

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Spiriva® (tiotropio)
Forma farmacéutica:	Cápsula para inhalación
Fortaleza:	18 µg/cada cápsula para inhalación
Presentación:	Estuche por 1, 2 ó 3 blísteres de PVC/AL con 10 cápsulas para inhalación cada uno y dispositivo inhalador.
Titular del Registro Sanitario, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A DE C.V., MÉXICO D.F., MÉXICO.
Fabricante, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-055-R03
Fecha de Inscripción:	8 de abril de 2016
Composición:	
Cada cápsula para inhalación contiene:	
tiotropio (eq. a 0,0225 mg de bromuro de tiotropio monohidratado)	0,0018 mg
lactosa monohidratada micronizada	0,275 mg
lactosa monohidratada, 200 M	5,2025 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Spiriva® está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), de la disnea asociada y en la prevención de las exacerbaciones

Contraindicaciones:

Spiriva está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o a la atropina y sus derivados, como por ejemplo, ipratropio u oxitropio, o a cualquier componente de este producto (ver lista de excipientes y Precauciones Generales).

Precauciones:

Spiriva® es un broncodilatador de mantenimiento de una administración al día y no debe ser empleado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo ni como terapia de rescate.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden suceder tras la inhalación del polvo de Spiriva®.

Al igual que con otros anticolinérgicos, Spiriva® debe ser utilizado con precaución en

pacientes con glaucoma del ángulo estrecho, hiperplasia prostática o con obstrucción vesical.

En general, todos los medicamentos inhalados pueden dar lugar a broncoespasmo inducido.

Al igual que con otros fármacos que se excretan predominantemente por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina ≤ 50 mL/min.) deberán ser vigilados estrechamente durante el tratamiento con Spiriva®.

Los pacientes deben ser instruidos en relación a la administración correcta de Spiriva®. Se debe de evitar que el polvo penetre en los ojos. El dolor ocular o la molestia, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas asociadas con ojo rojo por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de glaucoma del ángulo estrecho. Cuando se encuentren asociados dichos síntomas, deberá acudir inmediatamente al especialista. Los colirios que producen miosis no son considerados como tratamiento efectivo.

Spiriva® no debe ser empleado más de una vez al día.

Spiriva® solamente debe ser usado a través del inhalador HandiHaler®.

Este producto contiene 5 mg de monohidrato de lactosa por cápsula

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

La toxicidad aguda de la inhalación y la administración por vía oral en ratones, ratas y perros fue baja; por ende, es improbable que la sobredosificación aguda de este fármaco en los seres humanos tenga efectos tóxicos. Los estudios de farmacología de la seguridad de las dosis únicas indicaron los efectos previsibles de un fármaco anticolinérgico, que incluyen midriasis, aumento de la frecuencia cardíaca y prolongación del tránsito gastrointestinal.

Los efectos secundarios en los estudios de dosis repetidas en ratas, ratones y perros estuvieron relacionados con las propiedades anticolinérgicas del tiotropio, e incluyeron midriasis, elevación de la frecuencia cardíaca, estreñimiento, menor aumento de peso corporal y disminución de la secreción de las glándulas salivales y lagrimales. Otros cambios de relevancia observados fueron: irritación leve de las vías respiratorias altas en las ratas, evidenciada por rinitis y cambios en el epitelio de la cavidad nasal y la laringe, y prostatitis acompañada de depósitos proteináceos y litiasis en la vejiga en las ratas macho, aumento del peso pulmonar en las ratas y disminución del peso del corazón en los perro.

En los estudios de reproducción en conejos y ratas, sólo fue posible demostrar efectos nocivos en relación con el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal con los niveles de dosis que implican toxicidad materna. En un estudio general de reproducción y fertilidad en ratas, no hubo ningún indicio de efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre el desempeño de apareamiento en los animales progenitores tratados como tampoco en su descendencia, con ninguno de los niveles de dosis.

En una serie de ensayos de mutagenicidad in vivo e in vitro, el bromuro de tiotropio monohidrato no causó mutaciones genéticas en procariotas ni en eucariotas, y tampoco causó daño cromosómico en condiciones in vitro e in vivo ni daño primario en el ADN.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas de los medicamentos se identificaron a partir de datos obtenidos en estudios clínicos y reportes espontáneos durante el uso post-aprobación del medicamento. La base de datos de los estudios clínicos para EPOC incluye 3,282 pacientes de SPIRIVA® EN SU INHALADOR RESPIMAT® a partir de 7 ensayos clínicos controlados con placebo con períodos de tratamiento que van entre cuatro semanas a un año, que representan 2,440 personas año de exposición.

La base de datos de estudios clínicos para asma incluye 1,256 pacientes tratados con tiotropio de 6 estudios comparativos con placebo con períodos de tratamiento de entre doce semanas y un año, lo que representa 705 años-persona de exposición al tiotropio.

Trastornos del metabolismo y nutricionales:

Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso:

Mareo

Insomnio

Trastornos oculares:

Glaucoma

Incremento en la presión intraocular

Visión borrosa

Trastornos cardíacos:

-Fibrilación auricular

Palpitaciones

Taquicardia supraventricular

Taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Tos

Epistaxis

Faringitis

Disfonía
Broncoespasmo
Laringitis
Sinusitis
Trastornos gastrointestinales:
Boca seca, generalmente ligera
Constipación
Candidiasis orofaríngea
Disfagia
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Gingivitis
Glositis
Estomatitis
Obstrucción intestinal incl. Íleo paralítico
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo. Trastornos del sistema inmune:
Rash (exantema)
Prurito
Edema angioneurótico
Urticaria
Infección de la piel y úlceras de la piel
Piel seca
Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)
Trastornos del tejido conectivo y musculo esquelético:
Inflamación de las articulaciones
Trastornos renales y urinarios:
Retención urinaria (generalmente en hombres con factores predisponentes)
Disuria
Infección del tracto urinario

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de Spiriva® es la inhalación del contenido de una cápsula al día con el aparato de inhalación HandiHaler® a la misma hora del día (ver instrucciones para su uso).

Las cápsulas de Spiriva® no deben deglutirse.

Poblaciones especiales

Los pacientes ancianos pueden usar Spiriva® a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden usar Spiriva® a la dosis recomendada. Sin embargo, como todos los medicamentos con excreción predominantemente renal, debe vigilarse estrechamente el uso de Spiriva® en pacientes con insuficiencia renal moderado a severo.

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden usar Spiriva® a la dosis recomendada

Población pediátrica

No hay experiencia con Spiriva® en lactantes y niños por lo tanto no debe usarse en estos grupos de edad.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales acerca de las posibles interacciones farmacológicas, se ha administrado Spiriva® en forma concomitante con otros fármacos utilizados comúnmente en el control y manejo del EPOC, incluidos los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y esteroides orales e inhalados, sin presentarse evidencia clínica de interacciones farmacológicas.

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

Se dispone de información limitada, generada a partir de dos estudios clínicos acerca de la administración concomitante de Spiriva® en forma concomitante con otros fármacos anticolinérgicos. En un estudio se administró una dosis aguda de bromuro de ipratropio

administrada crónicamente con Spiriva® en pacientes con EPOC (n=64) y voluntarios sanos (n=35), no encontrándose una asociación que incrementara los eventos adversos, cambios en los signos vitales o hallazgos en el electrocardiograma. Sin embargo, la administración concomitante y crónica de Spiriva® con fármacos anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por lo tanto, no se recomienda.

Uso en Embarazo y lactancia:

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso del tiotropio en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción en las dosis clínicamente relevantes (ver "Precaución con efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre Fertilidad").

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de SPIRIVA® durante el embarazo.

No hay información clínica disponible sobre mujeres lactando expuestas al tiotropio. En base a estudios realizados en roedores lactando, una escasa cantidad de tiotropio se excreta a través de la leche materna, por lo que Spiriva® no debe ser administrada durante el embarazo y la lactancia, a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos para el producto.

Los datos clínicos sobre fertilidad no están disponibles para el tiotropio. Un estudio no clínico llevado a cabo con tiotropio no mostró indicación alguna de ningún efecto adverso sobre la fertilidad (Favor de consultar la Sección "Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la Fertilidad").

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Altas dosis de Spiriva® pueden provocar signos y síntomas de tipo anticolinérgico; sin embargo, no se produjeron eventos de este tipo en voluntarios sanos tras la administración inhalada de hasta de 282 microgramos de tiotropio como dosis única.

Se observaron conjuntivitis bilateral y xerostomía en voluntarios sanos a quienes se les administraron dosis repetidas de tiotropio hasta completar 141 µg al día resolviéndose esto aun estando bajo tratamiento. En un estudio de dosis múltiples en pacientes con EPOC, con una dosis máxima diaria de 36 microgramos de tiotropio durante cuatro semanas, se observó como única reacción adversa xerostomía, atribuible al tiotropio.

La intoxicación aguda por la ingestión oral de cápsulas de tiotropio es muy poco probable debido a la baja biodisponibilidad del fármaco por vía oral.

Propiedades farmacodinámicas:

El tiotropio es un compuesto de amonio cuaternario no quirál y es escasamente soluble en agua. El tiotropio se administra a través de la inhalación de polvo seco. Generalmente cuando se inhala, gran proporción de la dosis administrada se deposita en el tracto gastrointestinal y una porción mucho menor se aloja en el pulmón. Muchos de los datos farmacocinéticos que se describen a continuación, fueron obtenidos con dosificaciones mayores a las recomendadas en la terapéutica:

Absorción: Tras la inhalación de polvo seco por jóvenes voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta del 19.5%, sugiere que la fracción que alcanza a los pulmones es altamente biodisponible. Las soluciones orales de tiotropio tienen una biodisponibilidad absoluta del 2-3 %. Por la misma razón, no se ha considerado que la ingesta de alimento influya en su absorción.

Las concentraciones plasmáticas máximas del bromuro de tiotropio se observaron 5 a 7 minutos después de la inhalación. En estado de equilibrio dinámico, las concentraciones plasmáticas pico del tiotropio en pacientes con EPOC fueron 12,9 pg/ml, y se redujeron rápidamente con una cinética multicompartmental. Las concentraciones plasmáticas valle en el estado de equilibrio dinámico fueron 1,71 pg/ml.

Distribución: El tiotropio presenta un grado de unión a las proteínas plasmáticas en un 72% y muestra un volumen de distribución de 32 L/Kg. Las concentraciones locales en el pulmón no son conocidas, pero la forma de administración sugiere que existen altas concentraciones en el tejido pulmonar. Los estudios en ratas han mostrado que el tiotropio

no penetra la barrera hematoencefálica en forma relevante.

Biotransformación: El alcance de la biotransformación es pequeño. Lo anterior se evidencia por la excreción urinaria del 74% en forma inmodificada tras su administración intravenosa en voluntarios sanos. Tiotropio es un éster el cual no es enzimáticamente separable en el alcohol N-metilescopina y el ácido ditienilglicólico, ninguno de los cuales se une a receptores muscarínicos.

Los experimentos in vitro llevados a cabo en microsomas hepáticos y en hepatocitos humanos sugieren que cierta proporción del fármaco (<20% de la dosis administrada por vía intravenosa) se metaboliza mediante oxidación dependiente del citocromo P450 y su subsiguiente conjugación con glutatión a una variedad de metabolitos fase II. Esta vía enzimática, puede ser bloqueada por los inhibidores del citocromo CYP450 2D6 (y 3A4), la quinidina, el ketoconazol y el gestodeno. Por tanto, los citocromos CYP450 2D6 y 3A4 se encuentran involucrados en la vía metabólica responsable en la eliminación de una más pequeña porción de la dosis administrada. El tiotropio, aún a concentraciones de dosis supratrapéuticas, no inhibe al citocromo P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A, dentro de los microsomas hepáticos humanos.

Eliminación: Tras su inhalación, la vida media efectiva del tiotropio se ubica en el rango de 27 a 45 horas en voluntarios sanos y en pacientes con EPOC. La depuración total es de 880 mL/min tras una dosis intravenosa administrada a voluntarios jóvenes sanos. Cuando el tiotropio se administra por vía intravenosa, el fármaco inmodificado se excreta por la orina (74%). Tras la administración inhalada en polvo seco en pacientes con EPOC hasta alcanzar el estado de equilibrio dinámico, la excreción urinaria corresponde al 7% (1,3 mcg) de la dosis inalterada a lo largo de un periodo de 24 horas, y resto del fármaco no absorbido se elimina a través de las heces. La depuración renal de tiotropio excede a la depuración de la creatinina, lo que es indicativo de su excreción por vía urinaria. Tras la administración diaria prolongada en pacientes con EPOC, el estado estable farmacocinético se alcanzó para el séptimo día sin evidencia de acumulación posterior. Linealidad/no linealidad. A rangos terapéuticos, el tiotropio presenta una farmacocinética lineal tras su administración tanto intravenosa como por inhalación en forma de polvo.

Linealidad/no linealidad: El tiotropio presenta una farmacocinética lineal en el rango terapéutico, independientemente de la formulación.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: al igual que sucede con todos los fármacos que se excretan por vía renal, el incremento de la edad se asocia con el decremento de la depuración renal del tiotropio (365 mL/min. en pacientes con EPOC menores de 65 años y de 271 mL/min. en pacientes con EPOC mayores de 65 años). Esto no se tradujo en un consecuente incremento de los valores de AUC_{0-6,ss} ni de C_{max,ss}.

Pacientes con insuficiencia renal: Tras la administración de tiotropio en un régimen de una dosis diaria mediante inhalación hasta alcanzar el estado de equilibrio dinámico en pacientes con EPOC, en presencia de un deterioro leve de la función renal (CLCR 50-80 mL/min) se observaron valores ligeramente más altos de AUC_{0-6,ss} (entre 1,8 % y 30 % más altos) y valores de C_{max,ss} similares en comparación con los pacientes con función renal normal (CLCR > 80 mL/min). En pacientes con EPOC con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de la creatinina de <50 mL/min.), la administración del tiotropio por vía intravenosa, dio como resultado la duplicación de las concentraciones plasmáticas (82% de incremento del ABC_{0-4h}, y valores de C_{max} un 52 % más altos en comparación con los pacientes con EPOC con función inhalación de tiotropio en polvo.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se espera que ésta tenga influencia relevante en la farmacocinética del tiotropio. El fármaco es predominantemente depurado por vía renal (74% en jóvenes voluntarios sanos) y por clivaje éster no enzimático simple a productos que no se unen a los receptores muscarínicos.

El tiotropio es un agente antimuscarínico específico de acción prolongada, en medicina clínica es llamado frecuentemente anticolinérgico. Presenta afinidad similar por los subtipos de los receptores muscarínicos M1 a M5. En las vías aéreas, la inhibición de los receptores M3 de la musculatura lisa bronquial da como resultado su relajación. La naturaleza

competitiva y reversible del antagonismo se demostró con receptores de origen humano y animal y en aislados de preparaciones orgánicas. En estudios no clínicos in vitro e in vivo, los efectos broncoprotectores fueron dosis dependientes y duraron más de 24 horas. La prolongada duración del efecto es probable que se deba a su muy lenta disociación desde los receptores muscarínicos M3, mostrando una vida media de disociación significativamente prolongada comparada con la del ipratropio. El tiotropio, es una amina cuaternaria anticolinérgica tópicamente (bronquios) selectiva cuando se administra mediante inhalación, y posee un rango terapéutico aceptable antes de dar paso a efectos anticolinérgicos sistémicos. La disociación desde los receptores M2 es más rápida que desde los M3, lo cual en los estudios funcionales in vitro (cinéticamente controlados) se obtuvo alta afinidad de los receptores M3 sobre los M2. La alta potencia del fármaco y la lenta disociación desde los receptores, encontraron su correlación clínica en la significativa y prolongada broncodilatación en pacientes con EPOC.

La acción broncodilatadora del tiotropio es resultante de un efecto local en un sitio específico (en las vías aéreas) y no producto de un efecto sistémico.

Electrofisiología cardíaca

Se realizó un estudio para el análisis del intervalo QT en donde intervinieron 53 pacientes sanos, se administró Spiriva® (p.ej. dosis terapéuticas tres veces al día) de 18 µg y 54 µg durante 12 días. En el electrocardiograma se observó que no ocasiona una prolongación del intervalo QT.

Eficacia clínica

El programa del desarrollo clínico incluyó cuatro estudios al azar de un año de duración y dos de 6 meses en estudios doble ciego que involucró a 2663 pacientes con EPOC (1308 administrados con Spiriva®). El programa de un año de duración consistió de dos estudios controlados con placebo y dos controlados con ipratropio. Los estudios a 6 meses de duración fueron controlados ambos con salmeterol y placebo. Estos estudios incluyeron una evaluación de la función pulmonar, disnea, exacerbaciones de la EPOC y evaluaciones de pacientes de su calidad de vida relacionada con la salud.

Función pulmonar

Spiriva® se administró una vez al día, generando una mejoría significativa en la función pulmonar (volumen de espiración forzada en un segundo, VEF1 y capacidad vital forzada, CVF) dentro de los 30 minutos tras la administración de la primera dosis y se mantuvo durante 24 horas. La farmacodinamia en estado estable se alcanzó durante la primera semana, observándose la mayor broncodilatación al tercer día. Spiriva® mejoró las tasas de flujo espiratorio pico tanto matutinos como vespertinos según los registros diarios de los pacientes.

La mejoría de la función respiratoria con Spiriva® se demostró a través del periodo de administración en seis estudios a largo plazo (figuras 1-3). Estas mejorías se mantuvieron sin evidencia de tolerancia.

Estudios clínicos a largo plazo (6 meses y 1 año)

Disnea y tolerancia al ejercicio:

Spiriva® mejoró significativamente la disnea (evaluada utilizando el índice de disnea de transición) Esta mejoría fue mantenida a través de todo el periodo de tratamiento. Se investigó mediante dos estudios controlados al azar doble ciego contra placebo en pacientes con EPOC, el impacto de la mejoría de la disnea sobre las actividades funcionales. En estos estudios Spiriva® mejoró significativamente los síntomas de la tolerancia limitada al ejercicio en 19.7% y 28.3% comparadas contra placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

Spiriva® mejoró significativamente la calidad de vida de los pacientes como se demostró mediante el "St. George's Respiratory Questionnaire". Esta mejoría se mantuvo a través de todo el periodo de tratamiento.

Exacerbaciones de la EPOC

Spiriva® redujo significativamente el número de exacerbaciones de la EPOC y retrasó el tiempo a la primera exacerbación en comparación con el placebo.

Adicionalmente, en los estudios clínicos controlados con placebo con duración de

un año, Spiriva® redujo significativamente el número de hospitalizaciones asociadas con exacerbaciones de EPOC y prolongó el tiempo hasta la primera hospitalización.

Un estudio de grupo paralelo aleatorizado a un año, doble ciego, doble simulación compare el efecto del tratamiento con 18 mcg de SPIRIVA® una vez al día con el de 50 mcg de salmeterol HFA pMDI dos veces al día con la incidencia de exacerbaciones moderadas y severas en 7,376 pacientes con EPOC y una historia de exacerbaciones en el año anterior.

Estudio a largo plazo con control activo de tiotropio

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo, a largo plazo, a gran escala, con un período de tratamiento de hasta 3 años para comparar la eficacia y la seguridad de SPIRIVA® RESPIMAT® y SPIRIVA® HANDIHALER® (5,711 pacientes recibieron SPIRIVA® RESPIMAT® 2.5 microgramos (dosis medicinal de 5 microgramos); 5,694 pacientes recibieron SPIRIVA® HANDIHALER®). Los objetivos primarios fueron el tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC, el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa y, en un subestudio (906 pacientes), el VEF1 valle (previo a la dosis).

El tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC fue similar durante el estudio con SPIRIVA® RESPIMAT® y SPIRIVA® HANDIHALER® (razón de riesgos (SPIRIVA® RESPIMAT® / SPIRIVA® HANDIHALER®) de 0.98 con un IC del 95 % de 0.93 a 1.03). La mediana del número de días hasta la primera exacerbación de la EPOC fue 756 días para SPIRIVA® RESPIMAT® y 719 días para SPIRIVA® HANDIHALER®.

El efecto broncodilatador de SPIRIVA® RESPIMAT® se sostuvo a lo largo de 120 semanas, y fue similar al de SPIRIVA® HANDIHALER®. La media de la diferencia en términos de VEF1 valle para SPIRIVA® RESPIMAT® frente a SPIRIVA® HANDIHALER® fue -0.010 L (IC del 95 % -0.038 a 0.018 ml).

La mortalidad por todas las causas fue similar durante el estudio con SPIRIVA® RESPIMAT® y SPIRIVA® HANDIHALER® (razón de riesgos (SPIRIVA® RESPIMAT® / SPIRIVA® HANDIHALER®) de 0.96 con un IC del 95 % de 0.84 a 1.09).

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Ver Farmacodinamia.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 8 de abril de 2016.