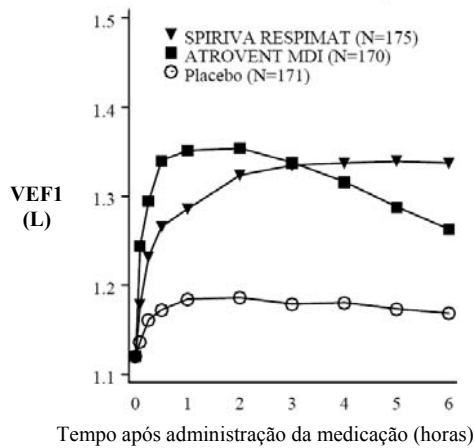
**Figura 1:** VEF<sub>1</sub> médio (litros) em cada momento (antes e após a administração da medicação do estudo) respectivamente nos dias 1 e 337 (dados combinados de dois estudos de 1 ano com grupos paralelos)\*



\* 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 imputados utilizando a metodologia de considerar a última observação ou a menos favorável obtida no estudo.

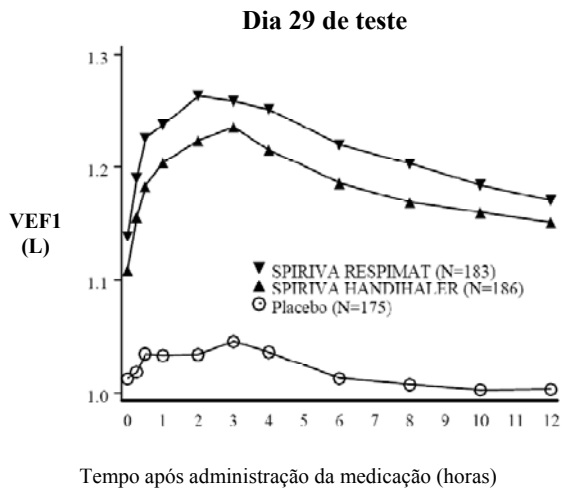
**Figura 2:** VEF<sub>1</sub> médio (litros) em cada momento (antes e após a administração da medicação do estudo) nos Dia 1 e 85, respectivamente (dados combinados de dois estudos de 12 semanas, em grupos paralelos)

**Estudos 205.251 e 205.252 – Dia 1 de teste**      **Estudos 205.251 e 205.252 – Dia 85 de teste**



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 imputados considerando a última observação ou a menos favorável obtida.

**Figura 3:** FEV<sub>1</sub> 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)\*



\* Médias ajustadas por centro, paciente (em cada centro), período e efeito basal. Os dados para os pacientes que descontinuaram previamente do estudo foram imputados utilizando a metodologia de última observação ou da menos favorável. Os pacientes que concluíram os estudos receberam os três tratamentos.

Uma análise combinada de dois estudos randomizados, controlados com placebo, cruzados, demonstraram que a resposta broncodilatadora de SPIRIVA RESPIMAT (5 µg) foi numericamente superior à obtida com a inalação de Spiriva HandiHaler (18 µg) em pó após 4 semanas do período 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 dispnéia (segundo avaliação feita com uso do Índice Transicional de Dispneia). Foi mantida melhora durante todo 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 psicossociais 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 mantido durante todo 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 portadores de 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 corticosteróides inalatórios) com exceção de anticolinérgicos inalatórios. O tratamento com SPIRIVA RESPIMAT resultou em uma redução do risco de exacerbação de DPOC de 31% (IC95%: 23% a 37%;  $p < 0,0001$ ), uma 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.

## **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 dispnéia associada, melhora do comprometimento da qualidade de vida da DPOC e redução das exacerbações.

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

SPIRIVA RESPIMAT é contra-indicado a pacientes com história de hipersensibilidade à atropina ou a seus derivados, p.ex. ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer componente que faça parte da sua formulação.

**O uso de Spiriva Respimat não foi estudado em crianças devido ao perfil da doença.**



## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Vide descrição em INFORMAÇÕES AO PACIENTE no item MODO DE USO.

### **POSOLOGIA**

A posologia diária recomendada de SPIRIVA RESPIMAT é a inalação de duas doses (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 acompanhado cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal.

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

Normalmente não ocorre DPOC em crianças. A segurança e eficácia de SPIRIVA em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

### **Conduta em caso de esquecimento de dose**

Se o paciente não tomar uma dose, não deve dobrá-la no dia seguinte de modo a compensar a dose omitida, e sim tomar SPIRIVA RESPIMAT no próximo dia na dose e horários habituais.

### **ADVERTÊNCIAS**

SPIRIVA RESPIMAT é um broncodilatador de manutenção para uso uma vez ao dia, e não deve ser utilizado para o tratamento inicial de episódios agudos de broncoespasmo, isto é, como tratamento de resgate.

Após a administração de SPIRIVA RESPIMAT solução para inalação podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata.

Da mesma forma que com outros medicamentos semelhantes, SPIRIVA RESPIMAT deve ser utilizado com cuidado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia da próstata ou obstrução do colo da bexiga.

Medicamentos inalatórios podem provocar o aparecimento de broncoespasmo induzido por inalação.

Em uma análise combinada de três estudos controlados com placebo de duração de 1 ano e de um estudo de duração de 6 meses, com tiotrópio administrado através do inalador RESPIMAT, a taxa de incidência de evento fatal foi de 2,62 casos por 100 pacientes ao ano no grupo com tiotrópio administrado através do RESPIMAT e 1,96 no grupo placebo (taxa de incidência (IC 95%)=1,33 (0,93, 1,92)). O risco aumentado de eventos fatais foi observado em pacientes com já conhecidos distúrbios de condução cardíaca. A contribuição de um distúrbio de condução cardíaca (arritmias) para o desfecho fatal é incerta, e uma relação causal com tiotrópio administrado através do inalador RESPIMAT não foi estabelecida.

Assim como outros medicamentos excretados predominantemente por via renal, a administração de SPIRIVA deve ser acompanhada cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal (*clearance* de creatinina  $\leq$  50 ml/min).

Os pacientes devem ser orientados quanto à administração correta de SPIRIVA RESPIMAT. Deve-se evitar o contato do medicamento com os olhos. Dor ou desconforto nos olhos, visão embaçada, visão com halos ou imagens coloridas em associação com 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, procurar o especialista imediatamente.

Colírios para contrair a pupila, apenas, não são considerados um tratamento eficaz.

Não deve ser utilizado mais do que uma dosagem posológica diária recomendada (ou seja, dois puffs um na seqüência do outro).

O frasco de SPIRIVA deve ser usado somente com o inalador RESPIMAT que acompanha o produto.

### **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

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.

### **Gravidez e lactação**

Não há disponibilidade de dados clínicos sobre pacientes expostas a SPIRIVA durante a gravidez. Os estudos pré-clínicos não indicam efeitos perigosos diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário e fetal, durante o parto ou no desenvolvimento pós-natal.

Não há dados clínicos disponíveis sobre mulheres lactantes expostas ao tiotrópio. Com base em estudos realizados em lactação de roedores, uma pequena quantidade de tiotrópio é excretada pelo leite materno. Portanto, SPIRIVA RESPIMAT não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou lactantes, a menos que os benefícios previstos superem os possíveis riscos para o lactente.

**O brometo de tiotrópio está classificado na categoria de risco C em relação ao uso durante a gravidez.**

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

#### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO.**

Desconhecem-se restrições ou precauções especiais para o uso do produto em pacientes com idade acima de 65 anos, desde que sigam corretamente as precauções e a orientação médica.

Normalmente não ocorre DPOC em crianças. A segurança e eficácia de SPIRIVA em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Embora não tenham sido realizados estudos formais de interação medicamentosa, o brometo de tiotrópio tem sido utilizado concomitantemente com outras medicações comumente utilizadas no tratamento da DPOC, inclusive broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas e esteróides orais e inalatórios, sem evidências clínicas de interações medicamentosas.

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

#### **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

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

Foram identificadas reações adversas medicamentosas a partir dos dados obtidos em estudos clínicos e de relatos espontâneos obtidos após aprovação do uso do medicamento.

A base de dados de estudos clínicos inclui 2.802 pacientes tratados com tiotrópio provenientes de cinco estudos controlados por placebo em períodos de tratamento que

variam entre doze semanas e um ano, contribuindo com 2.248 pessoas por ano de exposição ao tiotrópio.

#### **Reações adversas comuns ( $\geq 1:100 < 1:10$ )**

*Distúrbios gastrintestinais:* Boca seca, em geral leve.

#### **Reações adversas incomuns ( $\geq 1:1000 < 1:100$ )**

*Distúrbios do Sistema Nervoso:* tontura;

*Distúrbios do coração:* fibrilação atrial, palpitações, taquicardia supraventricular, taquicardia;

*Distúrbios respiratórios:* disfonia, tosse, faringite, epistaxe;

*Distúrbios gastrintestinais:* Candidíase orofaríngea, disfagia, constipação;

*Alterações do tecido subcutâneo e da pele e distúrbios do sistema imune:* prurido, rash;

*Distúrbio dos rins e urinários:* disúria e retenção urinária (geralmente em homens com fatores predisponentes).

#### **Reações adversas raras ( $\geq 1:10000 < 1:1000$ )**

*Distúrbio dos olhos:* pressão intra-ocular aumentada, glaucoma, visão embaçada;

*Distúrbios respiratórios:* broncoespasmo, laringite;

*Distúrbios gastrintestinais:* doença de refluxo gastroesofágico (dispepsia), gengivite, glossite e estomatite;

*Alterações do tecido subcutâneo e da pele e distúrbios do sistema imune:* edema angioneurótico, urticária, infecção e úlcera de pele, pele seca;

*Distúrbio dos rins e urinários:* infecção do trato urinário.

#### **Frequência desconhecida**

*Distúrbios do metabolismo e nutrição:* desidratação;

*Distúrbios do Sistema Nervoso:* insônia;

*Distúrbios respiratórios:* sinusite;

*Distúrbios gastrintestinais:* obstrução intestinal inclusive íleo paralítico;

*Alterações do tecido subcutâneo e da pele e distúrbios do sistema imune:* reações de hipersensibilidade (inclusive reações imediatas);

*Distúrbios do tecido muscoesquelético e conectivo:* edema articular.

#### **SUPERDOSE**

Doses elevadas de SPIRIVA RESPIMAT podem levar a sinais e sintomas anticolinérgicos.

Não foram observados eventos adversos relevantes, além de boca e garganta seca ou mucosa nasal seca, de forma dependente da dose [10-40  $\mu\text{g}$  ao dia], após 14 dias de

administração de inalação de até 40 µg de tiotrópio em sujeitos saudáveis com exceção de uma acentuada redução do fluxo salivar a partir do dia 7. Não foram observados efeitos indesejáveis significantes em seis estudos de longo prazo em pacientes com DPOC quando a dose de 10 µg de solução inalatória de tiotrópio foram administradas por 4-48 semanas.

É improvável intoxicação aguda por ingestão oral inadvertida de solução de tiotrópio para inalação a partir do frasco, devido à baixa biodisponibilidade oral.

### **ARMAZENAGEM**

Manter o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Descartar após 3 meses da inserção do frasco no inalador RESPIMAT.

### **DIZERES LEGAIS**

---

MS-1.0367.0137

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

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide frasco.

Esta bula é atualizada continuamente. Por favor, proceda à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

#### **Fabricado e embalado por:**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein – Alemanha

#### **Importado por:**

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Rod. Regis Bittencourt (BR116), km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10

SAC ☎ 0800-7016633

**Venda sob prescrição médica**

CCDS 0269-01 20090630

S 10-00