

ELEMENTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos elementos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar SPIRIVA RESPIMAT de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de SPIRIVA RESPIMAT.

SPIRIVA® RESPIMAT® (aerosol para inhalación de bromuro de tiotropio), para uso en inhalación oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2004

INDICACIONES Y USO

SPIRIVA RESPIMAT es un anticolinérgico indicado para:

- El tratamiento de mantenimiento, una vez al día, a largo plazo del broncoespasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y para reducir las reagudizaciones de la EPOC (1.1)
- El tratamiento de mantenimiento, una vez al día, a largo plazo del asma en pacientes de, al menos, 6 años (1.2)

Limitaciones de uso:

- No está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo (1.1, 1.2, 5.1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Solo para inhalación oral

Para recibir la dosis completa de medicamento, SPIRIVA RESPIMAT se debe administrar como dos inhalaciones una vez al día.

- Tratamiento de la EPOC: 2 inhalaciones de SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg una vez al día (2)
- Tratamiento de pacientes con asma de, al menos, 6 años: 2 inhalaciones de SPIRIVA RESPIMAT 1.25 mcg una vez al día (3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Aerosol para inhalación: 1.25 mcg o 2.5 mcg de tiotropio por descarga con el inhalador SPIRIVA RESPIMAT. Dos descargas equivalen a una dosis (2.5 mcg o 5 mcg). (3)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al tiotropio, ipratropio o cualquier componente de este producto (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- No está pensado para un uso agudo, p. ej., no como medicamento de rescate (5.1)
- Reacciones de hipersensibilidad inmediata: Interrumpa SPIRIVA RESPIMAT en el acto y considere las alternativas si se producen reacciones de hipersensibilidad inmediatas, lo que incluye angioedema, urticaria, sarpullido, broncoespasmo o anafilaxia. (5.2)
- Broncoespasmo paradójico: Interrumpa SPIRIVA RESPIMAT y considere otros tratamientos si se produce un broncoespasmo paradójico. (5.3)
- Se puede producir un empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho. Utilice con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho e indique a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si ocurre esto. (5.4)
- Puede producirse un empeoramiento de la retención urinaria. Utilice con precaución en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga e indique a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si ocurre esto. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en:

- EPOC: (>3 % de incidencia en los ensayos controlados con placebo con duraciones del tratamiento entre 4 y 48 semanas) fueron faringitis, tos, sequedad bucal y sinusitis (6.1).
- Asma: (>2 % de incidencia en los ensayos controlados con placebo con duraciones del tratamiento entre 12 y 52 semanas) fueron faringitis, dolor de cabeza, bronquitis y sinusitis en adultos (6.2).

Para notificar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. en el (800) 542-6257 o en el (800) 459-9906 TTY o con la FDA en el 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Anticolinérgicos: Pueden interactuar aditivamente con medicamentos anticolinérgicos utilizados concomitantemente. Evite la administración de SPIRIVA RESPIMAT con otros medicamentos que contengan anticolinérgicos. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Se debe supervisar atentamente a los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave para controlar los posibles efectos secundarios de los anticolinérgicos. (2, 8.6)

Consulte 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 8/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 1.2 Tratamiento de mantenimiento del asma

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 2.2 Asma
- 2.3 Poblaciones especiales

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 No está indicado para uso agudo
- 5.2 Reacciones de hipersensibilidad inmediatas
- 5.3 Broncoespasmo paradójico
- 5.4 Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho
- 5.5 Empeoramiento de la retención urinaria
- 5.6 Insuficiencia renal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 6.2 Experiencia en ensayos clínicos en el asma
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Medicamentos respiratorios concomitantes
- 7.2 Anticolinérgicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 14.2 Asma

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*Los apartados o subapartados omitidos de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

SPIRIVA RESPIMAT (bromuro de tiotropio) está indicado para el tratamiento de mantenimiento, una vez al día, a largo plazo del broncoespasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluidos el enfisema y la bronquitis crónica. SPIRIVA RESPIMAT está indicado para reducir las reagudizaciones en pacientes con EPOC.

Limitación de uso importante:

SPIRIVA RESPIMAT NO está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

1.2 Tratamiento de mantenimiento del asma

SPIRIVA RESPIMAT es un broncodilatador indicado para el tratamiento de mantenimiento, una vez al día, a largo plazo del asma en pacientes de, al menos, 6 años.

Limitación de uso importante:

SPIRIVA RESPIMAT NO está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para recibir la dosis completa de medicamento, SPIRIVA RESPIMAT se debe administrar como dos inhalaciones una vez al día. No tome más de una dosis (2 inhalaciones) en 24 horas.

Antes del primer uso, el cartucho SPIRIVA RESPIMAT se introduce en el inhalador SPIRIVA RESPIMAT y se ceba la unidad. Al utilizar la unidad por primera vez, los pacientes deben realizar una descarga del inhalador apuntando hacia el piso, hasta que una nube de aerosol sea visible y, a continuación, repetir el proceso tres veces más. En ese momento, la unidad se considera cebada y lista para usarse. Si no se utiliza durante más de 3 días, los pacientes deben realizar una descarga del inhalador para preparar el inhalador para el uso. Si no se utiliza durante más de 21 días, los pacientes deben realizar una descarga del inhalador hasta que sea visible una nube de aerosol y, a continuación, repetir el proceso tres veces más para preparar el inhalador para el uso [*consulte Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

2.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La dosis recomendada para pacientes con EPOC es 2 inhalaciones de SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg por descarga, una vez al día; la dosis total equivale a 5 mcg de SPIRIVA RESPIMAT.

2.2 Asma

La dosis recomendada para pacientes con asma es 2 inhalaciones de SPIRIVA RESPIMAT 1.25 mcg por descarga, una vez al día; la dosis total equivale a 2.5 mcg de SPIRIVA RESPIMAT. En el tratamiento del asma, los beneficios máximos en la función pulmonar pueden tardar hasta de 4 a 8 semanas de administración [*consulte Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

2.3 Poblaciones especiales

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis para pacientes geriátricos, con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave a los que se administre SPIRIVA RESPIMAT deben supervisarse atentamente en relación con los efectos de los anticolinérgicos [*consulte Advertencias y precauciones (5.6), Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6, 8.7) y Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

SPIRIVA RESPIMAT consta de un inhalador SPIRIVA RESPIMAT y un cilindro de aluminio (cartucho SPIRIVA RESPIMAT) que contiene bromuro de tiotropio (como monohidrato). El cartucho SPIRIVA RESPIMAT solo está indicado para usarse con el inhalador SPIRIVA RESPIMAT.

SPIRIVA RESPIMAT está disponible en dos concentraciones. Cada descarga del inhalador SPIRIVA RESPIMAT administra 1.25 mcg o 2.5 mcg de tiotropio (equivalente a 1.562 mcg o 3.124 mcg, respectivamente, de monohidrato de bromuro de tiotropio) por la boquilla. Dos descargas equivalen a una dosis (2.5 mcg o 5 mcg).

4 CONTRAINDICACIONES

SPIRIVA RESPIMAT está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad al tiotropio, ipratropio o cualquiera de los componentes de este producto [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. En ensayos clínicos con SPIRIVA RESPIMAT, se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatas, que incluyen angioedema (con hinchazón de los labios, la lengua o la garganta), picazón o sarpullido [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 No está indicado para uso agudo

SPIRIVA RESPIMAT está indicado como tratamiento de mantenimiento una vez al día para la EPOC y el asma y no debe utilizarse para el alivio de los síntomas agudos, p. ej., como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. En caso de un ataque agudo, debe utilizarse un beta₂-agonista de acción rápida.

5.2 Reacciones de hipersensibilidad inmediatas

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediatas, lo que incluye urticaria, angioedema (incluida hinchazón de los labios, la lengua o la garganta), sarpullido, broncoespasmo, anafilaxia o picazón, después de la administración de SPIRIVA RESPIMAT. Si se produce una reacción de este tipo, debe interrumpirse el tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT en el acto y deben considerarse tratamientos alternativos. Dada la similitud de la fórmula estructural de la atropina a la del tiotropio, los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la atropina o sus derivados deben ser supervisados atentamente para detectar la presencia de reacciones de hipersensibilidad similares a SPIRIVA RESPIMAT.

5.3 Broncoespasmo paradójico

Los medicamentos inhalados, lo que incluye a SPIRIVA RESPIMAT, pueden causar un broncoespasmo paradójico. Si esto ocurre, debe recibir tratamiento inmediatamente con un beta₂-agonista de acción corta inhalado como albuterol. El tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT se debe interrumpir y se deben considerar otros tratamientos.

5.4 Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho

SPIRIVA RESPIMAT se debe utilizar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Los prescriptores y los pacientes deben estar alerta para detectar los signos y síntomas de glaucoma de ángulo estrecho agudo (p. ej., dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión conjuntival y edema de la córnea). Indique a los pacientes que consulten a un médico de inmediato en caso de desarrollar alguno de estos signos o síntomas.

5.5 Empeoramiento de la retención urinaria

SPIRIVA RESPIMAT se debe utilizar con precaución en pacientes con retención urinaria. Los prescriptores y los pacientes deben estar alerta para detectar signos y síntomas de retención urinaria (p. ej., dificultad para orinar, micción dolorosa), especialmente en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Indique a los pacientes que consulten a un médico de inmediato en caso de desarrollar alguno de estos signos o síntomas.

5.6 Insuficiencia renal

Como un medicamento eliminado por vía renal predominantemente, los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina de <60 ml/min) tratados con SPIRIVA RESPIMAT deben ser supervisados atentamente para detectar los efectos secundarios de los anticolinérgicos [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen, o se describen con mayor detalle, en otros apartados:

- Reacciones de hipersensibilidad inmediatas [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Broncoespasmo paradójico [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)]
- Empeoramiento de la retención urinaria [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)]

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones sumamente variables, la incidencia de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las incidencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las incidencias observadas en la práctica.

Dado que se administra el mismo ingrediente activo (bromuro de tiotropio) a los pacientes de EPOC y asma, los prescriptores y los pacientes deben tener en cuenta que las reacciones adversas observadas podrían ser relevantes para ambas poblaciones de pacientes, con independencia de la concentración.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

El programa de desarrollo clínico de SPIRIVA RESPIMAT incluyó diez ensayos clínicos controlados con placebo en la EPOC. Dos ensayos fueron ensayos con grupos cruzados de cuatro semanas y ocho fueron ensayos de grupos paralelos. Los ensayos de grupos paralelos incluyeron un ensayo de búsqueda de dosis de tres semanas, dos ensayos de 12 semanas, tres ensayos de 48 semanas, y dos ensayos de 4 semanas y 24 semanas de duración llevados a cabo para un programa diferente que contenía grupos de tratamiento con 5 mcg de bromuro de tiotropio. La base de datos de seguridad principal consta de datos agrupados de los 7 estudios aleatorizados, de grupos paralelos, con doble enmascaramiento y controlados con placebo de 4-48 semanas de duración del tratamiento. Estos ensayos incluyeron 6565 pacientes adultos con EPOC (75 % hombres y 25 % mujeres) de, al menos, 40 años. De estos pacientes, 3282 pacientes recibieron tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg y 3283 recibieron placebo. El grupo de SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg estaba compuesto principalmente por caucásicos (78 %) con una edad media de 65 años y un porcentaje inicial medio de FEV₁ después del broncodilatador previsto del 46 %.

En estos 7 ensayos clínicos, el 68.3 % de los pacientes expuestos a SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg notificaron un acontecimiento adverso, en comparación con el 68.7 % de los pacientes en el grupo del placebo. Hubo 68 muertes en el grupo de tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg (2.1 %) y 52 muertes (1.6 %) en pacientes que recibieron placebo [consulte *Estudios clínicos* (14) *Ensayo de mortalidad con control activo a largo plazo: Supervivencia*]. El porcentaje de pacientes que recibieron SPIRIVA RESPIMAT que interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso fue del 7.3 % en comparación con el 10 % en los pacientes que recibieron placebo. El porcentaje de pacientes que recibieron SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg que tuvieron un evento adverso grave fue del 15.0 % en comparación con el 15.1 % de los pacientes que recibieron placebo. En ambos grupos, el evento adverso que con más frecuencia provocó la interrupción fue la reagudización de la EPOC (SPIRIVA RESPIMAT 2.0 %, placebo 4.0 %) que también fue el evento adverso grave más frecuente. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron faringitis, tos, sequedad bucal y sinusitis (Tabla 1). Otras reacciones adversas notificadas en pacientes individuales y coherentes con posibles efectos anticolinérgicos incluyeron estreñimiento, disuria y retención urinaria.

La tabla 1 muestra todas las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia de >3 % en el grupo de tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg y una tasa de incidencia mayor con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg que con placebo.

Tabla 1 Número (Porcentaje) de pacientes de EPOC expuestos a SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg con reacciones adversas >3 % (y superior al placebo): Datos agrupados de 7 ensayos clínicos con períodos de tratamiento que oscilan entre 4 y 48 semanas en pacientes con EPOC

Sistema corporal (Reacción)*	SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg [n=3282]	Placebo [n=3283]
Trastornos gastrointestinales		
Sequedad bucal	134 (4.1)	52 (1.6)
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	378 (11.5)	333 (10.1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	190 (5.8)	182 (5.5)
Sinusitis	103 (3.1)	88 (2.7)

*Las reacciones adversas incluyen un agrupamiento de términos similares

Otras reacciones que se produjeron en el grupo de SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg con una incidencia de entre el 1 % y el 3 % y con una tasa de incidencia mayor con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg que con placebo incluyeron: *Trastornos cardíacos*: palpitaciones; *Trastornos gastrointestinales*: estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, candidiasis bucofaringea; *Trastornos del sistema nervioso*: mareos; *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: disfonía; *Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo*: prurito, sarpullido; *Trastornos renales y urinarios*: infección urinaria.

Reacciones adversas menos frecuentes

Entre las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con una incidencia de <1 % y una tasa de incidencia mayor con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg que con placebo estuvieron: disfagia, gingivitis, obstrucción intestinal que incluye ileo paralítico, hinchazón articular, disuria, retención urinaria, epistaxis, laringitis, angioedema, sequedad cutánea, infección cutánea y úlcera cutánea.

6.2 Experiencia en ensayos clínicos en el asma

Pacientes adultos

SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg se ha comparado con placebo en cuatro ensayos de grupos paralelos controlados con placebo que duraron entre 12 y 52 semanas de tratamiento en pacientes adultos (de entre 18 y 75 años) con asma. Los datos de seguridad descritos a continuación se basan en un ensayo de 1 año, dos ensayos de 6 meses y un ensayo de 12 semanas aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo en un total de 2849 pacientes con asma en tratamiento de fondo de, al menos, un corticosteroide inhalado (ICS, por sus siglas en inglés) o un ICS y un beta agonista de acción prolongada (ICS/LABA). De estos pacientes, 787 recibieron tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT a la dosis recomendada de 2.5 mcg una vez al día; un 59.7 % eran mujeres y un 47.5 % eran caucásicos, con una edad media de 43.7 años y un porcentaje medio posterior al broncodilatador de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) previsto del 90.0 % al inicio.

La tabla 2 muestra todas las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia de >2 % en el grupo de tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg y una tasa de incidencia mayor con SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg que con placebo.

Tabla 2 Número (Porcentaje) de pacientes de asma expuestos a SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg con reacciones adversas >2 % (y superior al placebo): Datos agrupados de 4 ensayos clínicos con períodos de tratamiento que oscilan entre 12 y 52 semanas en pacientes con asma

Sistema corporal (Reacción)*	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg [n=787]	Placebo [n=735]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Faringitis	125 (15.9)	91 (12.4)
Sinusitis	21 (2.7)	10 (1.4)
Bronquitis	26 (3.3)	10 (1.4)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	30 (3.8)	20 (2.7)

*Las reacciones adversas incluyen un agrupamiento de términos similares

Otras reacciones que se produjeron en el grupo de SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg con una incidencia de entre el 1 % y el 2 % y con una tasa de incidencia mayor con SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg que con placebo incluyeron: *Trastornos del sistema nervioso*: mareos; *Trastornos gastrointestinales*: candidiasis bucofaringea, diarrea; *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: tos, rinitis alérgica; *Trastornos renales y urinarios*: infección urinaria; *Trastornos generales y afecciones del sitio de administración*: pirexia; y *Trastornos vasculares*: hipertensión.

Reacciones adversas menos frecuentes

Entre las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con una incidencia del 0.5 % a <1 % y una tasa de incidencia superior con SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg que con placebo estuvieron: palpitaciones, disfonía, amigdalitis aguda, amigdalitis, rinitis, herpes zóster, enfermedad por reflujo gastroesofágico, molestias bucofaringeas, dolor en la parte superior del abdomen, insomnio, hipersensibilidad (incluidas reacciones inmediatas), angioedema, deshidratación, artralgia, espasmos musculares, dolor en la extremidad, dolor torácico, función hepática anormal, prueba de la función hepática anormal.

Pacientes adolescentes con edades comprendidas entre los 12 y los 17 años

SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg se ha comparado con placebo en dos ensayos de grupos paralelos controlados con placebo que duraron entre 12 y 48 semanas de tratamiento en pacientes adolescentes con asma. Los datos de seguridad descritos a continuación se basan en un ensayo de 48 semanas y un ensayo de 12 semanas con doble enmascaramiento y controlados con placebo en un total de 789 pacientes con asma adolescentes en tratamiento de fondo de, al menos, un ICS o un ICS más un controlador o más. De estos pacientes, 252 recibieron tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT a la dosis recomendada de 2.5 mcg una vez al día; un 63.9 % eran varones y un 95.6 % eran caucásicos, con una edad media de 14.3 años y un porcentaje medio posterior al broncodilatador de FEV₁ previsto del 98.3 % al inicio. El perfil de reacciones adversas en pacientes adolescentes con asma fue comparable al observado en pacientes adultos con asma.

Pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 6 y 11 años

SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg se ha comparado con placebo en dos ensayos de grupos paralelos controlados con placebo que duraron entre 12 y 48 semanas de tratamiento en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 6 y 11 años con asma. Los datos de seguridad se basan en un ensayo de 48 semanas y un ensayo de 12 semanas con doble enmascaramiento y controlados con placebo en un total de 801 pacientes con asma pediátricos de edades comprendidas entre 6 y 11 años en tratamiento de fondo de, al menos, un ICS o un ICS más un controlador o más. De estos pacientes, 271 recibieron tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT a la dosis recomendada de 2.5 mcg una vez al día; un 71.2 % eran varones y un 86.7 % eran caucásicos, con una edad media de 8.9 años y un porcentaje medio posterior al broncodilatador de FEV₁ previsto del 97.9 % al inicio. El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 6 y 11 años con asma fue comparable al observado en pacientes adultos con asma.

SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg también se ha comparado con el placebo en siete ensayos de grupos paralelos controlados con placebo que oscilan entre 12 y 52 semanas de duración del tratamiento en 4149 pacientes adultos (de entre 18 y 75 años) con asma y en dos ensayos de grupos paralelos controlados con placebo que oscilan entre 12 y 48 semanas de duración de tratamiento en 789 pacientes adolescentes (1370 adultos y 264 adolescentes que reciben SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg una vez al día). El perfil de reacciones adversas de SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg en pacientes con asma fue comparable al observado con SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg en pacientes con asma.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos de SPIRIVA RESPIMAT en la EPOC, se han observado las siguientes reacciones adversas durante la utilización posterior a la aprobación de SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg y otra formulación de tiotropio, SPIRIVA® HandiHaler® (polvo para inhalación de bromuro de tiotropio). Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre resulta posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Glaucoma, aumento de la presión intraocular, visión borrosa,
- Fibrilación auricular, taquicardia, taquicardia supraventricular,

- Broncoespasmo,
- Glositis, estomatitis,
- Deshidratación,
- Insomnio,
- Hipersensibilidad (lo que incluye reacciones inmediatas) y urticaria.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos respiratorios concomitantes

SPIRIVA RESPIMAT se ha utilizado concomitantemente con broncodilatadores simpaticomiméticos (beta-agonistas) de acción corta y prolongada, metilxantinas, esteroides orales e inhalados, antihistamínicos, mucolíticos, modificadores de los leucotrienos, cromonas y tratamiento anti-IgE sin aumentos en las reacciones adversas.

7.2 Anticolinérgicos

Existe un potencial de una interacción aditiva con medicamentos anticolinérgicos utilizados concomitantemente. Por tanto, evite la coadministración de SPIRIVA RESPIMAT con otros fármacos que contengan anticolinérgicos, dado que pueden provocar un aumento en los efectos adversos de los anticolinérgicos [*consulte Advertencias y precauciones (5.4, 5.5) y Reacciones adversas (6)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos limitados en humanos de la utilización de SPIRIVA RESPIMAT durante el embarazo resultan insuficientes para informar de un riesgo asociado con el medicamento de resultados adversos relacionados con el embarazo. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con el asma controlada deficientemente en el embarazo [*consulte Consideraciones clínicas*]. Basándose en estudios de reproducción en animales, no se ha observado ninguna anomalía estructural cuando el tiotropio se administró por inhalación a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis a dosis 790 y 8 veces, respectivamente, superiores a la dosis máxima de inhalación diaria recomendada en humanos (MRHDID, por sus siglas en inglés). Se observó un aumento en la pérdida posterior a la implantación en ratas y conejas a las que se administró tiotropio a dosis tóxicas a nivel materno 430 veces y 40 veces superiores a la MRHDID, respectivamente [*consulte Datos*].

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente está entre el 2 % y el 4 % y el 15 % y el 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo embrionario fetal o materno asociado con la enfermedad

El asma mal controlada o moderadamente controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia y prematuridad del bebé, bajo peso al nacer y baja talla para la edad gestacional. El nivel de control del asma se debe supervisar atentamente en las mujeres embarazadas y se debe ajustar el tratamiento según sea necesario para mantener un control óptimo.

Datos

Datos en animales

En 2 estudios independientes de desarrollo embrionario-fetal, ratas y conejas preñadas recibieron tiotropio durante el período de organogénesis a dosis hasta aproximadamente 790 y 8 veces superiores a la dosis máxima de inhalación diaria recomendada en humanos (MRHDID), respectivamente (sobre una base de mcg/m² a dosis de inhalación de 1471 y 7 mcg/kg/día en ratas y conejas, respectivamente). No se observó ninguna evidencia de anomalías estructurales en ratas o conejas. Sin embargo, en ratas, el tiotropio provocó reabsorción fetal, pérdida de la camada, disminución en el número de crías vivas al nacer y en el peso medio de las crías, y una demora en la maduración sexual de las crías a dosis de tiotropio aproximadamente 40 veces superiores a la MRHDID (sobre una base de mcg/m² a una dosis de inhalación materna de 78 mcg/kg/día). En conejas, el tiotropio provocó un aumento de la pérdida posterior a la implantación a una dosis de tiotropio aproximadamente 430 veces superior a la MRHDID (sobre una base de mcg/m² a una dosis de inhalación materna de 400 mcg/kg/día). Dichos efectos no se observaron a aproximadamente 5 y 95 veces la MRHDID, respectivamente (sobre una base de mcg/m² a dosis de inhalación de 9 y 88 mcg/kg/día en ratas y conejas, respectivamente).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de tiotropio en la leche humana, los efectos sobre el bebé lactante o los efectos sobre la producción de leche. El tiotropio está presente en la leche de ratas lactantes; sin embargo, debido a las diferencias específicas de las especies en la fisiología de la lactancia, la relevancia clínica de estos datos no está clara [*consulte Datos*]. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia se deben tener en cuenta junto con la necesidad clínica de la madre de SPIRIVA RESPIMAT y cualquier posible efecto adverso para el niño lactante como consecuencia de SPIRIVA RESPIMAT o por la enfermedad materna subyacente.

Datos

La distribución del bromuro de tiotropio en la leche se investigó después de una administración intravenosa individual de 10 mg/kg a ratas en período de lactancia. El tiotropio o sus metabolitos están presentes en la leche de las ratas en período de lactancia en concentraciones por encima de las presentes en el plasma.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg se ha establecido en pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años con asma en 6 ensayos clínicos de hasta 1 año de duración. En tres ensayos clínicos, 327 pacientes de entre 12 y 17 años con asma recibieron tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg; en tres ensayos clínicos adicionales, 345 pacientes de entre 6 y 11 años recibieron tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg. Los pacientes en estos grupos de edad demostraron resultados de eficacia similares a los observados en pacientes de 18 años o más con asma [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

La seguridad y la eficacia de SPIRIVA RESPIMAT no se ha establecido en pacientes pediátricos de menos de 6 años. La seguridad de SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg se ha estudiado en pacientes pediátricos con asma de entre 1 y 5 años que recibían un tratamiento de fondo con, al menos, ICS en un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas de duración (36 tratados con SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg y 34 tratados con un placebo de RESPIMAT). En este estudio, SPIRIVA RESPIMAT o el placebo de RESPIMAT se administraron con la cámara de retención con válvula AeroChamber Plus Flow-Vu[®] con mascarilla, una vez al día. La mayor parte de los pacientes en el ensayo

eran varones (60.4 %) y caucásicos (76.2 %) con una edad media de 3.1 años. El perfil de reacciones adversas era similar al observado en adultos y pacientes pediátricos de mayor edad [consulte Reacciones adversas (6.2)].

Estudios de caracterización in vitro con cámara de retención con válvula

La administración de la dosis y la fracción de partículas finas de SPIRIVA RESPIMAT cuando se administra a través de una cámara de retención con válvula (AeroChamber Plus Flow-Vu® con o sin mascarilla) se evaluó mediante estudios in vitro.

Se probaron caudales inspiratorios de 4.9, 8.0 y 12.0 l/min en combinación con tiempos de retención de 0, 2, 5 y 10 segundos. Los caudales se seleccionaron para ser representativos de los caudales inspiratorios de niños de entre 6 y 12 meses, 2 y 5 años, y más de 5 años, respectivamente.

La tabla 3 resume los resultados de la dosis administrada bajo las respectivas condiciones de prueba y configuraciones.

Tabla 3 Administración de medicamento in vitro a través de la cámara de retención con válvula AeroChamber Plus Flow-Vu® con mascarilla a diferentes caudales y tiempos de retención, utilizando la dosis de 2.5 mcg (como dos descargas)

Caudal (L/min) y edad correspondiente	Mascarilla	Tiempo de retención (segundos)	Administración media de medicamento a través de la AeroChamber Plus Flow-Vu® por dosis (mcg)	Percentil 50 de peso (kg) ^a	Medicamento administrado por dosis (ng/kg) ^b
4.9 (de 6 a 12 meses)	pequeña	0	0.85	7.5-9.9	86-113
		2	0.86		87-115
		5	0.55		56-73
		10	0.62		63-83
8.0 (de 2 a 5 años)	mediana	0	0.74	12.3-18.0	41-60
		2	0.93		52-76
		5	0.72		40-59
		10	0.57		32-46
12.0 (> 5 años)	mediana	0	1.16	18.0	64
		2	0.96		53
		5	0.78		43
		10	0.61		34

^aTablas de crecimiento de los Centros para el Control de Enfermedades, desarrolladas por el Centro Nacional de Estadísticas Médicas en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de las Enfermedades Crónicas y la Promoción de la Salud (2009).

Los valores de peso corresponden al promedio del peso del percentil 50 para niños y niñas de las edades indicadas.

^bInhalación de la dosis de SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg (como dos descargas) en un adulto de 70 kg sin uso de una cámara de retención con válvula y la mascarilla administra aproximadamente 2.5 mcg o 36 ng/kg.

Los datos del estudio *in vitro* muestran una reducción de la dosis administrada absoluta a través de la cámara de retención con válvula. Sin embargo, en términos de dosis por kilogramo de peso, los datos sugieren que en virtud de todas las condiciones comprobadas, la dosis de SPIRIVA RESPIMAT administrada por medio de la cámara de retención con válvula AeroChamber Plus Flow-Vu® con mascarilla, dará lugar, al menos, a una administración comparable a la de los adultos sin el uso de una cámara de retención y una mascarilla (Tabla 3). La fracción de partículas finas (< 5 µm) en los caudales utilizados en estos estudios era del 69-89 % de la dosis administrada a través de la cámara de retención con válvula, de forma coherente con la eliminación de la fracción más gruesa por parte de la cámara de retención. En contraste, la fracción de partículas finas de SPIRIVA RESPIMAT administrado sin una cámara de retención habitualmente presenta cerca del 60 % de la dosis administrada.

8.5 Uso geriátrico

Basándose en los datos disponibles, no está justificado ningún ajuste de la dosis de SPIRIVA RESPIMAT en pacientes geriátricos [consulte Farmacología clínica (12.3)].

El treinta y nueve por ciento de los pacientes de ensayos clínicos de SPIRIVA RESPIMAT con EPOC tenían entre 65 y 75 años y el 14 % tenía 75 o más años. Aproximadamente el siete por ciento de los pacientes de ensayos clínicos de SPIRIVA RESPIMAT con asma tenían 65 o más años. Los perfiles de reacción farmacológicas adversas fueron similares en la población anciana en comparación con la población de pacientes en general.

8.6 Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina de <60 ml/min) tratados con SPIRIVA RESPIMAT deben ser supervisados atentamente para detectar los efectos secundarios de los anticolinérgicos [consulte Dosis y Administración (2), Advertencias y precauciones (5.6) y Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia hepática

No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del tiotropio.

10 SOBREDOSIS

Dosis elevadas de tiotropio pueden provocar signos y síntomas anticolinérgicos. Sin embargo, no se produjeron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos después de una dosis individual inhalada de hasta 282 mcg de polvo seco de tiotropio en 6 voluntarios sanos. Se produjeron sequedad de boca/garganta y sequedad de mucosas nasales de un modo dependiente de la dosis [10-40 mcg diarios], después de una administración de 14 días de hasta 40 mcg de una solución de inhalación de bromuro de tiotropio en sujetos sanos.

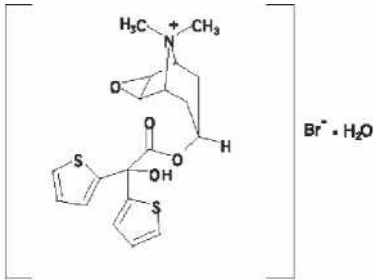
El tratamiento de la sobredosis consiste en la interrupción de SPIRIVA RESPIMAT junto con la institución de un tratamiento sintomático o de apoyo adecuado.

11 DESCRIPCIÓN

El componente activo de SPIRIVA RESPIMAT es el tiotropio. El principio activo, bromuro de tiotropio monohidrato, es un anticolinérgico con especificidad para los receptores muscarínicos. Se describe químicamente como (1a, 2B, 4B, 5a, 7B)-7-[(Hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}] nonano bromuro monohidrato.

Es un compuesto sintético de amonio cuaternario no quiral. El bromuro de tiotropio es un polvo de color blanco a blanco amarillento. Es moderadamente soluble en agua y soluble en metanol.

La fórmula estructural es:



El bromuro de tiotropio (monohidrato) tiene una masa molecular de 490.4 y una fórmula molecular de $C_{19}H_{22}NO_4S_2Br \cdot H_2O$.

El medicamento, SPIRIVA RESPIMAT, está compuesto de una solución acuosa estéril de bromuro de tiotropio introducida en un recipiente de plástico de 4.5 ml insertado en un cilindro de aluminio (cartucho SPIRIVA RESPIMAT) para usar con el inhalador SPIRIVA RESPIMAT. Los excipientes incluyen agua para inyección, edetato sódico, cloruro de benzalconio y ácido clorhídrico. El cartucho SPIRIVA RESPIMAT solo está indicado para usarse con el inhalador SPIRIVA RESPIMAT. El inhalador RESPIMAT es un dispositivo de inhalación oral de bolsillo y portátil que utiliza energía mecánica para generar una nube de aerosol de medicamento de movimiento lento a partir de un volumen medido de la solución farmacológica.

Cuando se utiliza con el inhalador SPIRIVA RESPIMAT, cada cartucho que contiene 4 gramos de solución acuosa estéril administra el número de descargas dosificadas que figura en la etiqueta después de la preparación para el uso. Cada dosis (una dosis equivale a dos descargas) del dispositivo SPIRIVA RESPIMAT administra 2.5 mcg o 5 mcg de tiotropio en 22.1 ml desde la boquilla. Como ocurre con todos los medicamentos inhalados, la cantidad real de medicamento administrada al pulmón puede depender de factores del paciente, como la coordinación entre la descarga del inhalador y la inspiración a través del sistema de administración. La duración de la inspiración debe ser de, al menos, tanto tiempo como la duración del aerosol (1.5 segundos).

Antes del primer uso, el cartucho SPIRIVA RESPIMAT se introduce en el inhalador SPIRIVA RESPIMAT y se ceba la unidad. Al utilizar la unidad por primera vez, los pacientes deben realizar una descarga del inhalador apuntando hacia el piso, hasta que una nube de aerosol sea visible y, a continuación, repetir el proceso tres veces más. En ese momento, la unidad se considera cebada y lista para usarse. Si no se utiliza durante más de 3 días, los pacientes deben realizar una descarga del inhalador para preparar el inhalador para el uso. Si no se utiliza durante más de 21 días, los pacientes deben realizar una descarga del inhalador hasta que sea visible una nube de aerosol y, a continuación, repetir el proceso tres veces más para preparar el inhalador para el uso [consulte Información de asesoramiento para el paciente (17)].

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El tiotropio es un agente antimuscarínico de acción prolongada, que se conoce con frecuencia como un anticolinérgico. Tiene una afinidad similar a los subtipos de receptores muscarínicos, M_1 a M_5 . En las vías respiratorias, muestra efectos farmacológicos a través de la inhibición de los receptores de M_3 en el músculo liso, provocando broncodilatación. La naturaleza competitiva y reversible del antagonismo se mostró con receptores de origen humano y animal y preparados de órganos aislados. En estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*, la prevención de los efectos de broncoconstricción inducidos por la metacolina fue dependiente de la dosis y duró más de 24 horas. La broncodilatación posterior a la inhalación de tiotropio es predominantemente un efecto específico del sitio.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

En un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y multicéntrico que utilizaba polvo seco de tiotropio para inhalación y que inscribió a 198 pacientes con EPOC, el número de sujetos con cambios del intervalo QT corregido al inicio de 30 a 60 ms fue superior en el grupo de SPIRIVA en comparación con un placebo. Esta diferencia fue evidente utilizando tanto las correcciones de QT de Bazett (QTcB) [20 (20 %) pacientes en comparación con 12 (12 %) pacientes] como las de Fredericia (QTcF) [16 (16 %) pacientes en comparación con 1 (1 %) paciente] para la frecuencia cardíaca. Ningún paciente de ningún grupo tuvo QTcB o QTcF de >500 ms. Otros ensayos clínicos con SPIRIVA no detectaron un efecto del medicamento sobre los intervalos QTc.

El efecto del polvo seco de tiotropio para inhalación en el intervalo QT también se evaluó en un estudio aleatorizado de grupos cruzados con control positivo y con placebo en 53 voluntarios sanos. Los sujetos recibieron 18 mcg o 54 mcg (3 veces la dosis recomendada) de polvo de tiotropio para inhalación, o placebo durante 12 días. Se realizaron evaluaciones del ECG al inicio y a lo largo de todo el intervalo de administración después de la primera y la última dosis del medicamento del estudio. En relación al placebo, el cambio medio máximo desde el inicio en el intervalo QTc específico del estudio fue de 3.2 ms y 0.8 ms para 18 mcg y 54 mcg de polvo de tiotropio para inhalación, respectivamente. Ningún sujeto mostró una nueva aparición de QTc >500 ms o cambios en QTc respecto al inicio de >60 ms.

12.3 Farmacocinética

El tiotropio se administra como un aerosol para inhalación. Algunos de los datos farmacocinéticos descritos a continuación se obtuvieron con dosis más elevadas de las recomendadas para el tratamiento. En un estudio farmacocinético específico en pacientes con EPOC que evaluaba el tiotropio una vez al día administrado con un inhalador RESPIMAT (5 mcg) y como polvo para inhalación (18 mcg) con el HandiHaler se obtuvo una exposición sistémica similar entre los dos productos.

Absorción

Después de la inhalación de la solución por voluntarios jóvenes sanos, los datos de eliminación urinaria sugieren que aproximadamente un 33 % de la dosis inhalada alcanza la circulación sistémica. Las soluciones orales de tiotropio tienen una biodisponibilidad absoluta del 2 % al 3 %. No se espera que la comida influya en la absorción del tiotropio por el mismo motivo. Después de una administración de SPIRIVA RESPIMAT una vez al día durante 4 semanas, las concentraciones máximas de tiotropio en plasma se observaron 5-7 minutos después de la inhalación en pacientes con EPOC y asma.

Distribución

El medicamento tiene una fijación a las proteínas plasmáticas del 72 % y muestra un volumen de distribución de 32 l/kg después de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos. No se conocen concentraciones locales en el pulmón, pero el modo de administración sugiere concentraciones sustancialmente superiores en el pulmón. Los estudios en ratas han demostrado que el tiotropio no penetra la barrera hematoencefálica.

Eliminación

Metabolismo

El alcance del metabolismo es pequeño. Esto resulta evidente por una eliminación urinaria del 74 % del fármaco inalterado después de una dosis intravenosa a voluntarios jóvenes sanos. El tiotropio, un éster, se fragmenta de manera no enzimática al alcohol N-metilescopina y al ácido ditionilglicólico, ninguno de los cuales se une a los receptores muscarínicos.

Experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugiere que una fracción de la dosis administrada (el 74 % de una dosis intravenosa se excreta inalterada en la orina, dejando un 25 % para el metabolismo) es metabolizada por la oxidación dependiente del citocromo P450 y la conjugación con glutatión posterior para una amplia variedad de metabolitos de fase II. Esta vía enzimática se puede inhibir mediante los inhibidores de los CYP450 2D6 y 3A4, como quinidina, ketoconazol y gestodeno. Por tanto, los CYP450 2D6 y 3A4 están involucrados en la vía metabólica que es responsable de la eliminación de una pequeña parte de la dosis administrada. Estudios *in vitro* que utilizaban microsomas hepáticos humanos mostraron que el tiotropio en concentraciones supratrapéuticas no inhibe los CYP450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

Eliminación

La semivida terminal del tiotropio en pacientes con EPOC y asma después de la inhalación una vez al día es de 25 y 44 horas, respectivamente. El aclaramiento total fue de 880 ml/min después de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos. El bromuro de tiotropio administrado por vía intravenosa se elimina principalmente inalterado en la orina (74 %). Después de 21 días de inhalación una vez al día de 5 mcg de la solución por parte de pacientes con EPOC, la eliminación urinaria en 24 horas es del 18.6 % (0.93 mcg) de la dosis. El aclaramiento renal del tiotropio supera el aclaramiento de la creatinina, lo indica la secreción en la orina. En comparación, el 12.8 % (0.32 mcg) de la dosis se excretó inalterada en la orina a lo largo de 24 horas en estado estable después de la inhalación de 2.5 mcg en pacientes con asma. Después de una inhalación una vez al día crónica por parte de pacientes con EPOC y asma, el estado estable farmacocinético se alcanzó el día 7 sin acumulación en adelante.

Poblaciones específicas

Pacientes geriátricos

Como se espera de todos los medicamentos que se excretan predominantemente por vía renal, la edad avanzada se asoció con una disminución del aclaramiento renal del tiotropio (de 347 ml/min en pacientes con EPOC <65 años a 275 ml/min en pacientes con EPOC >65 años). Esto no generó un aumento correspondiente en los valores de $ABC_{0-6,ss}$ y $C_{máx,ss}$ después de la inhalación de la solución. No se descubrió que la exposición al tiotropio difiriese con la edad en pacientes con asma.

Pacientes pediátricos

No se descubrió que la exposición máxima y total al tiotropio difiriese entre pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años) y adultos con asma.

Insuficiencia renal

Después de la administración una vez al día de SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg durante 4 semanas en pacientes con EPOC, la insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 60 - <90 ml/min) generó unos valores de $ABC_{0-6,ss}$ un 23 % superiores y de $C_{máx,ss}$ un 17 % superiores; la insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 - <60 ml/min) generó unos valores de $ABC_{0-6,ss}$ un 57 % superiores y de $C_{máx,ss}$ un 31 % superiores en comparación con los pacientes de EPOC con función renal normal (aclaramiento de creatinina >90 ml/min). La influencia de la insuficiencia renal leve o moderada en la exposición sistémica a SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg en pacientes con asma fue similar a la que se ha descrito anteriormente para la EPOC. No hay datos suficientes sobre la exposición al tiotropio en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) después de la inhalación de SPIRIVA RESPIMAT. Sin embargo, el ABC_{0-4} y la $C_{máx}$ fueron un 94 % y un 52 % superiores, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal grave después de una infusión intravenosa de bromuro de tiotropio.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del tiotropio.

Interacciones farmacológicas

Se realizó un estudio de las interacciones con tiotropio (infusión intravenosa de 14.4 mcg a lo largo de 15 minutos) y cimetidina 400 mg tres veces al día o ranitidina 300 mg una vez al día. La administración concomitante de cimetidina con tiotropio generó un aumento del 20 % en el ABC_{0-4h} , una disminución del 28 % en el aclaramiento renal del tiotropio y ningún cambio significativo en la $C_{máx}$ y la cantidad eliminada en la orina a lo largo de 96 horas. La coadministración de tiotropio con ranitidina no afectó a la farmacocinética del tiotropio.

Se descubrió que los medicamentos concomitantes habituales LABA utilizados por pacientes con EPOC no alteraban la exposición al tiotropio. De modo similar, se descubrió que los medicamentos concomitantes habituales (LABA, combinaciones ICS+LABA, corticosteroides orales y modificadores de los leucotrienos) utilizados por pacientes con asma no alteraban la exposición al tiotropio.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se observaron evidencias de tumorigenicidad en un estudio de inhalación de 104 semanas en ratas con dosis de tiotropio de hasta 59 mcg/kg/día, en un estudio de inhalación de 83 semanas en ratones hembra con dosis de hasta 145 mcg/kg/día, y en un estudio de inhalación de 101 semanas en ratones macho con dosis de hasta 2 mcg/kg/día. Estas dosis correspondían aproximadamente a 30, 40 y 0.5 veces la dosis máxima de inhalación diaria recomendada en humanos (MRHDID) sobre una base de mcg/m², respectivamente.

El bromuro de tiotropio no demostró ninguna evidencia de mutagenicidad o clastogenicidad en los siguientes ensayos: el ensayo de mutaciones genéticas bacterianas, el ensayo de la mutagénesis de células de hámster chino V79, los ensayos de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos *in vitro* y la formación de micronúcleos de ratón *in vivo*, y el ensayo *in vitro* de la síntesis de ADN no programada en hepatocitos primarios de rata.

En ratas, se advirtieron disminuciones en el número de cuerpos lúteos y el porcentaje de implantes con dosis de tiotropio para inhalación de 78 mcg/kg/día o más (aproximadamente 40 veces la MRHDID sobre una base de mcg/m²). Ninguno de estos efectos se advirtió con 9 mcg/kg/día (aproximadamente 5 veces la MRHDID sobre una base de mcg/m²). El índice de fertilidad, sin embargo, no se vio afectado con dosis para inhalación de hasta 1689 mcg/kg/día (aproximadamente 910 veces la MRHDID sobre una base de mcg/m²).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La eficacia de SPIRIVA RESPIMAT en comparación con el placebo se evaluó en 6 ensayos clínicos: un ensayo de búsqueda de dosis y 5 ensayos confirmatorios (ensayos 1-5). Además, SPIRIVA RESPIMAT se comparó con SPIRIVA HandiHaler en un ensayo con control activo a largo plazo en la EPOC (ensayo 6).

Ensayo de búsqueda de dosis

La selección de dosis para el programa clínico en fase III se respaldó mediante un ensayo de grupos paralelos, aleatorizado, con doble enmascaramiento, con control activo y con placebo de 3 semanas en 202 pacientes con EPOC. Se evaluaron un total de cinco dosis de tiotropio RESPIMAT (de 1.25 a 20 mcg) en comparación con el placebo. Los resultados demostraron mejoras numéricas en el FEV₁ en todas las dosis en comparación con el placebo. Las diferencias en el FEV₁ mínimo con respecto al placebo para las dosis una vez al día de 1.25, 2.5, 5, 10 y 20 mcg fueron 0.08 l (IC del 95 % -0.03, 0.20), 0.03 (-0.08, 0.15), 0.13 l (0.02, 0.25), 0.11 l (-0.004, 0.224) y 0.13 l (0.01, 0.24), respectivamente. Basándose en estos resultados, las dosis de 5 y 10 mcg se evaluaron adicionalmente en los ensayos de EPOC confirmatorios.

Ensayos confirmatorios

Se estudió a un total de 6614 pacientes con EPOC (2801 que recibieron SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg y 2798 que recibieron placebo) en cinco ensayos confirmatorios de SPIRIVA RESPIMAT. Los ensayos 1 y 2 eran ensayos aleatorizados, con doble enmascaramiento, con control activo (ipratropio) y con placebo de 12 semanas que evaluaban la broncodilatación. Los ensayos 3-5 eran ensayos aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 48 semanas que evaluaron la broncodilatación y los efectos sobre las reagudizaciones de la EPOC. Los ensayos 1-4 incluyeron las dosis de tiotropio RESPIMAT 5 mcg y 10 mcg, mientras que el ensayo 5 incluyó solo la dosis de 5 mcg. Estos ensayos inscribieron a pacientes que tenían un diagnóstico clínico de EPOC, que tenían 40 o más años, con antecedentes de tabaquismo mayores a 10 años-cajetilla, que tenían un FEV₁ inferior o igual al 60 % del previsto y un cociente FEV₁/FVC inferior o igual a 0.7. Todos los tratamientos se administraron una vez al día por las mañanas. El cambio desde el valor inicial en el FEV₁ mínimo fue un criterio de valoración principal en todos los ensayos. Los ensayos 3-5 incluyeron las reagudizaciones de la EPOC como criterios de valoración principales.

Las características iniciales de los pacientes eran similares en los cinco ensayos confirmatorios individuales, excepto por la raza en el ensayo 5, en el que había más pacientes asiáticos (30 %) en comparación con otros ensayos (<1 %). La edad media oscilaba entre 62 y 66 años. La mayor parte de los pacientes eran hombres (64-78 %), exfumadores (57-65 %) y caucásicos (69-99 %). El FEV₁ medio antes del broncodilatador estaba entre 1.03 y 1.26 l con un cociente FEV₁/FVC medio del 42-50 %. Excepto LABA y otros agentes anticolinérgicos inhalados, se permitieron otros medicamentos pulmonares como tratamiento concomitante en los ensayos 1-4. El uso de LABA se permitió en el ensayo 5.

Efecto sobre la función pulmonar

SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg demostró una mejora importante en el FEV₁ mínimo en comparación con el placebo en los 5 ensayos confirmatorios (tabla 4). El cambio desde el valor inicial en el FEV₁ mínimo a lo largo del tiempo del ensayo 4 se describe en la figura 1 y es representativo de los otros dos ensayos de 48 semanas. En los ensayos 3 y 4, los pacientes tratados con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg también utilizaron menos medicamento de rescate en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

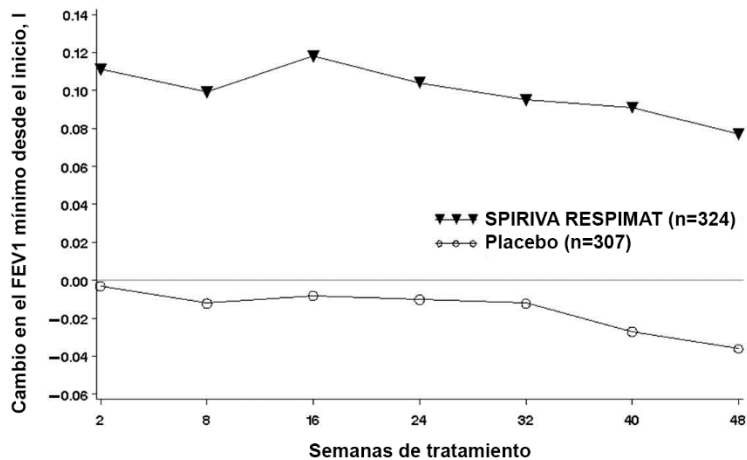
Tabla 4 Cambio medio desde el inicio en el FEV₁ (l) mínimo al final del tratamiento

Ensayo	SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg N	Placebo N	Diferencia en el FEV ₁ (l) mínimo al final del tratamiento con respecto al placebo (IC del 95 %)
Ensayo 1†	85	87	0.11 (0.04, 0.18)
Ensayo 2†	90	84	0.13 (0.07, 0.18)
Ensayo 3‡	326	296	0.14 (0.10, 0.18)
Ensayo 4‡	324	307	0.11 (0.08, 0.15)
Ensayo 5‡	1889	1870	0.10 (0.09, 0.12)

† en la semana 12

‡ en la semana 48

Figura 1 Cambio en el FEV₁ mínimo desde el inicio a lo largo de 48 semanas (ensayo 4), SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg



Las medias se ajustan según el centro, el estado de tabaquismo y el valor inicial.

Reagudizaciones

Los ensayos 3, 4 y 5 también evaluaron el efecto de SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg en las reagudizaciones de la EPOC. En los ensayos 3 y 4, se especificó previamente un análisis agrupado del índice de reagudización por años-paciente como criterio de valoración principal, mientras que el criterio de valoración principal del ensayo 5 fue el tiempo hasta la primera reagudización. El ensayo 5 también incluyó el índice de reagudización por años-paciente como un criterio de valoración secundario. Las reagudizaciones se definieron como un complejo de eventos/síntomas respiratorios con una duración de >3 días con >2 de los siguientes (aumento de los síntomas o nueva aparición): falta de aire/disnea/respiración rápida y superficial; producción de esputo (volumen); aparición de esputo purulento; tos; sibilancias; opresión torácica.

En el análisis agrupado de los ensayos 3 y 4, SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg redujo significativamente el número de reagudizaciones de la EPOC en comparación con el placebo con 0.78 reagudizaciones/años-paciente en comparación con 1.0 reagudizaciones/años-paciente, respectivamente, con un cociente de tasas de 0.78 (IC del 95 % 0.67, 0.92). El tiempo hasta la primera reagudización también se demoró en los pacientes que recibieron SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg. En el ensayo 5, además de la definición anterior, una reagudización también tenía que generar un cambio de tratamiento o una necesidad de tratamiento. En el ensayo 5, el tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg demoró el momento de la primera reagudización de la EPOC en comparación con el tratamiento con el placebo [cociente de riesgos instantáneos de 0.69 (IC del 95 % 0.63, 0.77)]. De forma coherente con los análisis agrupados de los ensayos 3 y 4, en el ensayo 5, el índice de reagudización también fue inferior con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg en comparación con el placebo. En el ensayo 5, SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg también redujo el riesgo de hospitalización relacionada con una reagudización de la EPOC (CRI = 0.73; IC del 95 % = 0.59, 0.90) en comparación con el placebo.

Ensayo de mortalidad con control activo a largo plazo

Supervivencia

En un análisis agrupado de ensayos clínicos controlados con placebo de SPIRIVA RESPIMAT con seguimiento de estado vital completo (mortalidad), incluidos los tres ensayos de 48 semanas (ensayo 3, 4 y 5) y un ensayo controlado con placebo de 24 semanas, se observaron 68 muertes (tasa de incidencia de 2.64 muertes por 100 años-paciente) en el grupo de tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg en comparación con 51 muertes (tasa de incidencia de 1.98 muertes por 100 años-paciente) en aquellos tratados con placebo. En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo de 4 años del polvo para inhalación de bromuro de tiotropio (SPIRIVA HandiHaler) en 5992 pacientes con EPOC, se ha observado una tasa de incidencia de muertes similar entre los grupos tratados con SPIRIVA HandiHaler y placebo.

Para la aclaración de la diferencia observada en los eventos mortales, se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento, con doble simulación y con control activo a largo plazo, con un período de observación de hasta 3 años, para evaluar el riesgo de mortalidad por todas las causas asociada con el uso de SPIRIVA RESPIMAT en comparación con SPIRIVA HandiHaler (ensayo 6). El objetivo de este ensayo era descartar un riesgo relativo de exceso de mortalidad del 25 % para SPIRIVA RESPIMAT en comparación con SPIRIVA HandiHaler. Los criterios de valoración principales fueron la mortalidad por todas las causas y el tiempo hasta la primera reagudización de la EPOC. El ensayo 6 también incluyó un subestudio de la función pulmonar que midió el FEV₁ mínimo medido cada 24 semanas durante 120 semanas (461 pacientes recibieron SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg, 445 pacientes recibieron SPIRIVA HandiHaler).

En el ensayo 6, 5711 pacientes recibieron SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg y 5694 pacientes recibieron SPIRIVA HandiHaler. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes para determinar el estado vital (mortalidad) al final del ensayo. Al inicio, las características de los pacientes se equilibraron entre los dos grupos de tratamiento. La edad media era de 65 años y aproximadamente el 70 % de los sujetos eran hombres. Aproximadamente, el 82 % de los pacientes eran caucásicos, el 14 % eran asiáticos y el 2 % eran negros. El FEV₁ medio después del broncodilatador era 1.34 l con un cociente FEV₁/FVC medio del 50 %. La mayoría de los pacientes eran GOLD II o III (48 % y 40 %, respectivamente).

El estado vital se confirmó en el 99.7 % de los pacientes. La mediana de la exposición al tratamiento fue de 835 días en ambos grupos de tratamiento. La mortalidad por todas las causas fue similar entre SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg y SPIRIVA HandiHaler con un cociente de riesgos estimado de 0.96 [IC del 95 % de (0.84 a 1.09), tabla 5].

Tabla 5 Mortalidad por todas las causas de SPIRIVA RESPIMAT en comparación con SPIRIVA HandiHaler (ensayo 6)

	SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg (N = 5711)	SPIRIVA HandiHaler (N = 5694)
Número (%) de muertes	423 (7.4)	439 (7.7)
Tasa de incidencia por 100 años-paciente	3.22	3.36
CRI (IC del 95 %)^a	0.96 (0.84, 1.09)	

^aLos cocientes de riesgos instantáneos se estimaron a partir de un modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox.

La causa de la muerte la adjudicó un comité independiente bajo enmascaramiento. Las muertes cardiovasculares incluyeron muerte cardíaca, muerte súbita de origen cardíaco y muerte súbita; así como eventos mortales provocados por un trastorno cardíaco, trastorno vascular o accidente cerebrovascular. Hubo 113 pacientes (2 %) tratados con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg que tuvieron muertes cardiovasculares en comparación con 101 pacientes (2 %) tratados con SPIRIVA HandiHaler. De las muertes cardiovasculares, 11 (0.2 %) y 3 (0.1 %) muertes se debieron a infarto de miocardio en los pacientes que recibieron SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg y los pacientes que recibieron SPIRIVA HandiHaler, respectivamente. Respecto a las muertes cardíacas, muertes súbitas de origen cardíaco y muertes súbitas, hubo un total de 69 (1.2 %) y 68 (1.2 %) muertes en los pacientes que recibieron SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg y los pacientes que recibieron SPIRIVA HandiHaler, respectivamente.

Efecto sobre la función pulmonar y las reagudizaciones

En el subestudio de función pulmonar, el efecto de SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg sobre el FEV₁ mínimo a lo largo de 120 semanas fue similar al de SPIRIVA HandiHaler con una diferencia media de -0.010 l (IC del 95 % -0.038 a 0.018 l).

El ensayo 6 también incluyó el tiempo hasta la primera reagudización como criterio de valoración principal conjunto (reagudizaciones definidas como en los ensayos 3-5). SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg no pudo demostrar superioridad respecto a SPIRIVA HandiHaler con un tiempo similar hasta la primera reagudización de la EPOC entre los grupos de tratamiento [cociente de riesgos instantáneos de 0.98 (IC del 95 % 0.93 a 1.03)].

14.2 Asma

El programa de desarrollo clínico de SPIRIVA RESPIMAT incluyó seis ensayos de diseño con grupos cruzados de 4 semanas a 8 semanas y diez ensayos de diseño con grupos paralelos de 12 semanas a 48 semanas en pacientes adultos, adolescentes (de 12 a 17 años) y pediátricos (de 1 a 11 pacientes) con asma sintomática que recibían, al menos, ICS. En todos los ensayos, SPIRIVA RESPIMAT se administró como un tratamiento de fondo respecto al tratamiento con ICS.

Selección de la dosis

La selección de la dosis de los ensayos confirmatorios se basó en tres ensayos con grupos cruzados, aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo de 4 semanas a 8 semanas en 256 pacientes adultos, 105 pacientes adolescentes (de 12 a 17 años) y 101 pacientes pediátricos (de 6 a 11 años) que evaluaron dosis que oscilaban entre 1.25 mcg y 10 mcg una vez al día. Los resultados demostraron mejoras numéricas en el FEV₁ en todas las dosis en comparación con el placebo; sin embargo, entre los ensayos, la respuesta no estuvo ordenada por la dosis. En el caso de los pacientes adultos, en el ensayo de 4 semanas, las diferencias en el FEV₁ máximo dentro de las 3 h siguientes a la administración (FEV₁ máximo, 0-3h) del placebo para las dosis de tiotropio de RESPIMAT 1.25, 2.5 y 5 mcg fueron de 0.138 l (IC del 95 % 0.090, 0.186), 0.128 l (0.080, 0.176) y 0.188 l (0.140, 0.236), respectivamente. En el caso de los pacientes adolescentes, las diferencias en el FEV₁ máximo, 0-3h del placebo para las dosis de tiotropio de RESPIMAT 1.25, 2.5 y 5 mcg fueron de 0.067 l (IC del 95 % -0.005, 0.138), 0.057 l (-0.021, 0.135) y 0.113 l (0.036, 0.190), respectivamente. En el caso de los pacientes pediátricos, las diferencias en el FEV₁ máximo, 0-3h del placebo para las dosis de tiotropio de RESPIMAT 1.25, 2.5 y 5 mcg fueron de 0.075 l (IC del 95 %, 0.030, 0.120), 0.104 l (0.059, 0.149) y 0.087 l (0.042, 0.132), respectivamente. La dosis de 10 mcg no ofreció ningún beneficio sustancial con respecto a dosis inferiores y provocó más efectos secundarios anticolinérgicos sistémicos (p. ej., sequedad bucal).

Los ensayos con régimen de dos dosis en adultos con asma fueron ensayos con grupos cruzados, aleatorizados, con doble enmascaramiento y de 4 semanas que comparaban el tiotropio RESPIMAT 2.5 mcg dos veces al día con 5 mcg una vez al día. Los resultados del FEV₁ de 24 horas demostraron efectos comparables del tratamiento con la administración dos veces al día y una vez al día.

Ensayos con diseño de grupos paralelos de 12 semanas a 48 semanas en adultos

El programa para el asma persistente en pacientes adultos incluía un ensayo de 12 semanas (ensayo 1), dos ensayos de 24 semanas repetidos (ensayos 2 y 3), y dos ensayos de 48 semanas repetidos (ensayos 4 y 5) aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo en un total de 3476 pacientes con asma (673 recibieron SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg una vez al día, 1128 recibieron SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg una vez al día, 541 recibieron salmeterol 50 mcg dos veces al día y 1134 recibieron placebo) con un tratamiento de fondo de, al menos, ICS. El ensayo 1 evaluó tres tratamientos: SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg una vez al día, SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg una vez al día y placebo. Los ensayos 2 y 3 evaluaron cuatro tratamientos: SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg una vez al día, SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg una vez al día, salmeterol 50 mcg dos veces al día y placebo. Los ensayos 4 y 5 evaluaron dos tratamientos: SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg una vez al día y placebo. Todos los ensayos inscribieron a pacientes que tenían un diagnóstico de asma, de 18 a 75 años y que no eran fumadores en el momento. Los pacientes inscritos en los ensayos 4 y 5 debían tener una obstrucción de las vías respiratorias que no fue completamente reversible (FEV₁/FVC después del broncodilatador, 0.70). La mayoría de los 3476 pacientes en los ensayos del asma en adultos eran mujeres (60 %), caucásicos (61 %) o asiáticos (31 %) y nunca habían fumado (81 %) con una edad media de 46 años. Las características de los pacientes en los ensayos de 12 semanas a 48 semanas en pacientes adultos con asma se resumen en la tabla 6.

Tabla 6 Resumen de las características iniciales de los pacientes, estudios confirmatorios en adultos

	Adultos, 18 años o más				
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4	Ensayo 5
Datos demográficos					
Edad media en años (intervalo)	42.9 (18 - 74)	43.3 (18 - 75)	42.9 (18 - 75)	53.4 (18-75)	52.5 (19-75)
Duración media del asma (años)	16.2	21.7	21.8	31.5	29.1
Estado de tabaquismo, exfumador (%)	18	14	19	22	26
Laboratorio (mediana)					
Eosinófilos absolutos (10 ⁹ /l)	0.33	0.36	0.35	0.35	0.38
IgE total (microgramo/l)	536	638	641	601	449
Prueba de la función pulmonar (media)					
FEV ₁ antes del broncodilatador (l)	2.30	2.18	2.21	1.55	1.59
Reversibilidad (%)	24.8	22.8	22.0	15.4	15.0
Reversibilidad absoluta (ml)	556	488	477	215	218
FEV ₁ /FVC después del broncodilatador (%)	74	72	72	60	59

El criterio de valoración de la eficacia principal en el ensayo 1 fue el cambio desde el inicio antes del tratamiento en el FEV₁ máximo, 0-3h en la semana 12. Los criterios de valoración de la eficacia coprincipales en los ensayos 2 y 3 eran el cambio desde el inicio antes del tratamiento en el FEV₁ máximo, 0-3h y el cambio desde el inicio antes del tratamiento en el FEV₁ mínimo en la semana 24. Las medidas de eficacia adicionales incluían la reagudización del asma, el cuestionario de control del asma (ACQ) y el cuestionario de calidad de vida con el asma (AQLQ).

En los ensayos 1, 2 y 3, SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg, mostró mejoras importantes a nivel estadístico en la función pulmonar en comparación con el placebo, cuando se utilizó además del tratamiento de fondo de ICS (tabla 7).

Tabla 7 Diferencias con respecto al placebo en el FEV₁ máximo, 0-3 h y el FEV₁ mínimo, estudios confirmatorios en adultos en la evaluación temporal del criterio de valoración principal

Tratamiento (Duración) Tratamiento de fondo con ICS ^{b,c}	Tratamiento en mcg/día	n	FEV ₁ máximo, 0-3h, en 1 ^a			FEV ₁ mínimo, en 1 ^a		
			A desde el inicio	Diferencia con respecto al placebo		A desde el inicio	Diferencia con respecto al	
				Media	IC del 95 %		Media	IC del 95 %
Pacientes adultos, 18 o más años								
Ensayo 1 (12 semanas) <i>ICS de dosis baja</i>	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg	154	0.29	0.16	0.09, 0.23	0.13	0.11	0.04, 0.18
	Placebo	155	0.13			0.02		
Ensayo 2 (24 semanas) <i>ICS de dosis mediana</i>	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg	259	0.29	0.24	0.18, 0.29	0.15	0.19	0.13, 0.24
	Salmeterol 100 mcg	271	0.27	0.21	0.16, 0.27	0.09	0.12	0.06, 0.18
	Placebo	265	0.05			-0.03		
Ensayo 3 (24 semanas) <i>ICS de dosis mediana</i>	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg	(256)	0.29	0.21	0.16, 0.26	0.16	0.18	0.12, 0.23
	Salmeterol 100 mcg	264	0.25	0.18	0.12, 0.23	0.09	0.11	0.05, 0.16
	Placebo	253	0.08			-0.01		

^a Medias ajustadas por tratamiento, centro/país, visita, tratamiento*visita, inicio, visita*inicial.

^b Se permiten los medicamentos adicionales para el asma en dosis estables antes y a lo largo de los ensayos.

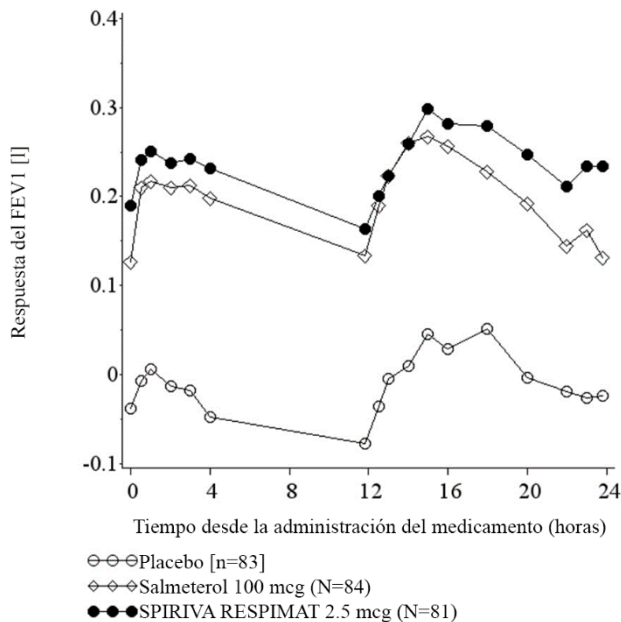
^c ICS de dosis baja = 200-400 mcg de equivalente a budesonida. ICS de dosis mediana = 400-800 mcg de equivalente a budesonida.

Los ensayos 1, 2 y 3 también incluían un grupo de tratamiento de SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg una vez al día. En estos ensayos del asma, la respuesta del FEV₁ (cambio desde el inicio con tiotropio en comparación con placebo) fue generalmente más baja con la dosis de 5 mcg en comparación con la dosis de 2.5 mcg. La respuesta del FEV₁ máximo 0-3h fue de un 16 % a un 20 % inferior con la dosis de 5 mcg en comparación con la dosis de 2.5 mcg en los tres ensayos, y, la respuesta del FEV₁ fue un 11 % superior con la dosis de 5 mcg en comparación con la dosis de 2.5 mcg en un ensayo (ensayo 1) y un 18 % y un 24 % inferior con la dosis de 5 mcg en comparación con la dosis de 2.5 mcg en los otros dos ensayos (ensayos 2 y 3).

Las mejoras en el flujo espiratorio máximo (PEF, por sus siglas en inglés) por la mañana y por la noche fueron coherentes con la respuesta al tratamiento del FEV₁. El examen de subgrupos por edad, género, antecedentes de tabaquismo y nivel de IgE en suero no identificaron diferencias en la respuesta entre estos subgrupos.

La mejora en la función pulmonar en comparación con el placebo se mantuvo durante 24 horas (figura 2). Los efectos broncodilatadores de SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg fueron evidentes después de la primera dosis; sin embargo, el efecto broncodilatador máximo tardó en lograrse entre hasta 4 y 8 semanas.

Figura 2 Respuesta del FEV₁ a lo largo de 24 horas después de 24 semanas de tratamiento, ensayo 3



La reagudización del asma se evaluó en los ensayos 2 y 3 a lo largo de los períodos de tratamiento de 24 semanas. Una reagudización del asma se definió como un episodio de aumento progresivo en >1 síntoma(s) del asma, como falta de aire, tos, sibilancias, opresión torácica o alguna combinación de estos síntomas o una disminución del mejor PEF por la mañana de un paciente del 30 % con respecto al PEF por la mañana medio de un paciente durante >2 días consecutivos, que requirió el inicio o el aumento en el tratamiento con esteroides sistémicos durante >3 días. Los resultados de reagudización del asma se muestran en la tabla 8.

Tabla 8 Reagudizaciones en pacientes que reciben ICS a lo largo de 24 semanas

	Ensayo 2		Ensayo 3	
	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg (N=259)	Placebo (N=265)	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg (N=256)	Placebo (N=253)
Número de pacientes con, al menos, 1 evento, n (%)	9 (3.5)	24 (9.1)	13 (5.1)	19 (7.5)
Índice de reagudizaciones por años-paciente				
Índice de eventos medio	0.08	0.24	0.13	0.18
Comparación con el placebo, cociente de tasas (IC del	0.32 (0.20, 0.51)		0.70 (0.46, 1.08)	
Tiempo hasta la primera reagudización del asma				
Comparación con el placebo, cociente de riesgos	0.37 (0.17, 0.80)		0.66 (0.33, 1.34)	

Los ensayos 2 y 3 también evaluaron el índice de reagudizaciones y el tiempo hasta la primera reagudización del asma con la dosis de SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg. El índice de reagudizaciones del asma en comparación con el placebo con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg fue de 0.78 (IC del 95 % 0.55, 1.10) en el ensayo 2 y de 0.76 (0.50, 1.16) en el ensayo 3. El cociente de riesgos instantáneos del tiempo hasta la primera reagudización del asma con SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg en comparación con el placebo fue de 0.72 (IC del 95 % 0.39, 1.35), en el ensayo 2 y de 0.72 (0.36, 1.43) en el ensayo 3.

Se evaluaron los ACQ y AQLQ en los ensayos 2 y 3 en la semana 24. En el ensayo 2, la tasa de respuesta del ACQ-7 (7 ítems) (definida como un cambio en la puntuación >0.5) en el grupo de tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg fue del 63 % en comparación con el 53 % para el placebo con un cociente de posibilidades de 1.47 (IC del 95 % 1.02, 2.11). Los resultados del ACQ-5 (derivado del ACQ 7 eliminando el componente del FEV₁ y el componente del broncodilatador de rescate) también tuvieron una tendencia similar. En el ensayo 2, la tasa de respuesta del AQLQ (definida como un cambio en la puntuación >0.5) en el grupo de tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg fue del 58 % en comparación con el 50 % para el placebo con un cociente de posibilidades de 1.34 (IC del 95 % 0.94, 1.93).

Ensayos de diseño de grupos paralelos de 12 semanas y 48 semanas en adolescentes de 12-17 años

La eficacia en adolescentes se basó en la extrapolación parcial de la eficacia en adultos y dos ensayos aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo de 12 y 48 semanas de duración en un total de 789 pacientes con asma de 12 a 17 años (252 recibieron SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg una vez al día, 264 recibieron 5 mcg una vez al día y 273 recibieron placebo). El ensayo de 12 semanas inscribió a pacientes con asma grave que recibiesen un tratamiento de fondo de ICS más un medicamento controlador o más (p. ej., LABA). El ensayo de 48 semanas inscribió a pacientes con asma moderada que recibiesen un tratamiento de fondo con, al menos, ICS. La mayoría de los pacientes en los ensayos eran varones (63.4 %), caucásicos (93.7 %) y nunca habían fumado (99.9 %) con una edad media de 14.3 años.

El criterio de valoración de la eficacia principal en ambos ensayos fue el cambio desde el inicio antes del tratamiento en el FEV₁ máximo, 0-3h. La evaluación del criterio de valoración principal de FEV₁ se definió en la semana 24 en el ensayo de 48 semanas y al final del período de tratamiento (semana 12) en el ensayo de 12 semanas. Dada la demostración de la eficacia en la población adulta, los resultados de los 2 ensayos respaldan la eficacia de SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg una vez al día en pacientes adolescentes de 12-17 años con

asma (las diferencias medias en el FEV₁ máximo, 0-3h con respecto al placebo con SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg fueron de 0.13 l (IC del 95 % 0.03, 0.23) y 0.11 l (0.002, 0.22) para los ensayos de 48 semanas y 12 semanas, respectivamente).

Ensayos de diseño de grupos paralelos de 12 semanas y 48 semanas en pacientes pediátricos de 6-11 años

La eficacia en pacientes pediátricos de 6-11 años se basó en la extrapolación parcial de la eficacia en adultos y dos ensayos aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo de 12 y 48 semanas de duración en un total de 801 pacientes con asma de 6 a 11 años (271 recibieron SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg una vez al día, 265 recibieron 5 mcg una vez al día y 265 recibieron placebo). El ensayo de 12 semanas inscribió a pacientes con asma grave que recibiesen un tratamiento de fondo de ICS más un medicamento controlador o más (p. ej., LABA). El ensayo de 48 semanas inscribió a pacientes con asma moderada que recibiesen un tratamiento de fondo con, al menos, ICS. El criterio de valoración de la eficacia principal en ambos ensayos fue el cambio desde el inicio antes del tratamiento en el FEV₁ máximo, 0-3h con la evaluación definida en la semana 24 en el ensayo de 48 semanas y al final del período de tratamiento (semana 12) en el ensayo de 12 semanas. La mayor parte de los pacientes en los ensayos eran varones (67.8 %) y caucásicos (87.0 %) con una edad media de 9.0 años.

En comparación con el placebo, SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg una vez al día tuvo un efecto importante en el criterio de valoración principal en la semana 48, pero no en el ensayo de 12 semanas, con diferencias medias en el FEV₁ máximo, 0-3h con respecto al placebo de 0.17 l (IC del 95 % 0.11, 0.23) y 0.04 l (IC del 95 % -0.03, 0.10) para los ensayos de 48 semanas y 12 semanas, respectivamente. Dada la demostración de la eficacia en la población de adultos y adolescentes, los resultados respaldan la eficacia de SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg una vez al día en pacientes pediátricos de 6-11 años con asma.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

El aerosol para inhalación SPIRIVA RESPIMAT se suministra en una caja de cartón que contiene un cartucho SPIRIVA RESPIMAT y un inhalador SPIRIVA RESPIMAT.

El cartucho SPIRIVA RESPIMAT se suministra como un cilindro de aluminio con un sello de protección frente a la manipulación en la tapa. El cartucho SPIRIVA RESPIMAT solo está indicado para usarse con el inhalador SPIRIVA RESPIMAT y no se debe intercambiar con ningún otro producto administrado con el dispositivo RESPIMAT.

El inhalador SPIRIVA RESPIMAT es un dispositivo de inhalación de plástico con forma cilíndrica con un cuerpo de color gris y una base transparente. La base transparente se retira para insertar el cartucho. El inhalador contiene un indicador de dosis. La información escrita en la etiqueta del cuerpo del inhalador gris indica que está indicado para usarse con el cartucho SPIRIVA RESPIMAT.

El aerosol para inhalación SPIRIVA RESPIMAT está disponible en dos concentraciones de dosis, identificadas por la dosis administrada por descarga y por el color de la tapa y la etiqueta del recipiente asociado: el color aguamarina representa 2.5 mcg por descarga; el color azul representa 1.25 mcg por descarga.

Para administrar la dosis recomendada para la EPOC:

- Aerosol para inhalación SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg/descarga 60 descargas dosificadas (NDC 0597-0100-61)
- Aerosol para inhalación SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg/descarga 10 descargas dosificadas (NDC 0597-0100-51) (paquete institucional)

Para administrar la dosis recomendada para el asma:

- Aerosol para inhalación SPIRIVA RESPIMAT 1.25 mcg/descarga 60 descargas dosificadas (NDC 0597-0160-61)

El cartucho SPIRIVA RESPIMAT de cada concentración tiene un peso de llenado neto de 4 gramos y cuando se utiliza con el inhalador SPIRIVA RESPIMAT, está diseñado para administrar el número que figura en la etiqueta de descargas dosificadas después de la preparación para el uso. Cada descarga del inhalador SPIRIVA RESPIMAT administra 1.25 o 2.5 mcg de tiotropio (equivalente a 1.562 o 3.124 mcg, respectivamente, de monohidrato de bromuro de tiotropio) por la boquilla.

Cuando se ha dispensado desde el inhalador el número de descargas que figura en la etiqueta, el mecanismo de bloqueo de RESPIMAT se activará y no se podrán dispensar más descargas.

Tras el montaje, el inhalador SPIRIVA RESPIMAT debe desecharse, a más tardar, 3 meses después del primer uso o cuando el mecanismo de bloqueo se active, lo que ocurra primero.

Mantenga lejos del alcance de los niños. No rocíe en dirección a los ojos.

Almacenamiento

Almacene a entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten desviaciones entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de USP]. Evite la congelación.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indique al paciente que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Instrucciones de uso).

No está indicado para uso agudo

Indique a los pacientes que SPIRIVA RESPIMAT es un broncodilatador de mantenimiento para usar una vez a día y no debe utilizarse para alivio inmediato de los problemas respiratorios, (es decir, como medicamento de rescate).

Reacciones de hipersensibilidad inmediatas

Informe a los pacientes de que pueden producirse anafilaxia, angioedema (incluida hinchazón de los labios, la lengua o la garganta), urticaria, sarpullido, broncoespasmo o picazón después de la administración de SPIRIVA RESPIMAT. Indique al paciente que interrumpa inmediatamente el tratamiento y consulte a un médico en caso de desarrollar alguno de estos signos o síntomas.

Broncoespasmo paradójico

Informe a los pacientes de que SPIRIVA RESPIMAT puede producir broncoespasmo paradójico. Indique a los pacientes que si se produce un broncoespasmo paradójico, deben interrumpir SPIRIVA RESPIMAT.

Empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho

Indique a los pacientes que estén alerta para detectar los signos y síntomas de glaucoma de ángulo estrecho (p. ej., dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos por congestión conjuntival y edema de la córnea). Indique a los pacientes que consulten a un médico de inmediato en caso de desarrollar alguno de estos signos y síntomas.

Informe a los pacientes de que deben tener cuidado para no permitir que la nube de aerosol le entre en los ojos, dado que esto puede provocar visión borrosa y dilatación de las pupilas.

Dado que se pueden producir visión borrosa y mareos con el uso de SPIRIVA RESPIMAT, advierta a los pacientes de que eviten realizar actividades como manejar un vehículo u operar instrumentos o maquinaria.

Empeoramiento de la retención urinaria

Indique a los pacientes que estén alerta de los signos y síntomas de retención urinaria (p. ej., dificultad para orinar, micción dolorosa). Indique a los pacientes que consulten a un médico de inmediato en caso de desarrollar alguno de estos signos o síntomas.

Tratamiento del asma

Indique a los pacientes de asma que los beneficios máximos posiblemente solo sean evidentes tras de 4 a 8 semanas de tratamiento con SPIRIVA RESPIMAT.

Instrucciones de administración de SPIRIVA RESPIMAT

Es importante que los pacientes entiendan cómo administrar correctamente el aerosol para inhalación SPIRIVA utilizando el inhalador SPIRIVA RESPIMAT. Indique a los pacientes que el aerosol para inhalación SPIRIVA solo se debe administrar por medio del inhalador SPIRIVA RESPIMAT y que el inhalador SPIRIVA RESPIMAT no se debe utilizar para administrar otros medicamentos.

Indique que el cebado de SPIRIVA RESPIMAT resulta esencial para garantizar el contenido adecuado de medicamento en cada descarga.

Al utilizar la unidad por primer vez, el cartucho SPIRIVA RESPIMAT se introduce en el inhalador SPIRIVA RESPIMAT y se ceba la unidad. Los pacientes de SPIRIVA RESPIMAT deben realizar una descarga del inhalador apuntando hacia el piso, hasta que una nube de aerosol sea visible y, a continuación, repetir el proceso tres veces más. En ese momento, la unidad se considera cebada y lista para usarse. Si no se utiliza durante más de 3 días, los pacientes deben realizar una descarga del inhalador para preparar el inhalador para el uso. Si no se utiliza durante más de 21 días, los pacientes deben realizar una descarga del inhalador hasta que sea visible una nube de aerosol y, a continuación, repetir el proceso tres veces más para preparar el inhalador para el uso.

Indique a los cuidadores de los niños que SPIRIVA RESPIMAT se debe utilizar con la asistencia de un adulto.

Distribuido por:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 EE. UU.

Dirija las consultas médicas a: (800) 542-6257 o (800) 459-9906 TTY.

SPIRIVA®, HANDIHALER® y RESPIMAT® son marcas comerciales registradas y se utilizan bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH

Copyright © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

IT8354BG232020

Instrucciones de uso

SPIRIVA® RESPIMAT® (speh REE vah - RES peh mat)

(aerosol para inhalación de bromuro de tiotropio), para uso en inhalación oral

Solo para inhalación oral

No rocíe SPIRIVA RESPIMAT en dirección a los ojos.

Lea estas instrucciones de uso antes de empezar a utilizar SPIRIVA RESPIMAT y cada vez que realice un resurtido. Es posible que haya nueva información. Este folleto no reemplaza la consulta con su médico acerca de su afección médica o su tratamiento.

Tendrá que utilizar este inhalador 1 vez al día, a la misma hora cada día. Cada vez que lo utilice, administre 2 pulverizaciones.

Utilice SPIRIVA RESPIMAT exactamente del modo prescrito por su médico. No cambie de dosis ni la frecuencia con la que utiliza SPIRIVA RESPIMAT sin hablar con su médico. Los niños deben utilizar SPIRIVA RESPIMAT con la ayuda de un adulto, tal como les indicó su médico.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. SPIRIVA RESPIMAT puede afectar la forma de actuar de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden afectar la forma en que actúa SPIRIVA RESPIMAT. No utilice otros medicamentos inhalados con SPIRIVA RESPIMAT sin hablar con su médico.

El inhalador SPIRIVA RESPIMAT contiene un rocío de movimiento lento que le ayuda a inhalar el medicamento.

No gire la base transparente antes de insertar el cartucho.

Su SPIRIVA RESPIMAT puede tener una tapa color aguamarina o azul, dependiendo de la concentración prescrita por su médico. Se deben seguir los pasos mostrados a continuación.



Aguamarina (2.5 mcg/pulverización) 2 pulverizaciones, 1 vez al día
Azul (1.25 mcg/pulverización) 2 pulverizaciones, 1 vez al día

Cómo almacenar su inhalador SPIRIVA RESPIMAT

- Guarde SPIRIVA RESPIMAT a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).
- **No** congele su inhalador y cartucho SPIRIVA RESPIMAT.
- Si SPIRIVA RESPIMAT no se ha utilizado durante más de 3 días, administre 1 pulverización en dirección al piso.
- Si SPIRIVA RESPIMAT no se ha utilizado durante más de 21 días, repita los pasos 4 al 6 de "Preparar para el primer uso" hasta que sea visible un rocío. Luego repita los pasos 4 al 6 tres veces más.
- **Mantenga su cartucho e inhalador SPIRIVA RESPIMAT, y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Cómo cuidar de su inhalador SPIRIVA RESPIMAT

Limpie la boquilla, incluida la parte metálica del interior de la boquilla, solo con un paño o pañuelo humedecido, al menos 1 vez a la semana. Cualquier cambio de color leve de la boquilla no afecta a su inhalador SPIRIVA RESPIMAT.

Cuándo obtener un nuevo inhalador SPIRIVA RESPIMAT

- La escala de su inhalador muestra el número de pulverizaciones del inhalador. Debe utilizar 2 pulverizaciones 1 vez al día.
- El indicador de la dosis muestra aproximadamente cuántas pulverizaciones quedan en el inhalador.
- Cuando el indicador de dosis entre en el área roja de la escala, debe resurtir su prescripción lo antes posible.
- Cuando el indicador de dosis alcance el extremo de la escala roja, su SPIRIVA RESPIMAT estará vacío y se bloqueará automáticamente. Llegado este punto, la base transparente ya no se podrá girar.



- Tres meses después de la inserción del cartucho, deseche el SPIRIVA RESPIMAT aunque no se haya utilizado, o cuando el inhalador esté bloqueado, o cuando caduque, lo que ocurra primero.

Preparación para el primer uso

<p>1. Retirar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none">• Mantenga la tapa cerrada.• Pulse el pasador de seguridad mientras quita con firmeza la base transparente con la otra mano. Tenga cuidado de no tocar el elemento de perforación.• Escriba la fecha de caducidad en la etiqueta (3 meses tras la fecha de inserción del cartucho).	<p>Pasador de seguridad Base transparente Fecha de caducidad</p>
<p>2. Insertar el cartucho</p> <ul style="list-style-type: none">• Inserte el extremo estrecho del cartucho en el inhalador.• Coloque el inhalador sobre una superficie firme y empuje hacia abajo firmemente hasta que encaje en su sitio haciendo clic.	<p>Extremo estrecho "Clic"</p>
<p>3. Volver a colocar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none">• Vuelva a colocar la base transparente en su sitio hasta oír un clic.• No retire la base transparente ni el cartucho una vez que se hayan puesto juntos.	<p>Base transparente</p>

4. Girar

- Mantenga la tapa cerrada.
- Gire la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta, hasta oír un clic (medio giro).



5. Abrir

- Abra la tapa por completo.



6. Presionar

- Dirija el inhalador hacia el piso.
- Pulse el botón de administración de dosis.
- Cierre la tapa.
- Si no ve un rocío, repita los pasos 4 al 6 hasta que se vea un rocío.
- **Una vez que vea un rocío, repita los pasos 4 al 6 tres veces más.**
- **Tras completar la preparación de su inhalador, estará listo para administrar el número de inhalaciones que figura en la etiqueta.**



Uso diario (G A P)

Girar

- Mantenga la tapa cerrada.
- **Gire** la base transparente en la dirección de las flechas de la etiqueta, hasta oír un clic (medio giro).



Abrir

- **Abra** la tapa por completo.



Presionar

- Espire lentamente y por completo.
- Cierre los labios alrededor de la boquilla sin cubrir los orificios de ventilación.
- Dirija el inhalador hacia la parte posterior de la garganta.
- Mientras toma aire de forma lenta y profunda por la boca, pulse el botón de administración de dosis y siga inspirando.
- Mantenga la respiración durante 10 segundos o durante tanto tiempo como le resulte cómodo.
- Repita la secuencia de **Girar, Abrir, Presionar (**GAP**)** para un total de 2 pulverizaciones
- Cierre la tapa hasta que vuelva a utilizar su inhalador.



Respuestas a preguntas habituales

Es difícil insertar el cartucho con la suficiente profundidad:

¿Giró accidentalmente la base transparente antes de insertar el cartucho? Abra la tapa, pulse el botón de administración de la dosis, luego inserte el cartucho.

¿Insertó el cartucho con el extremo ancho primero? Inserte el cartucho con el extremo estrecho primero.

No puedo pulsar el botón de administración de dosis:

¿Giró la base transparente? Si no lo ha hecho, gire la base transparente con un movimiento continuo hasta oír un clic (medio giro).

¿El indicador de dosis del SPIRIVA RESPIMAT está apuntando a 0 (cero)? El inhalador SPIRIVA RESPIMAT se bloquea una vez que se haya utilizado el número de inhalaciones indicado en la etiqueta. Prepare y utilice su nuevo inhalador SPIRIVA RESPIMAT.

No puedo girar la base transparente:

¿Giró ya la base transparente? Si ya se ha girado la base transparente, siga los pasos “Abrir” y “Presionar” de “Uso diario” para recibir su medicamento.

¿El indicador de dosis del SPIRIVA RESPIMAT está apuntando a 0 (cero)? El inhalador SPIRIVA RESPIMAT se bloquea una vez que se haya utilizado el número de inhalaciones indicado en la etiqueta. Prepare y utilice su nuevo inhalador SPIRIVA RESPIMAT.

El indicador de dosis del SPIRIVA RESPIMAT llega a 0 (cero) demasiado pronto:

¿Utilizó el SPIRIVA RESPIMAT del modo indicado (2 inhalaciones 1 vez al día)?

¿Giró la base transparente antes de insertar el cartucho? El indicador de dosis contabiliza cada giro de la base transparente con independencia de si se ha insertado el cartucho o no.

¿Pulveriza al aire con frecuencia para comprobar si el SPIRIVA RESPIMAT está funcionando? Tras preparar el SPIRIVA RESPIMAT, no es necesario realizar pulverizaciones de prueba si se usa a diario.

¿Ha insertado el cartucho en un SPIRIVA RESPIMAT usado? Inserte siempre un nuevo cartucho en un **nuevo** SPIRIVA RESPIMAT.

Mi SPIRIVA RESPIMAT realiza pulverizaciones automáticamente:

¿Estaba la tapa abierta cuando giró la base transparente? Cierre la tapa, luego gire la base transparente.

¿Presionó el botón de administración de dosis al girar la base transparente? Cierre la tapa, de modo que el botón de administración de dosis esté cubierto, luego gire la base transparente.

¿Detuvo el giro de la base transparente antes de oír el clic? Gire la base transparente con un movimiento continuo hasta oír un clic (medio giro).

Mi SPIRIVA RESPIMAT no pulveriza:

¿Ha insertado un cartucho? Si no lo ha hecho, inserte un cartucho.

¿Repitió la secuencia Girar, Abrir, Presionar (GAP) menos de 3 veces tras insertar el cartucho? Repita la secuencia Girar, Abrir, Presionar (GAP) 3 veces tras insertar el cartucho, tal como se muestra en los pasos 4 al 6 de "Preparar para el primer uso".

¿El indicador de dosis del SPIRIVA RESPIMAT está apuntando a 0 (cero)? Ha utilizado todo el medicamento y el inhalador está bloqueado.

Para obtener más información sobre SPIRIVA RESPIMAT, lo que incluye la información de prescripción vigente, una demostración en video o una guía de inicio rápida sobre cómo utilizar el SPIRIVA RESPIMAT, vaya a www.spiriva.com, escanee el siguiente código o llame al 1-800-5426257 o al (TTY) 1-800-459-9906.



Estas instrucciones de uso tienen la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Distribuido por: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Ridgefield, CT 06877 EE. UU.

SPIRIVA® y RESPIMAT® son marcas comerciales registradas y se utilizan bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH

Copyright © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

Revisado: Agosto de 2020

IT8354BG232020

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SPIRIVA RESPIMAT safely and effectively. See full prescribing information for SPIRIVA RESPIMAT.

SPIRIVA® RESPIMAT® (tiotropium bromide inhalation spray), for oral inhalation use
Initial U.S. Approval: 2004

INDICATIONS AND USAGE

SPIRIVA RESPIMAT is an anticholinergic indicated for:

- The long-term, once-daily, maintenance treatment of bronchospasm associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and for reducing COPD exacerbations (1.1)
- The long-term, once-daily, maintenance treatment of asthma in patients 6 years of age and older (1.2)

Limitation of Use:

- Not indicated for relief of acute bronchospasm (1.1, 1.2, 5.1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For oral inhalation only

To receive the full dose of medication, SPIRIVA RESPIMAT must be administered as two inhalations once-daily.

- Treatment of COPD: 2 inhalations of SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg once-daily (2)
- Treatment of asthma patients 6 years and older: 2 inhalations of SPIRIVA RESPIMAT 1.25 mcg once-daily (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Inhalation spray: 1.25 mcg or 2.5 mcg tiotropium per actuation with the SPIRIVA RESPIMAT inhaler. Two actuations equal one dose (2.5 mcg or 5 mcg). (3)

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to tiotropium, ipratropium, or any component of this product (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Not for acute use, i.e., not a rescue medication (5.1)
- Immediate hypersensitivity reactions: Discontinue SPIRIVA RESPIMAT at once and consider alternatives if immediate hypersensitivity reactions, including angioedema, urticaria, rash, bronchospasm, or anaphylaxis, occur. (5.2)
- Paradoxical bronchospasm: Discontinue SPIRIVA RESPIMAT and consider other treatments if paradoxical bronchospasm occurs. (5.3)
- Worsening of narrow-angle glaucoma may occur. Use with caution in patients with narrow-angle glaucoma and instruct patients to consult a physician immediately if this occurs. (5.4)
- Worsening of urinary retention may occur. Use with caution in patients with prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction and instruct patient to consult a physician immediately if this occurs. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions in:

- COPD: (>3% incidence in the placebo-controlled trials with treatment durations of between 4 and 48 weeks) were pharyngitis, cough, dry mouth, and sinusitis (6.1).
- Asthma: (>2% incidence in the placebo-controlled trials with treatment durations of between 12 and 52 weeks) were pharyngitis, headache, bronchitis, and sinusitis in adults (6.2).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at (800) 542-6257 or (800) 459-9906 TTY or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Anticholinergics: May interact additively with concomitantly used anticholinergic medications. Avoid administration of SPIRIVA RESPIMAT with other anticholinergic-containing drugs. (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Patients with moderate to severe renal impairment should be monitored closely for potential anticholinergic side effects. (2, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 8/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 1.2 Maintenance Treatment of Asthma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 2.2 Asthma
- 2.3 Special Populations

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Not for Acute Use
- 5.2 Immediate Hypersensitivity Reactions
- 5.3 Paradoxical Bronchospasm
- 5.4 Worsening of Narrow-Angle Glaucoma
- 5.5 Worsening of Urinary Retention
- 5.6 Renal Impairment

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience in Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 6.2 Clinical Trials Experience in Asthma
- 6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Concomitant Respiratory Medications
- 7.2 Anticholinergics

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 14.2 Asthma

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

SPIRIVA RESPIMAT (tiotropium bromide) is indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of bronchospasm associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and emphysema. SPIRIVA RESPIMAT is indicated to reduce exacerbations in COPD patients.

Important Limitation of Use:

SPIRIVA RESPIMAT is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm.

1.2 Maintenance Treatment of Asthma

SPIRIVA RESPIMAT is a bronchodilator indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of asthma in patients 6 years of age and older.

Important Limitation of Use:

SPIRIVA RESPIMAT is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

To receive the full dose of medication, SPIRIVA RESPIMAT must be administered as two inhalations once-daily. Do not take more than one dose (2 inhalations) in 24 hours.

Prior to first use, the SPIRIVA RESPIMAT cartridge is inserted into the SPIRIVA RESPIMAT inhaler and the unit is primed. When using the unit for the first time, patients are to actuate the inhaler toward the ground until an aerosol cloud is visible and then repeat the process three more times. The unit is then considered primed and ready for use. If not used for more than 3 days, patients are to actuate the inhaler once to prepare the inhaler for use. If not used for more than 21 days, patients are to actuate the inhaler until an aerosol cloud is visible and then repeat the process three more times to prepare the inhaler for use [see *Patient Counseling Information (17)*].

2.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The recommended dosage for patients with COPD is 2 inhalations of SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg per actuation once-daily; total dose equals 5 mcg of SPIRIVA RESPIMAT.

2.2 Asthma

The recommended dosage for patients with asthma is 2 inhalations of SPIRIVA RESPIMAT 1.25 mcg per actuation once-daily; total dose equals 2.5 mcg of SPIRIVA RESPIMAT. In the treatment of asthma, the maximum benefits in lung function may take up to 4 to 8 weeks of dosing [see *Patient Counseling Information (17)*].

2.3 Special Populations

No dosage adjustment is required for geriatric, hepatically-impaired, or renally-impaired patients. However, patients with moderate to severe renal impairment given SPIRIVA RESPIMAT should be monitored closely for anticholinergic effects [see *Warnings and Precautions (5.6)*, *Use in Specific Populations (8.5, 8.6, 8.7)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SPIRIVA RESPIMAT consists of a SPIRIVA RESPIMAT inhaler and an aluminum cylinder (SPIRIVA RESPIMAT cartridge) containing tiotropium bromide (as the monohydrate). The SPIRIVA RESPIMAT cartridge is only intended for use with the SPIRIVA RESPIMAT inhaler.

SPIRIVA RESPIMAT is available in two dosage strengths. Each actuation from the SPIRIVA RESPIMAT inhaler delivers 1.25 mcg or 2.5 mcg of tiotropium (equivalent to 1.562 mcg or 3.124 mcg, respectively, of tiotropium bromide monohydrate) from the mouthpiece. Two actuations equal one dose (2.5 mcg or 5 mcg).

4 CONTRAINDICATIONS

SPIRIVA RESPIMAT is contraindicated in patients with a hypersensitivity to tiotropium, ipratropium, or any component of this product [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. In clinical trials with SPIRIVA RESPIMAT, immediate hypersensitivity reactions, including angioedema (including swelling of the lips, tongue, or throat), itching, or rash have been reported [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Not for Acute Use

SPIRIVA RESPIMAT is intended as a once-daily maintenance treatment for COPD and asthma and should not be used for the relief of acute symptoms, i.e., as rescue therapy for the treatment of acute episodes of bronchospasm. In the event of an acute attack, a rapid-acting beta₂-agonist should be used.

5.2 Immediate Hypersensitivity Reactions

Immediate hypersensitivity reactions, including urticaria, angioedema (including swelling of the lips, tongue or throat), rash, bronchospasm, anaphylaxis, or itching may occur after administration of SPIRIVA RESPIMAT. If such a reaction occurs, therapy with SPIRIVA RESPIMAT should be stopped at once and alternative treatments should be considered. Given the similar structural formula of atropine to tiotropium, patients with a history of hypersensitivity reactions to atropine or its derivatives should be closely monitored for similar hypersensitivity reactions to SPIRIVA RESPIMAT.

5.3 Paradoxical Bronchospasm

Inhaled medicines, including SPIRIVA RESPIMAT, may cause paradoxical bronchospasm. If this occurs, it should be treated immediately with an inhaled short-acting beta₂-agonist such as albuterol. Treatment with SPIRIVA RESPIMAT should be stopped and other treatments considered.

5.4 Worsening of Narrow-Angle Glaucoma

SPIRIVA RESPIMAT should be used with caution in patients with narrow-angle glaucoma. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of acute narrow-angle glaucoma (e.g., eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal edema). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

5.5 Worsening of Urinary Retention

SPIRIVA RESPIMAT should be used with caution in patients with urinary retention. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of urinary retention (e.g., difficulty passing urine, painful urination), especially in patients with prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction. Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

5.6 Renal Impairment

As a predominantly renally excreted drug, patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance of <60 mL/min) treated with SPIRIVA RESPIMAT should be monitored closely for anticholinergic side effects [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described, or described in greater detail, in other sections:

- Immediate hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Paradoxical bronchospasm [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Worsening of narrow-angle glaucoma [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Worsening of urinary retention [see *Warnings and Precautions* (5.5)]

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the incidence of adverse reactions observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to the incidences in the clinical trials of another drug and may not reflect the incidences observed in practice.

Since the same active ingredient (tiotropium bromide) is administered to COPD and asthma patients, prescribers and patients should take into account that the observed adverse reactions could be relevant for both patient populations independent of dosage strength.

6.1 Clinical Trials Experience in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The SPIRIVA RESPIMAT clinical development program included ten placebo controlled clinical trials in COPD. Two trials were four-week cross-over trials and eight were parallel group trials. The parallel group trials included a three week dose-ranging trial, two 12-week trials, three 48-week trials, and two trials of 4-week and 24-week duration conducted for a different program that contained tiotropium bromide 5 mcg treatment arms. The primary safety database consists of pooled data from the 7 randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled studies of 4-48 weeks in treatment duration. These trials included 6565 adult COPD patients (75% males and 25% females) 40 years of age and older. Of these patients, 3282 patients were treated with SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg and 3283 received placebo. The SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg group was composed mostly of Caucasians (78%) with a mean age of 65 years and a mean baseline percent predicted post-bronchodilator FEV₁ of 46%.

In these 7 clinical trials, 68.3% of patients exposed to SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg reported an adverse event compared to 68.7% of patients in the placebo group. There were 68 deaths in the SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg treatment group (2.1%) and 52 deaths (1.6%) in patients who received placebo [see *Clinical Studies* (14) *Long-term Active-Controlled Mortality Trial: Survival*]. The percentage of SPIRIVA RESPIMAT patients who discontinued due to an adverse event were 7.3% compared to 10% with placebo patients. The percentage of SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg patients who experienced a serious adverse event were 15.0% compared to 15.1% with placebo patients. In both groups, the adverse event most commonly leading to discontinuation was COPD exacerbation (SPIRIVA RESPIMAT 2.0%, placebo 4.0%) which was also the most frequent serious adverse event. The most commonly reported adverse reactions were pharyngitis, cough, dry mouth, and sinusitis (Table 1). Other adverse reactions reported in individual patients and consistent with possible anticholinergic effects included constipation, dysuria, and urinary retention.

Table 1 shows all adverse reactions that occurred with an incidence of >3% in the SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg treatment group, and a higher incidence rate on SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg than on placebo.

Table 1 Number (Percentage) of COPD Patients Exposed to SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg with Adverse Reactions >3% (and Higher than Placebo): Pooled Data from 7 Clinical Trials with Treatment Periods Ranging between 4 and 48 Weeks in COPD Patients

Body System (Reaction)*	SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg [n=3282]	Placebo [n=3283]
Gastrointestinal Disorders		
Dry mouth	134 (4.1)	52 (1.6)
Infections and Infestations		
Pharyngitis	378 (11.5)	333 (10.1)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Cough	190 (5.8)	182 (5.5)
Sinusitis	103 (3.1)	88 (2.7)

*Adverse reactions include a grouping of similar terms

Other reactions that occurred in the SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg group at an incidence of 1% to 3% and at a higher incidence rate on SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg than on placebo included: *Cardiac disorders*: palpitations; *Gastrointestinal disorders*: constipation, gastroesophageal reflux disease, oropharyngeal candidiasis; *Nervous system disorders*: dizziness; *Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders*: dysphonia; *Skin and subcutaneous tissue disorders*: pruritus, rash; *Renal and urinary disorders*: urinary tract infection.

Less Common Adverse Reactions

Among the adverse reactions observed in the clinical trials with an incidence of <1% and at a higher incidence rate on SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg than on placebo were: dysphagia, gingivitis, intestinal obstruction including ileus paralytic, joint swelling, dysuria, urinary retention, epistaxis, laryngitis, angioedema, dry skin, skin infection, and skin ulcer.

6.2 Clinical Trials Experience in Asthma

Adult Patients

SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg has been compared to placebo in four placebo-controlled parallel-group trials ranging from 12 to 52 weeks of treatment duration in adult patients (aged 18 to 75 years) with asthma. The safety data described below are based on one 1-year, two 6-month and one 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trials in a total of 2849 asthma patients on background treatment of at least ICS or ICS and long-acting beta agonist (ICS/LABA). Of these patients, 787

were treated with SPIRIVA RESPIMAT at the recommended dose of 2.5 mcg once-daily; 59.7% were female and 47.5% were Caucasian with a mean age of 43.7 years and a mean post-bronchodilator percent predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) of 90.0% at baseline.

Table 2 shows all adverse reactions that occurred with an incidence of >2% in the SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg treatment group, and a higher incidence rate on SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg than on placebo.

Table 2 Number (Percentage) of Asthma Patients Exposed to SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg with Adverse Reactions >2% (and Higher than Placebo): Pooled Data from 4 Adult Clinical Trials with Treatment Periods Ranging between 12 and 52 Weeks in Asthma Patients

Body System (Reaction)*	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg [n=787]	Placebo [n=735]
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Pharyngitis	125 (15.9)	91 (12.4)
Sinusitis	21 (2.7)	10 (1.4)
Bronchitis	26 (3.3)	10 (1.4)
Nervous System Disorders		
Headache	30 (3.8)	20 (2.7)

*Adverse reactions include a grouping of similar terms

Other reactions that occurred in the SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg group at an incidence of 1% to 2% and at a higher incidence rate on SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg than on placebo included: *Nervous system disorders*: dizziness; *Gastrointestinal disorders*: oropharyngeal candidiasis, diarrhea; *Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders*: cough, rhinitis allergic; *Renal and urinary disorders*: urinary tract infection; *General disorders and administration site conditions*: pyrexia; and *Vascular disorders*: hypertension.

Less Common Adverse Reactions

Among the adverse reactions observed in the clinical trials with an incidence of 0.5% to <1% and at a higher incidence rate on SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg than on placebo were: palpitations, dysphonia, acute tonsillitis, tonsillitis, rhinitis, herpes zoster, gastroesophageal reflux disease, oropharyngeal discomfort, abdominal pain upper, insomnia, hypersensitivity (including immediate reactions), angioedema, dehydration, arthralgia, muscle spasms, pain in extremity, chest pain, hepatic function abnormal, liver function test abnormal.

Adolescent Patients Aged 12 to 17 years

SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg has been compared to placebo in two placebo-controlled parallel-group trials ranging from 12 to 48 weeks of treatment duration in adolescent patients with asthma. The safety data described below are based on one 48-week and one 12-week double-blind, placebo-controlled trials in a total of 789 adolescent asthma patients on background treatment of at least ICS or ICS plus one or more controller. Of these patients, 252 were treated with SPIRIVA RESPIMAT at the recommended dose of 2.5 mcg once-daily; 63.9% were male and 95.6% were Caucasian with a mean age of 14.3 years and a mean post-bronchodilator percent predicted FEV₁ of 98.3% at baseline. The adverse reaction profile for adolescent patients with asthma was comparable to that observed in adult patients with asthma.

Pediatric Patients Aged 6 to 11 years

SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg has been compared to placebo in two placebo-controlled parallel-group trials ranging from 12 to 48 weeks of treatment duration in pediatric patients aged 6 to 11 years with asthma. The safety data are based on one 48-week and one 12-week double-blind, placebo-controlled trials in a total of 801 pediatric asthma patients aged 6 to 11 years on background treatment of at least ICS or ICS plus one or more controller. Of these patients, 271 were treated with SPIRIVA RESPIMAT at the recommended dose of 2.5 mcg once-daily; 71.2% were male and 86.7% were Caucasian with a mean age of 8.9 years and a mean post-bronchodilator percent predicted FEV₁ of 97.9% at baseline. The adverse reaction profile for pediatric patients aged 6 to 11 years with asthma was comparable to that observed in adult patients with asthma.

SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg also has been compared to placebo in seven placebo-controlled parallel-group trials ranging from 12 to 52 weeks of treatment duration in 4149 adult patients (aged 18 to 75 years) with asthma and in two placebo-controlled parallel-group trials ranging from 12 to 48 weeks of treatment duration in 789 adolescent patients (1370 adults and 264 adolescents receiving SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg once-daily). The adverse reaction profile for SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg in patients with asthma was comparable to that observed with SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg in patients with asthma.

6.3 Postmarketing Experience

In addition to the adverse reactions observed during the SPIRIVA RESPIMAT clinical trials in COPD, the following adverse reactions have been observed during post-approval use of SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg and another tiotropium formulation, SPIRIVA® HandiHaler® (tiotropium bromide inhalation powder). Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Glaucoma, intraocular pressure increased, vision blurred,
- Atrial fibrillation, tachycardia, supraventricular tachycardia,
- Bronchospasm,
- Glossitis, stomatitis,
- Dehydration,
- Insomnia,
- Hypersensitivity (including immediate reactions), and urticaria.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Concomitant Respiratory Medications

SPIRIVA RESPIMAT has been used concomitantly with short-acting and long-acting sympathomimetic (beta-agonists) bronchodilators, methylxanthines, oral and inhaled steroids, antihistamines, mucolytics, leukotriene modifiers, cromones, and anti-IgE treatment without increases in adverse reactions.

7.2 Anticholinergics

There is potential for an additive interaction with concomitantly used anticholinergic medications. Therefore, avoid coadministration of SPIRIVA RESPIMAT with other anticholinergic-containing drugs as this may lead to an increase in anticholinergic adverse effects [see *Warnings and Precautions (5.4, 5.5) and Adverse Reactions (6)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The limited human data with SPIRIVA RESPIMAT use during pregnancy are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse pregnancy-related outcomes. There are risks to the mother and the fetus associated with poorly controlled asthma in pregnancy [see *Clinical Considerations*]. Based on animal reproduction studies, no structural abnormalities were observed when tiotropium was administered by inhalation to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at doses 790 and 8 times, respectively, the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID). Increased post-implantation loss was observed in rats and rabbits administered tiotropium at maternally toxic doses 430 times and 40 times the MRHDID, respectively [see *Data*].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk

Poorly or moderately controlled asthma in pregnancy increases the maternal risk of preeclampsia and infant prematurity, low birth weight, and small for gestational age. The level of asthma control should be closely monitored in pregnant women and treatment adjusted as necessary to maintain optimal control.

Data

Animal Data

In 2 separate embryo-fetal development studies, pregnant rats and rabbits received tiotropium during the period of organogenesis at doses up to approximately 790 and 8 times the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID), respectively (on a mcg/m² basis at inhalation doses of 1471 and 7 mcg/kg/day in rats and rabbits, respectively). No evidence of structural abnormalities was observed in rats or rabbits. However, in rats, tiotropium caused fetal resorption, litter loss, decreases in the number of live pups at birth and the mean pup weights, and a delay in pup sexual maturation at tiotropium doses of approximately 40 times the MRHDID (on a mcg/m² basis at a maternal inhalation dose of 78 mcg/kg/day). In rabbits, tiotropium caused an increase in post-implantation loss at a tiotropium dose of approximately 430 times the MRHDID (on a mcg/m² basis at a maternal inhalation dose of 400 mcg/kg/day). Such effects were not observed at approximately 5 and 95 times the MRHDID, respectively (on a mcg/m² basis at inhalation doses of 9 and 88 mcg/kg/day in rats and rabbits, respectively).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of tiotropium in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Tiotropium is present in milk of lactating rats; however, due to species-specific differences in lactation physiology, the clinical relevance of these data are not clear [see *Data*]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SPIRIVA RESPIMAT and any potential adverse effects on the breastfed child from SPIRIVA RESPIMAT or from the underlying maternal condition.

Data

The distribution of tiotropium bromide into milk was investigated after a single intravenous administration of 10 mg/kg to lactating rats. Tiotropium and/or its metabolites are present in the milk of lactating rats at concentrations above those in plasma.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg have been established in pediatric patients aged 6 to 17 years with asthma in 6 clinical trials up to 1 year in duration. In three clinical trials, 327 patients aged 12 to 17 years with asthma were treated with SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg; in three additional clinical trials, 345 patients aged 6 to 11 years with asthma were treated with SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg. Patients in these age groups demonstrated efficacy results similar to those observed in patients aged 18 years and older with asthma [see *Clinical Studies (14.2)*].

The safety and efficacy of SPIRIVA RESPIMAT have not been established in pediatric patients less than 6 years of age. The safety of SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg has been studied in pediatric patients with asthma aged 1 to 5 years who were on background treatment of at least ICS in one placebo-controlled clinical trial of 12 weeks duration (36 treated with SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg and 34 with placebo RESPIMAT). In this study, SPIRIVA RESPIMAT or placebo RESPIMAT was delivered with the AeroChamber Plus Flow-Vu[®] valved holding chamber with facemask once daily. The majority of the patients in the trial were male (60.4%) and Caucasian (76.2%) with a mean age of 3.1 years. The adverse reaction profile was similar to that observed in adults and older pediatric patients [see *Adverse Reactions (6.2)*].

In Vitro Characterization Studies with Valved Holding Chamber

Dose delivery and fine particle fraction of SPIRIVA RESPIMAT when administered via a valved holding chamber (AeroChamber Plus Flow-Vu[®] with or without face mask) was assessed by *in vitro* studies.

Inspiratory flow rates of 4.9, 8.0, and 12.0 L/min in combination with holding times of 0, 2, 5, and 10 seconds were tested. The flow rates were selected to be representative of inspiratory flow rates of children aged 6 to 12 months, 2 to 5 years, and over 5 years, respectively.

Table 3 summarizes the results for delivered dose under the respective test conditions and configurations.

Table 3 In Vitro Medication Delivery through AeroChamber Plus Flow-Vu® Valved Holding Chamber with Face Mask at Different Flow Rates and Holding Times Using the Dose 2.5 mcg (as two actuations)

Flow Rate (L/min) and corresponding age	Mask	Holding Time (seconds)	Mean Medication Delivery through AeroChamber Plus Flow-Vu® per Dose (mcg)	Body Weight 50 th Percentile (kg) ^a	Medication Delivered per Dose (ng/kg) ^b
4.9 (6 to 12 Months)	small	0	0.85	7.5-9.9	86-113
		2	0.86		87-115
		5	0.55		56-73
		10	0.62		63-83
8.0 (2 to 5 Years)	medium	0	0.74	12.3-18.0	41-60
		2	0.93		52-76
		5	0.72		40-59
		10	0.57		32-46
12.0 (> 5 Years)	medium	0	1.16	18.0	64
		2	0.96		53
		5	0.78		43
		10	0.61		34

^a Centers for Disease Control growth charts, developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2009).

Body weight values correspond to the average of the 50 percentile weight for boys and girls at the ages indicated.

^b Inhalation of SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg dose (as two actuations) in a 70-kg adult without use of a valved holding chamber and mask delivers approximately 2.5 mcg, or 36 ng/kg.

The *in vitro* study data show a reduction of the absolute delivered dose through the valved holding chamber. However, in terms of dose per kilogram of body weight the data suggest that under all tested conditions the dose of SPIRIVA RESPIMAT delivered by the AeroChamber Plus Flow-Vu® valved holding chamber with mask will at least lead to a dosing comparable to that of adults without use of a holding chamber and mask (Table 3). The fine particle fraction (< 5 µm) across the flow rates used in these studies was 69-89% of the delivered dose through the valved holding chamber, consistent with the removal of the coarser fraction by the holding chamber. In contrast, the fine particle fraction for SPIRIVA RESPIMAT delivered without a holding chamber typically represents approximately 60% of the delivered dose.

8.5 Geriatric Use

Based on available data, no adjustment of SPIRIVA RESPIMAT dosage in geriatric patients is warranted [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Thirty nine percent of SPIRIVA RESPIMAT clinical trial patients with COPD were between 65 and 75 years of age and 14% were greater than or equal to 75 years of age. Approximately seven percent of SPIRIVA RESPIMAT clinical trial patients with asthma were greater than or equal to 65 years of age. The adverse drug reaction profiles were similar in the older population compared to the patient population overall.

8.6 Renal Impairment

Patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance of <60 mL/min) treated with SPIRIVA RESPIMAT should be monitored closely for anticholinergic side effects [see *Dosage and Administration* (2), *Warnings and Precautions* (5.6), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of tiotropium were not studied.

10 OVERDOSAGE

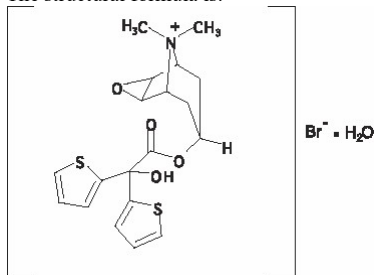
High doses of tiotropium may lead to anticholinergic signs and symptoms. However, there were no systemic anticholinergic adverse effects following a single inhaled dose of up to 282 mcg tiotropium dry powder in 6 healthy volunteers. Dry mouth/throat and dry nasal mucosa occurred in a dose-dependent [10-40 mcg daily] manner, following 14-day dosing of up to 40 mcg tiotropium bromide inhalation solution in healthy subjects.

Treatment of overdosage consists of discontinuation of SPIRIVA RESPIMAT together with institution of appropriate symptomatic and/or supportive therapy.

11 DESCRIPTION

The active component of SPIRIVA RESPIMAT is tiotropium. The drug substance, tiotropium bromide monohydrate, is an anticholinergic with specificity for muscarinic receptors. It is chemically described as (1α, 2β, 4β, 5α, 7β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}] nonane bromide monohydrate. It is a synthetic, non-chiral, quaternary ammonium compound. Tiotropium bromide is a white or yellowish white powder. It is sparingly soluble in water and soluble in methanol.

The structural formula is:



Tiotropium bromide (monohydrate) has a molecular mass of 490.4 and a molecular formula of C₁₉H₂₂NO₄S₂Br • H₂O.

The drug product, SPIRIVA RESPIMAT, is composed of a sterile, aqueous solution of tiotropium bromide filled into a 4.5 mL plastic container crimped into an aluminum cylinder (SPIRIVA RESPIMAT cartridge) for use with the SPIRIVA RESPIMAT inhaler. Excipients include water for injection, edetate disodium, benzalkonium chloride and hydrochloric acid. The SPIRIVA RESPIMAT cartridge is only intended for use with the SPIRIVA RESPIMAT inhaler. The RESPIMAT inhaler is a hand held, pocket sized oral inhalation device that uses mechanical energy to generate a slow moving aerosol cloud of medication from a metered volume of the drug solution.

When used with the SPIRIVA RESPIMAT inhaler, each cartridge containing 4 grams of sterile aqueous solution delivers the labeled number of metered actuations after preparation for use. Each dose (one dose equals two actuations) from the SPIRIVA RESPIMAT inhaler delivers 2.5 mcg or 5 mcg of tiotropium in 22.1 mL from the mouthpiece. As with all inhaled drugs, the actual amount of drug delivered to the lung may depend on patient factors, such as the coordination between the actuation of the inhaler and inspiration through the delivery system. The duration of inspiration should be at least as long as the spray duration (1.5 seconds).

Prior to first use, the SPIRIVA RESPIMAT cartridge is inserted into the SPIRIVA RESPIMAT inhaler and the unit is primed. When using the unit for the first time, patients are to actuate the inhaler toward the ground until an aerosol cloud is visible and then repeat the process three more times. The unit is then considered primed and ready for use. If not used for more than 3 days, patients are to actuate the inhaler once to prepare the inhaler for use. If not used for more than 21 days, patients are to actuate the inhaler until an aerosol cloud is visible and then repeat the process three more times to prepare the inhaler for use [see Patient Counseling Information (17)].

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tiotropium is a long-acting, antimuscarinic agent, which is often referred to as an anticholinergic. It has similar affinity to the subtypes of muscarinic receptors, M₁ to M₅. In the airways, it exhibits pharmacological effects through inhibition of M₃-receptors at the smooth muscle leading to bronchodilation. The competitive and reversible nature of antagonism was shown with human and animal origin receptors and isolated organ preparations. In preclinical *in vitro* as well as *in vivo* studies, prevention of methacholine-induced bronchoconstriction effects was dose-dependent and lasted longer than 24 hours. The bronchodilation following inhalation of tiotropium is predominantly a site-specific effect.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

In a multicenter, randomized, double-blind trial using tiotropium dry powder for inhalation that enrolled 198 patients with COPD, the number of subjects with changes from baseline-corrected QT interval of 30 to 60 msec was higher in the SPIRIVA group as compared with placebo. This difference was apparent using both the Bazett (QTcB) [20 (20%) patients vs. 12 (12%) patients] and Fredericia (QTcF) [16 (16%) patients vs. 1 (1%) patient] corrections of QT for heart rate. No patients in either group had either QTcB or QTcF of >500 msec. Other clinical trials with SPIRIVA did not detect an effect of the drug on QTc intervals.

The effect of tiotropium dry powder for inhalation on QT interval was also evaluated in a randomized, placebo- and positive-controlled crossover study in 53 healthy volunteers. Subjects received tiotropium inhalation powder 18 mcg, 54 mcg (3 times the recommended dose), or placebo for 12 days. ECG assessments were performed at baseline and throughout the dosing interval following the first and last dose of study medication. Relative to placebo, the maximum mean change from baseline in study-specific QTc interval was 3.2 msec and 0.8 msec for tiotropium inhalation powder 18 mcg and 54 mcg, respectively. No subject showed a new onset of QTc >500 msec or QTc changes from baseline of ≥60 msec.

12.3 Pharmacokinetics

Tiotropium is administered as an inhalation spray. Some of the pharmacokinetic data described below were obtained with higher doses than recommended for therapy. A dedicated pharmacokinetic study in patients with COPD evaluating once-daily tiotropium delivered from the RESPIMAT inhaler (5 mcg) and as inhalation powder (18 mcg) from the HandiHaler resulted in a similar systemic exposure between the two products.

Absorption

Following inhalation of the solution by young healthy volunteers, urinary excretion data suggests that approximately 33% of the inhaled dose reaches the systemic circulation. Oral solutions of tiotropium have an absolute bioavailability of 2% to 3%. Food is not expected to influence the absorption of tiotropium for the same reason. Following 4-week SPIRIVA RESPIMAT once daily dosing, maximum tiotropium plasma concentrations were observed 5-7 minutes after inhalation in COPD and asthma patients.

Distribution

The drug has a plasma protein binding of 72% and shows a volume of distribution of 32 L/kg after an intravenous dose to young healthy volunteers. Local concentrations in the lung are not known, but the mode of administration suggests substantially higher concentrations in the lung. Studies in rats have shown that tiotropium does not penetrate the blood-brain barrier.

Elimination

Metabolism

The extent of metabolism is small. This is evident from a urinary excretion of 74% of unchanged substance after an intravenous dose to young healthy volunteers. Tiotropium, an ester, is nonenzymatically cleaved to the alcohol N-methylscopine and dithienylglycolic acid, neither of which binds to muscarinic receptors.

In vitro experiments with human liver microsomes and human hepatocytes suggest that a fraction of the administered dose (74% of an intravenous dose is excreted unchanged in the urine, leaving 25% for metabolism) is metabolized by cytochrome P450-dependent oxidation and subsequent glutathione conjugation to a variety of Phase II metabolites. This enzymatic pathway can be inhibited by CYP450 2D6 and 3A4 inhibitors, such as quinidine, ketoconazole, and gestodene. Thus, CYP450 2D6 and 3A4 are involved in the metabolic pathway that is responsible for the elimination of a small part of the administered dose. *In vitro* studies using human liver microsomes showed that tiotropium in supra-therapeutic concentrations does not inhibit CYP450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, or 3A4.

Excretion

The terminal half-life of tiotropium in COPD and asthma patients following once daily inhalation is 25 and 44 hours, respectively. Total clearance was 880 mL/min after an intravenous dose in young healthy volunteers. Intravenously administered tiotropium bromide is mainly excreted unchanged in urine (74%). Following 21-day once daily inhalation of 5 mcg of the solution by patients with COPD, 24-hour urinary excretion is 18.6% (0.93 mcg) of the dose. The renal clearance of tiotropium exceeds the creatinine clearance, indicating secretion into the urine. In comparison, 12.8% (0.32 mcg) of the dose was excreted unchanged in the urine over 24 hours at steady state after inhalation of 2.5 mcg in patients with asthma. After chronic once-daily inhalation by COPD and asthma patients, pharmacokinetic steady-state was reached by day 7 with no accumulation thereafter.

Specific Populations

Geriatric Patients

As expected for all predominantly renally excreted drugs, advancing age was associated with a decrease of tiotropium renal clearance (347 mL/min in COPD patients <65 years to 275 mL/min in COPD patients ≥65 years). This did not result in a corresponding increase in AUC_{0-6,ss} and C_{max,ss} values following inhalation of the solution. Exposure to tiotropium was not found to differ with age in patients with asthma.

Pediatric Patients

The peak and total exposure to tiotropium was not found to differ between pediatric patients (aged 6 to 17 years) and adults with asthma.

Renal Impairment

Following 4-week SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg once daily dosing in patients with COPD, mild renal impairment (creatinine clearance 60 - <90 mL/min) resulted in 23% higher AUC_{0-6,ss} and 17% higher C_{max,ss} values; moderate renal impairment (creatinine clearance 30 - <60 mL/min) resulted in 57% higher AUC_{0-6,ss} and 31% higher C_{max,ss} values compared to COPD patients with normal renal function (creatinine clearance ≥90 mL/min). The influence of mild or moderate renal impairment on the systemic exposure to SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg in patients with asthma was similar to what has been described for COPD above. There lacks sufficient data of tiotropium exposure in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) following inhalation of SPIRIVA RESPIMAT. However AUC₀₋₄ and C_{max} were 94% and 52% higher, respectively, in patients with severe renal impairment following intravenous infusion of tiotropium bromide.

Hepatic Impairment

The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of tiotropium were not studied.

Drug Interactions

An interaction study with tiotropium (14.4 mcg intravenous infusion over 15 minutes) and cimetidine 400 mg three times daily or ranitidine 300 mg once-daily was conducted. Concomitant administration of cimetidine with tiotropium resulted in a 20% increase in the AUC_{0-4h}, a 28% decrease in the renal clearance of tiotropium and no significant change in the C_{max} and amount excreted in urine over 96 hours. Co-administration of tiotropium with ranitidine did not affect the pharmacokinetics of tiotropium.

Common concomitant medications (LABA, ICS) used by patients with COPD were not found to alter the exposure to tiotropium. Similarly, common concomitant medications (LABA, ICS+LABA combinations, oral corticosteroids and leukotriene modifiers) used by patients with asthma were not found to alter the exposure to tiotropium.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No evidence of tumorigenicity was observed in a 104-week inhalation study in rats at tiotropium doses up to 59 mcg/kg/day, in an 83-week inhalation study in female mice at doses up to 145 mcg/kg/day, and in a 101-week inhalation study in male mice at doses up to 2 mcg/kg/day. These doses correspond to approximately 30, 40, and 0.5, times the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID) on a mcg/m² basis, respectively.

Tiotropium bromide demonstrated no evidence of mutagenicity or clastogenicity in the following assays: the bacterial gene mutation assay, the V79 Chinese hamster cell mutagenesis assay, the chromosomal aberration assays in human lymphocytes *in vitro* and mouse micronucleus formation *in vivo*, and the unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocytes *in vitro* assay.

In rats, decreases in the number of corpora lutea and the percentage of implants were noted at inhalation tiotropium doses of 78 mcg/kg/day or greater (approximately 40 times the MRHDID on a mcg/m² basis). No such effects were observed at 9 mcg/kg/day (approximately 5 times the MRHDID on a mcg/m² basis). The fertility index, however, was not affected at inhalation doses up to 1689 mcg/kg/day (approximately 910 times the MRHDID on a mcg/m² basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The efficacy of SPIRIVA RESPIMAT compared to placebo was evaluated in 6 clinical trials: one dose-ranging trial and 5 confirmatory trials (Trials 1-5). In addition, SPIRIVA RESPIMAT was compared to SPIRIVA HandiHaler in a long-term active-controlled trial in COPD (Trial 6).

Dose-Ranging Trial

Dose selection for the Phase III clinical program was supported by a 3-week randomized, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in 202 COPD patients. A total of five doses of tiotropium RESPIMAT (1.25 to 20 mcg) were evaluated compared to placebo. Results demonstrated numerical improvements in FEV₁ at all doses compared to placebo. The difference in trough FEV₁ from placebo for the 1.25, 2.5, 5, 10 and 20 mcg once daily doses were 0.08 L (95% CI -0.03, 0.20), 0.03 L (-0.08, 0.15), 0.13 L (0.02, 0.25), 0.11 L (-0.004, 0.224), and 0.13 L (0.01, 0.24), respectively. Based on these results, the 5 and 10 mcg doses were further evaluated in the confirmatory COPD trials.

Confirmatory Trials

A total of 6614 COPD patients (2801 receiving SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg and 2798 receiving placebo) were studied in the five confirmatory trials of SPIRIVA RESPIMAT. Trials 1 and 2 were 12-week, randomized, double-blind, placebo- and active- (ipratropium) controlled trials that evaluated bronchodilation. Trials 3-5 were 48-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, trials that evaluated bronchodilation and effects on COPD exacerbations. Trials 1-4 included both the tiotropium RESPIMAT 5 mcg and 10 mcg doses, whereas Trial 5 included only the 5 mcg dose. These trials enrolled patients who had a clinical diagnosis of COPD, were 40 years of age or older, had a history of smoking greater than 10 pack-years, had an FEV₁ less than or equal to 60% of predicted and a ratio of FEV₁/FVC of less than or equal to 0.7. All treatments were administered once-daily in the morning. Change from baseline in trough FEV₁ was a primary endpoint in all trials. Trials 3-5 included COPD exacerbations as primary endpoints.

Baseline patient characteristics were similar across the five individual confirmatory trials, except for race in Trial 5 in which there were more Asian patients (30%) compared to other trials (<1%). The mean age ranged from 62 to 66 years. Most patients were male (64-78%), ex-smokers (57-65%) and Caucasian (69-99%). Mean pre-bronchodilator FEV₁ was between 1.03 and 1.26 L with a mean FEV₁/FVC ratio of 42-50%. Except for LABAs and other inhaled anticholinergic agents, other pulmonary medications were allowed as concomitant therapy in Trials 1-4. LABA use was permitted in Trial 5.

Effect on Lung Function

SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg demonstrated significant improvement in trough FEV₁ compared to placebo in all 5 confirmatory trials (Table 4). The change from baseline in trough FEV₁ over time from Trial 4 is depicted in Figure 1 and is representative of the other two 48-week trials. In Trials 3 and 4 patients treated with SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg also used less rescue medication compared to patients on placebo.

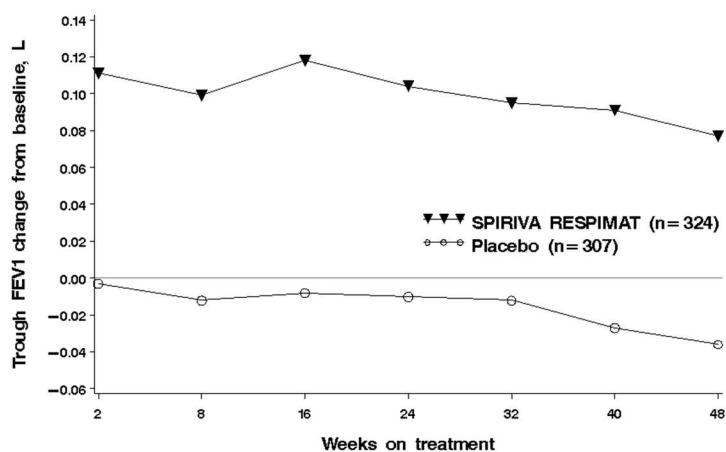
Table 4 Mean Change from Baseline in Trough FEV₁ (L) at End of Treatment

Trial	SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg N	Placebo N	Trough FEV ₁ (L) at End of Treatment Difference from placebo (95% CI)
Trial 1†	85	87	0.11 (0.04, 0.18)
Trial 2†	90	84	0.13 (0.07, 0.18)
Trial 3‡	326	296	0.14 (0.10, 0.18)
Trial 4‡	324	307	0.11 (0.08, 0.15)
Trial 5‡	1889	1870	0.10 (0.09, 0.12)

† at week 12

‡ at week 48

Figure 1 Trough FEV₁ Change from Baseline over 48 weeks (Trial 4), SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg



The means are adjusted for center, smoking status at entry and baseline value.

Exacerbations

Trials 3, 4, and 5 also evaluated the effect of SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg on COPD exacerbations. For Trials 3 and 4, a pooled analysis of exacerbation rate per patient year was pre-specified as a primary endpoint, while the primary endpoint for Trial 5 was time to first exacerbation. Trial 5 also included exacerbation rate per patient year as a secondary endpoint. Exacerbations were defined as a complex of respiratory events/symptoms with a duration of ≥ 3 days with ≥ 2 of the following (increase of symptoms or new onset): shortness of breath/dyspnea/shallow, rapid breathing; sputum production (volume); occurrence of purulent sputum; cough; wheezing; chest tightness.

In the pooled analysis of Trials 3 and 4, SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg significantly reduced the number of COPD exacerbations compared to placebo with 0.78 exacerbations/patient year versus 1.0 exacerbations/patient year, respectively, with a rate ratio of 0.78 (95% CI 0.67, 0.92). Time to first exacerbation was also delayed in SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg patients. For Trial 5, in addition to the definition above, an exacerbation also had to result in a change in or requirement of treatment. In Trial 5, treatment with SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg delayed the time to first COPD exacerbation compared to treatment with placebo [hazard ratio of 0.69 (95% CI 0.63, 0.77)]. Consistent with the pooled analysis of Trials 3 and 4, for Trial 5, exacerbation rate was also lower in SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg compared to placebo. In Trial 5, SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg also reduced the risk of COPD exacerbation-related hospitalization (HR = 0.73; 95% CI = 0.59, 0.90) compared to placebo.

Long-term Active-Controlled Mortality Trial

Survival

In a pooled analysis of SPIRIVA RESPIMAT placebo-controlled clinical trials with complete vital status (mortality) follow-up, including the three 48-week trials (Trial 3, 4, and 5) and one 24-week placebo-controlled trial, 68 deaths (Incidence Rate 2.64 deaths per 100 patient years) were observed in the SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg treatment group compared to 51 deaths (Incidence Rate 1.98 deaths per 100 patient years) in those treated with placebo. In a 4-year, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of tiotropium bromide inhalation powder (SPIRIVA HandiHaler) in 5992 COPD patients a similar incidence rate of death had been observed between SPIRIVA HandiHaler and placebo treated groups.

For clarification of the observed difference in fatal events, a long-term, randomized, double-blind, double dummy, active-controlled trial with an observation period up to 3 years was conducted to evaluate the risk of all-cause mortality associated with the use of SPIRIVA RESPIMAT compared to SPIRIVA HandiHaler (Trial 6). The objective of this trial was to rule out a relative excess mortality risk of 25% for SPIRIVA RESPIMAT versus SPIRIVA HandiHaler. The primary endpoints were all-cause mortality and time to first COPD exacerbation. Trial 6 also included a lung function sub-study which measured trough FEV₁ measured every 24 weeks for 120 weeks (461 patients receiving SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg, 445 patients receiving SPIRIVA HandiHaler).

In Trial 6, 5711 patients received SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg and 5694 patients received SPIRIVA HandiHaler. All patients were followed for vital status (mortality) at the end of the trial. At baseline, patient characteristics were balanced between the two treatment arms. The mean age was 65 years and approximately 70% of subjects were male. Approximately, 82% of patients were Caucasian, 14% were Asian, and 2% were Black. Mean post-bronchodilator FEV₁ was 1.34 L with a mean FEV₁/FVC ratio of 50%. The majority of patients were GOLD II or III (48% and 40%, respectively).

The vital status was confirmed in 99.7% of patients. The median exposure to treatment was 835 days for both treatment groups. All-cause mortality was similar between SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg and SPIRIVA HandiHaler with an estimated hazard ratio of 0.96 [95% CI of (0.84 to 1.09), Table 5].

Table 5 All-cause Mortality of SPIRIVA RESPIMAT vs SPIRIVA HandiHaler (Trial 6)

	SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg (N = 5711)	SPIRIVA HandiHaler (N = 5694)
Number (%) of Deaths	423 (7.4)	439 (7.7)
Incidence Rate per 100 patient years	3.22	3.36
HR (95% CI) ^a	0.96 (0.84, 1.09)	

^a Hazard ratios were estimated from a Cox proportional hazard model.

Cause of death was adjudicated by a blinded, independent committee. Cardiovascular deaths included cardiac death, sudden cardiac death, and sudden death; as well as fatal events caused by a cardiac disorder, vascular disorder, or stroke. There were 113 patients (2%) treated with SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg who had cardiovascular deaths compared to 101 (2%) patients treated with SPIRIVA HandiHaler. Of the cardiovascular deaths, 11 (0.2%) and 3 (0.1%) deaths were due to myocardial infarction in SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg patients and SPIRIVA HandiHaler patients, respectively. For cardiac deaths, sudden cardiac death, and sudden death, there were a total of 69 (1.2%) and 68 (1.2%) deaths in SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg patients and SPIRIVA HandiHaler patients, respectively.

Effect on Lung Function and Exacerbations

In the lung function sub-study the effect of SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg on trough FEV₁ over 120 weeks was similar to SPIRIVA HandiHaler with a mean difference of -0.010 L (95% CI -0.038 to 0.018 L).

Trial 6 also included time to first exacerbation as a co-primary endpoint (exacerbations defined as in Trials 3-5). SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg failed to demonstrate superiority to SPIRIVA HandiHaler with a similar time to first COPD exacerbation between treatment groups [hazard ratio of 0.98 (95% CI 0.93 to 1.03)].

14.2 Asthma

The SPIRIVA RESPIMAT clinical development program included six 4-week to 8-week cross-over design trials and ten 12-week to 48-week parallel-arm design trials in adult, adolescent (aged 12 to 17 years) and pediatric (aged 1 to 11 years) patients with asthma symptomatic on at least ICS. In all trials, SPIRIVA RESPIMAT was administered on a background of ICS therapy.

Dose Selection

Dose selection for the confirmatory trials was based on three randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week to 8-week, cross-over trials in 256 adult patients, 105 adolescent (age 12 to 17 years) patients, and 101 pediatric (age 6 to 11 years) patients that assessed doses ranging from 1.25 mcg to 10 mcg once daily. Results demonstrated numerical improvements in FEV₁ at all doses compared to placebo; however, across the trials, the response was not dose-ordered. For adult patients, in the 4-week trial the difference in peak FEV₁ within 3 h post-dosing (peak FEV_{1, 0-3hr}) from placebo for the tiotropium RESPIMAT 1.25, 2.5, and 5 mcg doses were 0.138 L (95% CI 0.090, 0.186), 0.128 L (0.080, 0.176), and 0.188 L (0.140, 0.236), respectively. For adolescent patients, the difference in peak FEV_{1, 0-3hr} from placebo for the tiotropium RESPIMAT 1.25, 2.5, and 5 mcg doses were 0.067 L (95% CI -0.005, 0.138), 0.057 L (-0.021, 0.135), and 0.113 L (0.036, 0.190), respectively. For pediatric patients, the difference in peak FEV_{1, 0-3h} from placebo for the tiotropium RESPIMAT 1.25, 2.5, and 5 mcg doses were 0.075 L (95% CI, 0.030, 0.120), 0.104 L (0.059, 0.149), and 0.087 L (0.042, 0.132), respectively. The 10 mcg dose offered no substantial benefit over lower doses and resulted in more systemic anticholinergic side effects (e.g., dry mouth).

The two dose regimen trials in adults with asthma were randomized, double-blind, 4-week, cross-over trials comparing tiotropium RESPIMAT 2.5 mcg twice-daily with 5 mcg once-daily. 24-hour FEV₁ results demonstrated comparable treatment effects for twice-daily and once-daily dosing.

12-week to 48-week Parallel-Arm Design Trials in Adults

The program for persistent asthma in adult patients included one 12-week (Trial 1), two replicate 24-week (Trials 2 and 3), and two replicate 48-week (Trials 4 and 5) randomized, double-blind, placebo-controlled trials in a total of 3476 asthma patients (673 receiving SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg once-daily, 1128 receiving SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg once-daily, 541 receiving salmeterol 50 mcg twice daily, and 1134 receiving placebo) on background treatment of at least ICS. Trial 1 evaluated three treatments: SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg once-daily, SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg once-daily, and placebo. Trials 2 and 3 evaluated four treatments: SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg once-daily, SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg once-daily, salmeterol 50 mcg twice daily, and placebo. Trials 4 and 5 evaluated two treatments: SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg once-daily and placebo. All trials enrolled patients who had a diagnosis of asthma, were 18 to 75 years of age, and were not current smokers. Patients enrolled in Trials 4 and 5 were required to have airway obstruction that was not fully reversible (post-bronchodilator FEV₁/FVC, 0.70). The majority of the 3476 patients in the adult asthma trials were female (60%), Caucasian (61%) or Asian (31%), and had never smoked (81%) with a mean age of 46 years. The patient characteristics for the 12 week to 48 week trials in adult patients with asthma are summarized in Table 6.

Table 6 Summary of Baseline Patient Characteristics, Adult Confirmatory Studies

	Adults, 18 yrs and older				
	Trial 1	Trial 2	Trial 3	Trial 4	Trial 5
Demographics					
Mean age in years (range)	42.9 (18 – 74)	43.3 (18 – 75)	42.9 (18 – 75)	53.4 (18-75)	52.5 (19-75)
Mean duration of asthma (years)	16.2	21.7	21.8	31.5	29.1
Smoking status, ex-smoker (%)	18	14	19	22	26
Laboratory (median)					
Absolute eosinophils (10 ⁹ /L)	0.33	0.36	0.35	0.35	0.38
Total IgE (microgram/L)	536	638	641	601	449
Pulmonary function test (mean)					
Pre-bronchodilator FEV ₁ (L)	2.30	2.18	2.21	1.55	1.59
Reversibility (%)	24.8	22.8	22.0	15.4	15.0
Absolute reversibility (mL)	556	488	477	215	218
Post-bronchodilator FEV ₁ /FVC (%)	74	72	72	60	59

The primary efficacy endpoint in Trial 1 was change from pre-treatment baseline in peak FEV_{1, 0-3hr} at week 12. The co-primary efficacy endpoints in Trials 2 and 3 were change from pre-treatment baseline in peak FEV_{1, 0-3hr} and change from pre-treatment baseline in trough FEV₁ at week 24. Additional efficacy measures included asthma exacerbation, Asthma Control Questionnaire (ACQ), and Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ).

For Trials 1, 2, and 3, SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg showed statistically significant improvements in lung function over placebo when used in addition to background treatment of ICS (Table 7).

Table 7 Differences from Placebo in Peak FEV_{1, 0-3hr} and Trough FEV₁, Adult Confirmatory Studies at Primary Endpoint Time Evaluation

Treatment (Duration) ICS Background Treatment ^{b,c}	Treatment in mcg/day	n	Peak FEV _{1, 0-3hr} , in L ^a			Trough FEV ₁ , in L ^a		
			Δ from baseline	Difference from placebo		Δ from baseline	Difference from placebo	
				Mean	95% CI		Mean	95% CI
Adult patients, age 18 years and older								
Trial 1 (12 weeks) <i>Low dose ICS</i>	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg	154	0.29	0.16	0.09, 0.23	0.13	0.11	0.04, 0.18
	Placebo	155	0.13			0.02		
Trial 2 (24 weeks) <i>Medium dose ICS</i>	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg	259	0.29	0.24	0.18, 0.29	0.15	0.19	0.13, 0.24
	Salmeterol 100 mcg	271	0.27	0.21	0.16, 0.27	0.09	0.12	0.06, 0.18
	Placebo	265	0.05			-0.03		
Trial 3 (24 weeks) <i>Medium dose ICS</i>	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg	256	0.29	0.21	0.16, 0.26	0.16	0.18	0.12, 0.23
	Salmeterol 100 mcg	264	0.25	0.18	0.12, 0.23	0.09	0.11	0.05, 0.16
	Placebo	253	0.08			-0.01		

^a Means adjusted for treatment, center/country, visit, visit*treatment, baseline, baseline*visit.

^b Additional asthma medications allowed in stable doses prior to and throughout the trials.

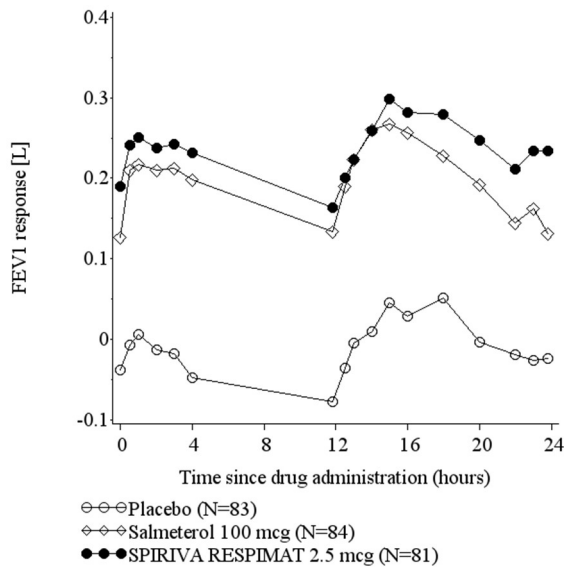
^c Low dose ICS = 200–400 mcg budesonide-equivalent. Medium dose ICS = 400–800 mcg budesonide-equivalent.

Trials 1, 2, and 3 also included a SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg once daily treatment arm. In these asthma trials, the FEV₁ response (change from baseline for tiotropium compared to placebo) was generally lower for the 5 mcg dose compared to the 2.5 mcg dose. The peak FEV_{1, 0-3hr} response was 16% to 20% lower for the 5 mcg dose compared to the 2.5 mcg dose in all three trials, and, the trough FEV₁ response was 11% higher for the 5 mcg dose compared to the 2.5 mcg dose for one trial (Trial 1) and 18% and 24% lower for the 5 mcg dose compared to the 2.5 mcg dose for the other two trials (Trials 2 and 3).

Improvements in morning and evening peak expiratory flow (PEF) were consistent with the observed FEV₁ treatment response. Examination of age, gender, smoking history, and serum IgE level subgroups did not identify differences in response among these subgroups.

The improvement of lung function compared to placebo was maintained for 24 hours (Figure 2). The bronchodilator effects of SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg were apparent after first dose; however, maximum bronchodilator effect took up to 4 to 8 weeks to be achieved.

Figure 2 FEV₁ Response over 24-Hours following 24-Weeks of Treatment, Trial 3



Asthma exacerbation was assessed in Trials 2 and 3 over the 24-week treatment periods. An asthma exacerbation was defined as an episode of progressive increase in ≥ 1 asthma symptom(s), such as shortness of breath, cough, wheezing, chest tightness or some combination of these symptoms or a decrease of a patient's best morning PEF of 30% from a patient's mean morning PEF for ≥ 2 consecutive days that required the initiation or increase in treatment with systemic steroids for ≥ 3 days. Results of asthma exacerbation are shown in Table 8.

Table 8 Exacerbations in Patients on ICS over 24-Weeks

	Trial 2		Trial 3	
	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg (N=259)	Placebo (N=265)	SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg (N=256)	Placebo (N=253)
Number of patients with at least 1 event, n (%)	9 (3.5)	24 (9.1)	13 (5.1)	19 (7.5)
Rate of exacerbations per patient year				
Mean rate of events	0.08	0.24	0.13	0.18
Comparison to Placebo, Rate ratio (95% CI)	0.32 (0.20, 0.51)		0.70 (0.46, 1.08)	
Time to first asthma exacerbation				
Comparison to Placebo, Hazard ratio (95% CI)	0.37 (0.17, 0.80)		0.66 (0.33, 1.34)	

Trials 2 and 3 also evaluated the rate of exacerbations and time to first asthma exacerbation for the SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg dose. The rate of asthma exacerbations compared to placebo for SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg was 0.78 (95% CI 0.55, 1.10) in Trial 2 and 0.76 (0.50, 1.16) in Trial 3. The hazard ratio for time to first asthma exacerbation for SPIRIVA RESPIMAT 5 mcg compared to placebo was 0.72 (95% CI 0.39, 1.35), in Trial 2 and 0.72 (0.36, 1.43) in Trial 3.

ACQ and AQLQ were assessed in Trials 2 and 3 at week 24. In Trial 2, the ACQ-7 (7 items) responder rate (defined as a change in score ≥ 0.5) for the SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg treatment arm was 63% compared to 53% for placebo with an odds ratio of 1.47 (95% CI 1.02, 2.11). The ACQ-5 (derived from ACQ 7 by removing the FEV₁ component and rescue bronchodilator component) results also had a similar trend. In Trial 2, the AQLQ responder rate (defined as a change in score ≥ 0.5) for the SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg treatment arm was 58% compared to 50% for placebo with an odds ratio of 1.34 (95% CI 0.94, 1.93).

12-week and 48-week Parallel-Arm Design Trials in Adolescents 12-17 Years of Age

Efficacy in adolescents was based on partial extrapolation of efficacy in adults and two randomized, double-blind, placebo-controlled trials of 12 and 48 weeks duration in a total of 789 asthma patients 12 to 17 years of age (252 receiving SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg once-daily, 264 receiving 5 mcg once-daily, and 273 receiving placebo). The 12-week trial enrolled patients with severe asthma who were on background treatment of ICS plus one or more controller medications (e.g. LABA). The 48-week trial enrolled patients with moderate asthma on background treatment of at least ICS. The majority of the patients in the trials were male (63.4%), Caucasian (93.7%) and had never smoked (99.9%) with a mean age of 14.3 years.

The primary efficacy endpoint in both trials was change from pre-treatment baseline in peak FEV_{1, 0-3hr}. The primary endpoint evaluation for FEV₁ was defined at week 24 for the 48-week trial and at end of the treatment period (week 12) for the 12-week trial. Given the demonstration of efficacy in the adult population, the results of the 2 trials support the efficacy of SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg once daily in adolescent patients 12-17 years of age with asthma (mean difference in peak FEV_{1, 0-3hr} from placebo for SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg were 0.13 L (95% CI 0.03, 0.23) and 0.11 L (0.002, 0.22) for the 48-week and 12-week trials, respectively).

12-week and 48-week Parallel-Arm Design Trials in Pediatric Patients 6-11 Years of Age

Efficacy in pediatric patients 6-11 years of age was based on partial extrapolation of efficacy in adults and two randomized, double-blind, placebo-controlled trials of 12 and 48 weeks duration in a total of 801 asthma patients 6 to 11 years of age (271 receiving SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg once-daily, 265 receiving 5 mcg once-daily, and 265 receiving placebo). The 12-week trial enrolled patients with severe asthma who were on background treatment of ICS plus one or more controller medications (e.g. LABA). The 48-week trial enrolled patients with moderate asthma on background treatment of at least ICS. The primary efficacy endpoint in both trials was

change from pre-treatment baseline in peak FEV_{1, 0-3hr} with the evaluation defined at week 24 for the 48-week trial and at end of the treatment period (week 12) for the 12-week trial. The majority of the patients in the trials were male (67.8%) and Caucasian (87.0%) with a mean age of 9.0 years.

Compared to placebo, SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg once daily had a significant effect on the primary endpoint in the 48 week, but not the 12 week trial, with mean differences in peak FEV_{1, 0-3hr} from placebo of 0.17 L (95% CI 0.11, 0.23) and 0.04 L (95% CI -0.03, 0.10) for the 48-week and 12-week trials, respectively. Given the demonstration of efficacy in the adult and adolescent population, the results support the efficacy of SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg once daily in pediatric patients 6-11 years of age with asthma.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

SPIRIVA RESPIMAT Inhalation Spray is supplied in a carton containing one SPIRIVA RESPIMAT cartridge and one SPIRIVA RESPIMAT inhaler.

The SPIRIVA RESPIMAT cartridge is provided as an aluminum cylinder with a tamper protection seal on the cap. The SPIRIVA RESPIMAT cartridge is only intended for use with the SPIRIVA RESPIMAT inhaler and should not be interchanged with any other RESPIMAT device delivered product.

The SPIRIVA RESPIMAT inhaler is a cylindrical shaped plastic inhalation device with a gray colored body and a clear base. The clear base is removed to insert the cartridge. The inhaler contains a dose indicator. The written information on the label of the gray inhaler body indicates that it is labeled for use with the SPIRIVA RESPIMAT cartridge.

SPIRIVA RESPIMAT Inhalation Spray is available in two dosage strengths, identified by dose delivered per actuation and by the color of the cap and associated container label: aqua represents 2.5 mcg per actuation; blue represents 1.25 mcg per actuation.

To deliver the recommended dosage for COPD:

- SPIRIVA RESPIMAT Inhalation Spray 2.5 mcg/actuation 60 metered actuations (NDC 0597-0100-61)
- SPIRIVA RESPIMAT Inhalation Spray 2.5 mcg/actuation 10 metered actuations (NDC 0597-0100-51) (institutional pack)

To deliver the recommended dosage for asthma:

- SPIRIVA RESPIMAT Inhalation Spray 1.25 mcg/actuation 60 metered actuations (NDC 0597-0160-61)

The SPIRIVA RESPIMAT cartridge for each strength has a net fill weight of 4 grams and when used with the SPIRIVA RESPIMAT inhaler, is designed to deliver the labeled number of metered actuations after preparation for use. Each actuation from the SPIRIVA RESPIMAT inhaler delivers 1.25 or 2.5 mcg of tiotropium (equivalent to 1.562 or 3.124 mcg, respectively, of tiotropium bromide monohydrate) from the mouthpiece.

When the labeled number of actuations has been dispensed from the inhaler, the RESPIMAT locking mechanism will be engaged and no more actuations can be dispensed.

After assembly, the SPIRIVA RESPIMAT inhaler should be discarded at the latest 3 months after first use or when the locking mechanism is engaged, whichever comes first.

Keep out of reach of children. Do not spray into eyes.

Storage

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Avoid freezing.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Instructions for Use).

Not for Acute Use

Instruct patients that SPIRIVA RESPIMAT is a once-daily maintenance bronchodilator and should not be used for immediate relief of breathing problems, (i.e., as a rescue medication).

Immediate Hypersensitivity Reactions

Inform patients that anaphylaxis, angioedema (including swelling of the lips, tongue, or throat), urticaria, rash, bronchospasm, or itching, may occur after administration of SPIRIVA RESPIMAT. Advise patient to immediately discontinue treatment and consult a physician should any of these signs or symptoms develop.

Paradoxical Bronchospasm

Inform patients that SPIRIVA RESPIMAT can produce paradoxical bronchospasm. Advise patients that if paradoxical bronchospasm occurs, patients should discontinue SPIRIVA RESPIMAT.

Worsening of Narrow-Angle Glaucoma

Instruct patients to be alert for signs and symptoms of narrow-angle glaucoma (e.g., eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal edema). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs and symptoms develop.

Inform patients that care must be taken not to allow the aerosol cloud to enter into the eyes as this may cause blurring of vision and pupil dilation.

Since dizziness and blurred vision may occur with the use of SPIRIVA RESPIMAT, caution patients about engaging in activities such as driving a vehicle or operating appliances or machinery.

Worsening of Urinary Retention

Instruct patients to be alert for signs and symptoms of urinary retention (e.g., difficulty passing urine, painful urination). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

Treatment of Asthma

Instruct asthma patients that the maximum benefits may only be apparent after 4 to 8 weeks of SPIRIVA RESPIMAT treatment.

Instructions for Administering SPIRIVA RESPIMAT

It is important for patients to understand how to correctly administer SPIRIVA inhalation spray using the SPIRIVA RESPIMAT inhaler. Instruct patients that SPIRIVA inhalation spray should only be administered via the SPIRIVA RESPIMAT inhaler and the SPIRIVA RESPIMAT inhaler should not be used for administering other medications.

Instruct patients that priming SPIRIVA RESPIMAT is essential to ensure appropriate content of the medication in each actuation.

When using the unit for the first time, the SPIRIVA RESPIMAT cartridge is inserted into the SPIRIVA RESPIMAT inhaler and the unit is primed. SPIRIVA RESPIMAT patients are to actuate the inhaler toward the ground until an aerosol cloud is visible and then to repeat the process three more times. The unit is then considered primed and ready for use. If not used for more than 3 days, patients are to actuate the inhaler once to prepare the inhaler for use. If not used for more than 21 days, patients are to actuate the inhaler until an aerosol cloud is visible and then repeat the process three more times to prepare the inhaler for use.

Instruct caregivers of children that SPIRIVA RESPIMAT should be used with an adult's assistance.

Distributed by:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

Address medical inquiries to: (800) 542-6257 or (800) 459-9906 TTY.

SPIRIVA[®], HANDIHALER[®], and RESPIMAT[®] are registered trademarks and are used under license from Boehringer Ingelheim International GmbH

Copyright © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

IT8354BG232020

Instructions for Use
SPIRIVA® RESPIMAT® (speh REE vah - RES peh mat)
(tiotropium bromide inhalation spray), for oral inhalation use

For oral inhalation only

Do not spray SPIRIVA RESPIMAT into your eyes.

Read this Instructions for Use before you start using SPIRIVA RESPIMAT and each time you get a refill. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or your treatment.

You will need to use this inhaler 1 time each day, at the same time each day. Each time you use it take 2 puffs.

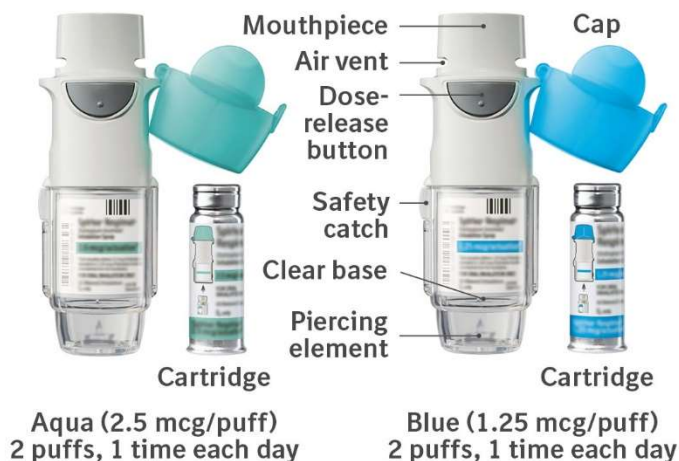
Use SPIRIVA RESPIMAT exactly as prescribed by your doctor. Do not change your dose or how often you use SPIRIVA RESPIMAT without talking with your doctor. Children should use SPIRIVA RESPIMAT with the help of an adult, as instructed by their doctor.

Tell your doctor about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. SPIRIVA RESPIMAT may affect the way some medicines work and some other medicines may affect the way SPIRIVA RESPIMAT works. Do not use other inhaled medicines with SPIRIVA RESPIMAT without talking to your doctor.

The SPIRIVA RESPIMAT inhaler has a slow moving mist that helps you inhale the medicine.

Do not turn the clear base before inserting the cartridge.

Your SPIRIVA RESPIMAT may have either an aqua or a blue cap, depending on the strength prescribed by your doctor. The steps shown below should be followed.



How to store your SPIRIVA RESPIMAT inhaler

- Store SPIRIVA RESPIMAT at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- **Do not** freeze your SPIRIVA RESPIMAT cartridge and inhaler.
- If SPIRIVA RESPIMAT has not been used for more than 3 days, release 1 puff towards the ground.
- If SPIRIVA RESPIMAT has not been used for more than 21 days, repeat steps 4 to 6 under the “Prepare for first use” until a mist is visible. Then repeat steps 4 to 6 three more times.
- **Keep your SPIRIVA RESPIMAT cartridge, inhaler, and all medicines out of the reach of children.**

How to care for your SPIRIVA RESPIMAT inhaler

Clean the mouthpiece, including the metal part inside the mouthpiece, with a damp cloth or tissue only, at least 1 time each week. Any minor discoloration in the mouthpiece does not affect your SPIRIVA RESPIMAT inhaler.

When to get a new SPIRIVA RESPIMAT inhaler

- The scale on your inhaler shows the number of puffs in the inhaler. You should use 2 puffs 1 time each day.
- The dose indicator shows approximately how many puffs are left in the inhaler.
- When the dose indicator enters the red area of the scale you need to refill your prescription as soon as possible.
- When the dose indicator reaches the end of the red scale, your SPIRIVA RESPIMAT is empty and automatically locks. At this point, the clear base cannot be turned any further.



- Three months after insertion of cartridge, throw away the SPIRIVA RESPIMAT even if it has not been used, or when the inhaler is locked, or when it expires, whichever comes first.

Prepare for first use

<p>1. Remove clear base</p> <ul style="list-style-type: none">• Keep the cap closed.• Press the safety catch while firmly pulling off the clear base with your other hand. Be careful not to touch the piercing element.• Write the discard by date on the label (3 months from the date the cartridge is inserted).	
<p>2. Insert cartridge</p> <ul style="list-style-type: none">• Insert the narrow end of the cartridge into the inhaler.• Place the inhaler on a firm surface and push down firmly until it clicks into place.	
<p>3. Replace clear base</p> <ul style="list-style-type: none">• Put the clear base back into place until it clicks.• Do not remove the clear base or the cartridge after it has been put together.	
<p>4. Turn</p> <ul style="list-style-type: none">• Keep the cap closed.• Turn the clear base in the direction of the arrows on the label until it clicks (half a turn).	

5. Open

- Open the cap until it snaps fully open.



6. Press

- Point the inhaler toward the ground.
- Press the dose-release button.
- Close the cap.
- If you do not see a mist, repeat steps 4 to 6 until a mist is seen.
- **After a mist is seen, repeat steps 4 to 6 three more times.**
- **After complete preparation of your inhaler, it will be ready to deliver the number of puffs on the label.**



Daily use (T O P)

Turn

- Keep the cap closed.
- **Turn** the clear base in the direction of the arrows on the label until it clicks (half a turn).



Open

- **Open** the cap until it snaps fully open.



Press

- Breathe out slowly and fully.
- Close your lips around the mouthpiece without covering the air vents.
- Point the inhaler to the back of your throat.
- While taking a slow, deep breath through your mouth, **Press** the dose-release button and continue to breathe in.
- Hold your breath for 10 seconds or for as long as comfortable.
- Repeat **Turn, Open, Press (TOP)** for a total of 2 puffs.
- Close the cap until you use your inhaler again.



Answers to Common Questions

It is difficult to insert the cartridge deep enough:

Did you accidentally turn the clear base before inserting the cartridge? Open the cap, press the dose-release button, then insert the cartridge.

Did you insert the cartridge with the wide end first? Insert the cartridge with the narrow end first.

I cannot press the dose-release button:

Did you turn the clear base? If not, turn the clear base in a continuous movement until it clicks (half a turn).

Is the dose indicator on the SPIRIVA RESPIMAT pointing to 0 (zero)? The SPIRIVA RESPIMAT inhaler is locked after the labeled number of puffs have been used. Prepare and use your new SPIRIVA RESPIMAT inhaler.

I cannot turn the clear base:

Did you turn the clear base already? If the clear base has already been turned, follow steps “Open” and “Press” under “Daily use” to get your medicine.

Is the dose indicator on the SPIRIVA RESPIMAT pointing to 0 (zero)? The SPIRIVA RESPIMAT inhaler is locked after the labeled number of puffs have been used. Prepare and use your new SPIRIVA RESPIMAT inhaler.

The dose indicator on the SPIRIVA RESPIMAT reaches 0 (zero) too soon:

Did you use SPIRIVA RESPIMAT as indicated (2 puffs 1 time each day)?

Did you turn the clear base before you inserted the cartridge? The dose indicator counts each turn of the clear base regardless whether a cartridge has been inserted or not.

Did you spray in the air often to check whether the SPIRIVA RESPIMAT is working? After you have prepared SPIRIVA RESPIMAT, no test-spraying is required if used daily.

Did you insert the cartridge into a used SPIRIVA RESPIMAT? Always insert a new cartridge into a **new** SPIRIVA RESPIMAT.

My SPIRIVA RESPIMAT sprays automatically:

Was the cap open when you turned the clear base? Close the cap, then turn the clear base.

Did you press the dose-release button when turning the clear base? Close the cap, so the dose-release button is covered, then turn the clear base.

Did you stop when turning the clear base before it clicked? Turn the clear base in a continuous movement until it clicks (half a turn).

My SPIRIVA RESPIMAT does not spray:

Did you insert a cartridge? If not, insert a cartridge.

Did you repeat Turn, Open, Press (TOP) less than 3 times after inserting the cartridge? Repeat Turn, Open, Press (TOP) 3 times after inserting the cartridge as shown in steps 4 to 6 under “Prepare for first use”.

Is the dose indicator on the SPIRIVA RESPIMAT pointing to 0 (zero)? You have used up all your medicine and the inhaler is locked.

For more information about SPIRIVA RESPIMAT, including current prescribing information, a video demonstration or a Quick Start Guide on how to use SPIRIVA RESPIMAT, go to www.spiriva.com, scan the code below, or call 1-800-542-6257 or (TTY) 1-800-459-9906.



This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Distributed by: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT 06877 USA

SPIRIVA® and RESPIMAT® are registered trademarks and are used under license from Boehringer Ingelheim International GmbH

Copyright © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

Revised: August 2020

IT8354BG232020