

SPIRIVA® RESPIMAT®
TIOTROPIO
Solución para Inhalación

Composición

Cada puff contiene:

Tiotropio 2,5 microgramos (mcg)

(Equivalente a 3,124 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato, INN = bromuro de tiotropio)

2 puff contienen una dosis medicinal.

Excipientes: Cloruro de benzalconio, edetato disódico, agua purificada, ácido clorhídrico (para ajuste del pH) c.s.

Indicaciones

EPOC

SPIRIVA RESPIMAT® está indicado como tratamiento de mantención en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y enfisema. Se indica además para el tratamiento de la disnea asociada a la enfermedad y prevención de las exacerbaciones. [1-7]

Asma

SPIRIVA® RESPIMAT® está indicado como tratamiento de mantenimiento complementario para la mejoría de los síntomas de asma y la reducción de las exacerbaciones en los pacientes adultos con asma que continúan siendo sintomáticos con la administración de corticosteroides inhalados. [8]

Dosis y administración

El producto está diseñado para inhalación oral únicamente.

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

Dos puffs o aplicaciones del inhalador RESPIMAT® contienen una dosis.

La dosis recomendada para adultos es 5 microgramos de tiotropio administrados como dos puffs o aplicaciones del inhalador RESPIMAT® una vez al día, a la misma hora del día (Ver Instrucciones de Uso) [9].

En el tratamiento del asma, los beneficios completos se observan luego de varias dosis de SPIRIVA® RESPIMAT®. [8]

Poblaciones especiales:

Los pacientes ancianos pueden usar SPIRIVA® RESPIMAT® a la dosis recomendada. [10;11].

Los pacientes con insuficiencia renal pueden usar SPIRIVA® RESPIMAT® a la dosis recomendada. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia moderada a severa, SPIRIVA® RESPIMAT® **que debe** ser monitorizados estrechamente, como todas las drogas de eliminación de predominio renal. [11-13].

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden usar SPIRIVA® RESPIMAT® en la dosis recomendada [11;14].

Población pediátrica:

La EPOC normalmente no se desarrolla en niños. **No se recomienda el uso de SPIRIVA® RESPIMAT® en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad.**

La eficacia y la seguridad de SPIRIVA® RESPIMAT® en pacientes pediátricos con asma aún no ha sido determinada.

Instrucciones para el uso [9]

Introducción

SPIRIVA® RESPIMAT® (bromuro de tiotropio). Lea estas instrucciones antes de empezar a usar SPIRIVA® RESPIMAT®.

Debe usar este inhalador solo UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que lo utilice, realice DOS APLICACIONES.



Cómo y dónde guardar SPIRIVA® RESPIMAT®

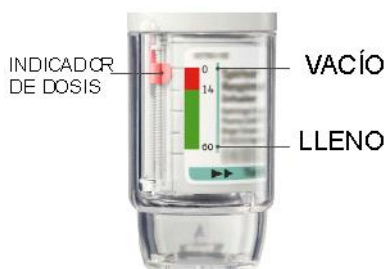
- Mantenga SPIRIVA® RESPIMAT® fuera de la vista y el alcance de los niños.
- No guarde SPIRIVA® RESPIMAT® en el congelador.
- Si deja pasar más de 7 días sin usar SPIRIVA® RESPIMAT®, presiónelo una vez apuntándolo al suelo.
- Si deja pasar más de 21 días sin usar SPIRIVA® RESPIMAT®, repita los pasos 4 a 6 de la sección “Preparación para la primera utilización”, presionando hasta que se forme una nube. Luego, repita los pasos 4 a 6 tres veces más.
- No use SPIRIVA® RESPIMAT® después de la fecha de vencimiento.
- No toque la parte punzante de la base transparente.

Cuidado del SPIRIVA® RESPIMAT®

Limpie la boquilla, incluida su parte metálica interior, solamente con un paño o papel tisú húmedo, al menos una vez a la semana.

Las decoloraciones mínimas en la boquilla no afectan el rendimiento del inhalador SPIRIVA® RESPIMAT®.

Renovación del SPIRIVA® RESPIMAT®



- Si se utiliza del modo indicado (dos aplicaciones/una vez al día), el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® contiene 60 aplicaciones (30 dosis).
- El indicador de dosis muestra aproximadamente la cantidad de medicamento que queda.
- Cuando entra en la zona roja de la escala, es necesario obtener una nueva receta; queda medicamento suficiente para aproximadamente 7 días (14 aplicaciones).
- Una vez que el indicador llegue al final de la escala roja, el inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® se cerrará automáticamente y no se podrá aplicar ninguna dosis más. Llegado ese momento, la base transparente ya no se podrá volver a girar.
- Tres meses después del primer uso, se debe desechar el SPIRIVA® RESPIMAT®, por más que no se haya utilizado.

Preparación para la primera utilización

<p>1. Retire la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenga la tapa cerrada. • Presione el cierre de seguridad mientras retira la base transparente con la otra mano. 	
<p>2. Inserte el cartucho</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inserte el extremo más estrecho del cartucho en el inhalador. • Coloque el inhalador sobre una superficie firme y empuje con fuerza hasta que encastre en su lugar. 	

<p>3. Vuelva a colocar la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none"> Coloque la base transparente en su lugar; tiene que hacer clic. 	
<p>4. Gire</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenga la tapa cerrada. Gire la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). 	
<p>5. Abra</p> <ul style="list-style-type: none"> Abra la tapa hasta quitarla por completo. 	
<p>6. Presione</p> <ul style="list-style-type: none"> Apunte el inhalador hacia el suelo. Presione el botón dosificador. Cierre la tapa. Repita los pasos 4 a 6 hasta que se forme una nube visible. Una vez que se forme una nube visible, repita los pasos 4 a 6 tres veces más. 	

Uso diario

GIRE

- Mantenga la tapa cerrada.
- **GIRE** la base transparente en el sentido de las flechas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta).



ABRA

- **ABRA** la tapa hasta quitarla por completo.



PRESIONE

- Exhale lentamente todo el aire de los pulmones.
- Coloque los labios alrededor de la boquilla sin cubrir los orificios de ventilación.
- Mientras inhala lenta y profundamente por la boca, **PRESIONE** el botón dosificador y continúe inhalando.
- Contenga la respiración unos 10 segundos o hasta que empiece a sentir molestias.
- Repita los pasos "Gire", "Abra" y "Presione" para completar 2 inhalaciones.



Preguntas frecuentes

Me cuesta insertar el cartucho hasta el fondo.

¿Giró accidentalmente la base transparente antes de insertar el cartucho? Abra la tapa, presione el botón dosificador, luego, inserte el cartucho.

¿Insertó el cartucho por el lado más ancho? Inserte el cartucho por el lado más angosto.

No puedo presionar el botón dosificador.

¿Giró la base transparente? Si no la giró, gírela de un solo movimiento hasta que haga clic (media vuelta).

¿El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® está señalando el cero? El inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® queda bloqueado tras 60 inhalaciones (30 dosis medicinales). Prepare y use un inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® nuevo.

No logro girar la base transparente.

¿Ya giró la base transparente?

Si ya había girado la base transparente, siga los pasos “ABRA” y “PRESIONE” de la sección “Uso diario”. Eso bastará para que salga el medicamento.

¿El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® está señalando el cero?

El inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® queda bloqueado tras 60 inhalaciones (30 dosis medicinales). Prepare y use un inhalador SPIRIVA® RESPIMAT® nuevo.

El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® llega a cero antes de lo esperable.

¿Usó SPIRIVA® RESPIMAT® como se indica (dos inhalaciones / una vez al día)?

Aplicando dos inhalaciones una vez al día, SPIRIVA® RESPIMAT® dura 30 días.

¿Giró la base transparente antes de insertar el cartucho? El indicador de dosis cuenta todas las veces que se gira la base transparente, haya o no un cartucho inserto.

¿Hizo varias atomizaciones al aire para ver si estaba funcionando el SPIRIVA® RESPIMAT®?

Una vez que preparó el SPIRIVA® RESPIMAT®, mientras lo use todos los días, no necesita hacer ninguna atomización de prueba.

¿Insertó el cartucho en un SPIRIVA® RESPIMAT® usado?

Siempre inserte un cartucho nuevo en un SPIRIVA® RESPIMAT® NUEVO.

Mi SPIRIVA® RESPIMAT® se dispara solo.

¿Tenía la tapa abierta cuando giró la base transparente? Cierre la tapa y luego gire la base transparente.

¿Presionó el botón dosificador al girar la base transparente? Cierre la tapa bien, para que quede cubierto el botón dosificador y luego gire la base transparente.

¿Dejó de girar la base transparente antes de que hiciera clic? Gire la base transparente de un solo movimiento hasta que haga clic (media vuelta).

No sale nada de mi SPIRIVA® RESPIMAT®.

¿Insertó un cartucho? Si no insertó un cartucho, insértelo.

¿Repitió los pasos “Gire”, “Abra” y “Presione” menos de tres veces después de insertar el cartucho?

Repita los pasos “Gire”, “Abra” y “Presione” tres veces tras insertar el cartucho, tal como se muestra en los pasos 4 a 6 de la sección “Preparación para la primera utilización”.

¿El indicador de dosis de SPIRIVA® RESPIMAT® está señalando el 0?

Si el indicador de dosis señala el 0, ya se le gastó el medicamento, y el inhalador queda bloqueado.

Una vez armado el SPIRIVA® RESPIMAT®, no quite la base transparente ni el cartucho.

Siempre inserte un cartucho nuevo en un SPIRIVA® RESPIMAT® NUEVO.

Contraindicaciones

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

Advertencias y precauciones

SPIRIVA® RESPIMAT®, como broncodilatador de mantenimiento para ser usado una vez al día, no debe ser usado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo ni para el alivio de los síntomas agudos. En el caso de un ataque agudo, debe usarse un agonista-beta-2 de acción rápida.

SPIRIVA® RESPIMAT® no debe usarse como tratamiento de primera elección para el asma. Debe indicarse a los pacientes asmáticos que deben continuar tomando su tratamiento antiinflamatorio, es decir, corticosteroides inhalados sin ningún cambio de dosis luego de la introducción de SPIRIVA® RESPIMAT®, incluso aunque sus síntomas mejoren. [8]

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de SPIRIVA® RESPIMAT® solución inhalable.

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

Los medicamentos inhalatorios pueden causar broncoespasmo inducido por la inhalación.

Como otros medicamentos de eliminación preferentemente renal, SPIRIVA® RESPIMAT®, debe ser monitoreado cuidadosamente en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (clearance de creatinina ≤ 50 ml/min). [11-13]

Los pacientes deben ser instruidos en la correcta administración de SPIRIVA® RESPIMAT®. Se debe evitar que ingrese la solución dentro de los ojos. La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se desarrollase alguna combinación de estos síntomas oculares, consultar a un especialista inmediatamente.

Las gotas oculares mióticas no son consideradas un tratamiento efectivo.

SPIRIVA® RESPIMAT® no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día.

Los cartuchos de SPIRIVA® RESPIMAT® deben ser usados sólo con el inhalador RESPIMAT®.

Interacciones

Si bien no se han realizado estudios formales sobre las interacciones medicamentosas, se ha usado el bromuro de tiotropio concomitantemente con otras medicaciones comúnmente usadas en el tratamiento de la EPOC y el asma, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides orales e inhalados, antihistamínicos, mucolíticos, modificadores del leucotrieno, cromonas y tratamiento anti-IgE, sin evidencia clínica de interacciones medicamentosas.[1-6; 8]

Se comprobó que los medicamentos que son comúnmente administrados en forma concomitante en los pacientes con EPOC (agonistas beta de acción prolongada, corticoesteroides inhalados y sus combinaciones) no alteran la exposición al tiotropio. [15]

La co-administración crónica de bromuro de tiotropio con otros medicamentos que contengan anticolinérgicos no ha sido estudiada. Por lo tanto no se recomienda la co-administración crónica de otros fármacos anticolinérgicos con SPIRIVA® RESPIMAT®.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso del tiotropio en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción en las dosis clínicamente relevantes (véase la sección “Toxicología”).

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles con bromuro de tiotropio sobre fertilidad. Un estudio preclínico no ha demostrado efectos adversos sobre la fertilidad. [16;17] (véase la sección “Toxicología”).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

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

Efectos Secundarios

Muchos de los efectos no deseados mencionados pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas de SPIRIVA® RESPIMAT®.[18,19].

Se identificaron reacciones farmacológicas adversas a partir de datos obtenidos en estudios clínicos y reportados espontáneamente durante el uso comercial del medicamento.

La base de datos de estudios clínicos para EPOC incluye 3.282 pacientes tratados con SPIRIVA® RESPIMAT® de 7 estudios clínicos controlados con placebo, con períodos de tratamiento que fluctuaron entre cuatro semanas y un año, lo que representa 2.440 personas-años de exposición [2;3;5;6;15;20;21].

La base de datos de estudios clínicos para asma incluye 1.256 pacientes tratados con tiotropio de 6 estudios comparativos con placebo con períodos de tratamiento de entre doce semanas y un año, lo que representa 705 años-persona de exposición al tiotropio. [22]

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Deshidratación

Trastornos del Sistema Nervioso

Mareos, Insomnio

Trastornos Oculares

Glaucoma, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa.

Trastornos cardíacos

Fibrilación auricular, Palpitaciones, Taquicardia supraventricular, Taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Tos, Epistaxis, Faringitis, Disfonía, Broncoespasmo, Laringitis, Sinusitis.

Trastornos gastrointestinales

Boca seca, usualmente leve, Constipación, Candidiasis orofaríngea, Disfagia, Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Gingivitis, Glositis, Estomatitis, Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo, Trastornos del sistema inmune

Rash, Prurito, angioedema, Urticaria, Infección y úlceras de la piel, Piel seca, Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas).

Trastornos del tejido osteomuscular y conectivo

Inflamación de las articulaciones

Trastornos renales y urinarios

Retención urinaria (especialmente en hombres con factores predisponentes), Disuria, Infección del tracto urinario

Sobredosis

Dosis altas de SPIRIVA® RESPIMAT® pueden resultar en signos y síntomas anticolinérgicos.

No se observaron efectos adversos relevantes, salvo sequedad de la boca, garganta y mucosa nasal, en forma dosis-dependiente (10-40 mcg diarios), luego de la dosificación de 14 días de hasta 40 microgramos de solución de inhalación de tiotropio en voluntarios sanos, a excepción de la reducción pronunciada en la salivación a partir del día 7 en adelante [23]. No se han observado efectos no deseados significativos en seis estudios a largo plazo en pacientes con EPOC con una dosis diaria de 10 microgramos de solución para inhalación de tiotropio a lo largo de 4-48 semanas.

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

Acción farmacológica

Código ATC: R03B B04 (Medicamento para las enfermedades obstructivas de vías aéreas, productos de inhalación, anticolinérgicos)

El bromuro de tiotropio es un antagonista de acción prolongada, específico de los receptores muscarínicos, a menudo conocido en la práctica clínica con el nombre de anticolinérgico. Tiene afinidad similar por los subtipos M_1 a M_5 [24, 25]. En las vías aéreas, la inhibición de los receptores M_3 en la musculatura lisa produce relajación [26]. La índole competitiva y reversible del antagonismo quedó demostrada en receptores de origen humano y animal y en preparados aislados de órganos [24,26-30]. En estudios no clínicos *in vitro* e *in vivo* se observó que los efectos broncoprotectores eran dependientes de la dosis y duraban más de 24 horas [30,31]. Su efecto de larga duración es debido a que la disociación del tiotropio de los receptores M_3 es muy lenta, mostrando una vida media de disociación significativamente más prolongada que el ipratropio [25]. Como anticolinérgico N-cuaternario, el bromuro de tiotropio es tópicamente broncoselectivo cuando se lo administra mediante la inhalación, demostrando un rango terapéutico aceptable antes de que puedan ocurrir los efectos anticolinérgicos sistémicos [30;32;33]. La disociación de los receptores M_2 es más rápida que de los M_3 , lo cual en estudios *in vitro* funcionales, produjo selectividad (controlada cinéticamente) del subtipo de receptor M_3 sobre M_2 [25,26].

La elevada potencia, la disociación muy lenta del receptor y la selectividad tópica inhalatoria hallaron su correlato clínico en la broncodilatación significativa y de larga duración en pacientes con EPOC y en los pacientes con asma [34].

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

EPOC

El programa de desarrollo de Fase III para EPOC clínico incluyó estudios randomizados, doble ciego, dos de 1 año, dos de 12 semanas y dos de 4 semanas, en 2901 pacientes con EPOC (1038 recibieron la dosis de tiotropio de 5 µg) [1-6]. El programa de 1 año consistió en dos estudios controlados con placebo [5;6]. Los dos estudios de 12 semanas fueron ambos controlados con controlador activo (ipratropio) y placebo [2;3]. Los seis estudios incluyeron mediciones de la función pulmonar. Además, dos estudios de 1 año incluyeron las mediciones de disnea, calidad de vida relacionada con la salud y efecto sobre las exacerbaciones. [5;7]

Estudios con control de placebo

Función pulmonar

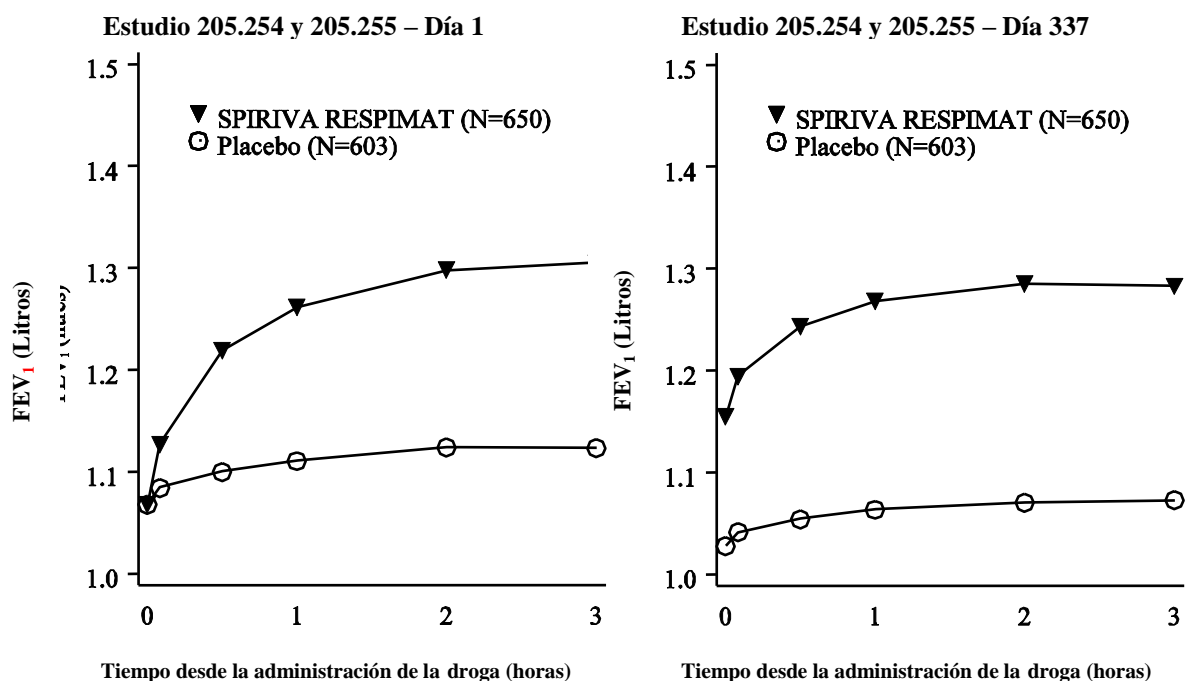
SPIRIVA® RESPIMAT®, administrado una vez al día, proporcionó una mejoría significativa en la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo y capacidad vital forzada) dentro de los 30 minutos posteriores a la primera dosis, comparado con el placebo. La mejora de la función pulmonar se mantuvo durante 24 horas en el estado de equilibrio. [34]

El estado de equilibrio farmacodinámico se alcanzó en una semana. SPIRIVA® RESPIMAT® mejoró significativamente el flujo espiratorio máximo (FEM) de la mañana y de la tarde según lo medido por los registros diarios de los pacientes. El uso de SPIRIVA® RESPIMAT® resultó en una reducción del uso de broncodilatador de rescate comparado con el placebo. [34]

El efecto broncodilatador de SPIRIVA® RESPIMAT® se mantuvo a lo largo del período de 48 semanas de administración sin evidencia de tolerancia. [34]

Figura 1

Promedio de VEF₁ (litros) en el tiempo: pre y post administración de la droga en estudio en los días 1 y 337 respectivamente (datos combinados de dos estudios clínicos paralelos de 1 año de duración) *



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

Figura 2

Promedio de VEF₁ (litros) en el tiempo: pre y post administración de la droga en estudio en los días 1 y 85 respectivamente (Datos combinados de dos estudios clínicos paralelos a 12 semanas)

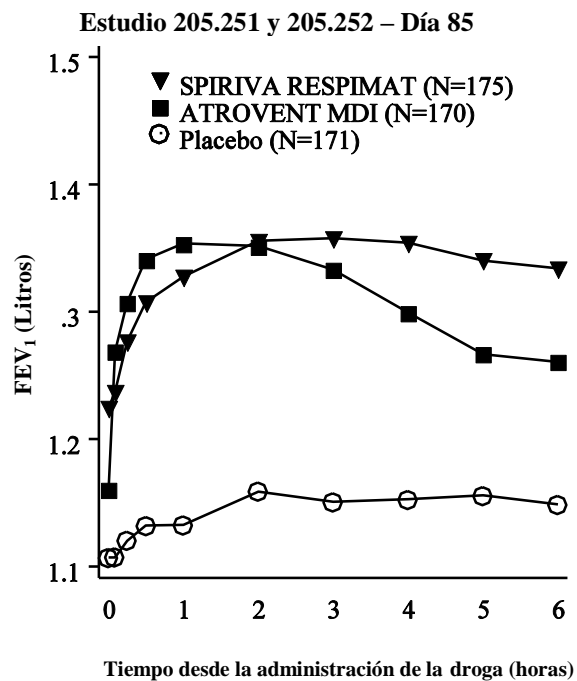
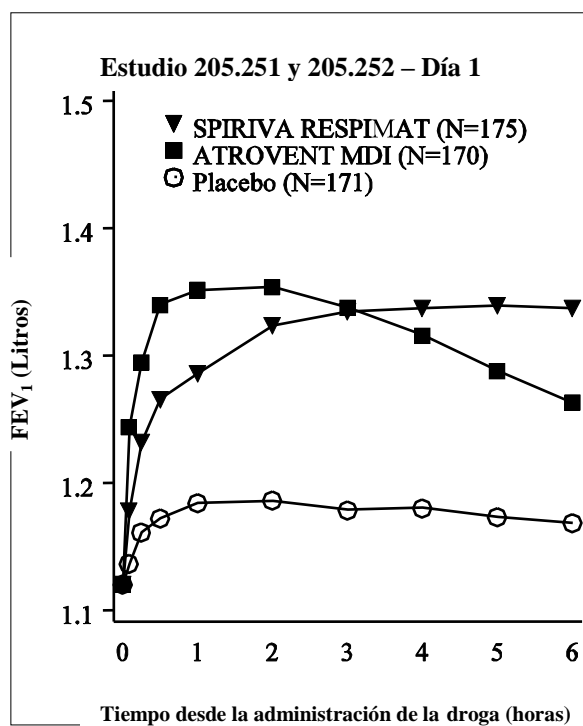
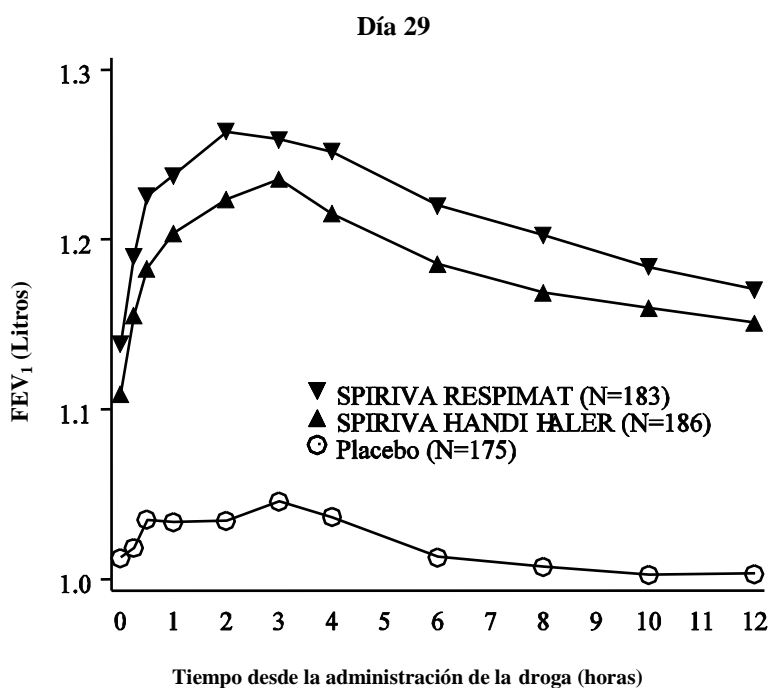


Figura 3

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



* Medias ajustadas por centro, paciente dentro del centro, período y efecto basal. Los datos para los pacientes que discontinuaron tempranamente fueron imputados usando la última observación o la menos favorable. Los pacientes que completaron los estudios recibieron los tres tratamientos.

Un análisis combinado de dos estudios clínicos randomizados, placebo-controlado, cruzados, demostraron que la respuesta broncodilatadora para SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] (5 microgramos) fue numéricamente mayor comparado con el polvo seco Spiriva[®] HandiHaler (18 microgramos), luego de 4 semanas de tratamiento [35].

Disnea, calidad de vida relacionada con la salud y exacerbaciones de la EPOC en estudios a largo plazo de 1 año de duración [5,6,34]

- (a) SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] mejoró significativamente la disnea (según lo evaluado usando el Índice de Transición de la Disnea). Se mantuvo la mejoría a lo largo del período de tratamiento.
- (b) La evaluación de calidad de vida de los pacientes (usando el Cuestionario Respiratorio de St. George) mostró que SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] tuvo efectos positivos en el impacto psicosocial, en las actividades y síntomas afectados por la EPOC. La mejoría en la media del puntaje total de SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] en comparación al placebo al final de los dos estudios de 1 año, fue estadísticamente significativa, y mantenida durante todo el período de tratamiento
- (c) Exacerbaciones de la EPOC
En tres estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, de un año de duración, el tratamiento con SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] redujo significativamente el

riesgo de una exacerbación de la EPOC en comparación con el placebo. Las exacerbaciones de la EPOC se definieron como un “un complejo conformado por al menos dos eventos/síntomas respiratorios con una duración de tres días o más que requiere de un cambio en el tratamiento (prescripción de antibióticos y/o corticoesteroides sistémicos y/o un cambio significativo de la medicación respiratoria prescrita)”. El tratamiento con SPIRIVA® RESPIMAT® redujo el riesgo de hospitalización como consecuencia de exacerbaciones de la EPOC (dicha reducción fue significativa en el estudio de exacerbaciones a gran escala, que tenía la potencia adecuada).

El análisis de datos combinados de dos estudios de Fase III y el análisis aparte de un estudio de exacerbación adicional se presentan en la **Tabla 1**. Estuvieron permitidos como tratamientos concomitantes todos los medicamentos respiratorios, excepto los anticolinérgicos y los agonistas beta de acción prolongada, es decir, agonistas beta de acción rápida, corticoesteroides inhalables y xantinas. Los agonistas beta de acción prolongada también estuvieron permitidos en el estudio de exacerbación. [5,6,21,36-39]

Tabla 1: Análisis estadístico de las exacerbaciones de la EPOC y de las exacerbaciones de la EPOC con hospitalización en pacientes con EPOC moderada a muy severa

Estudio (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Criterio de valoración	Spiriva Respimat	Placebo	% de reducción del riesgo (IC del 95) ^a	Valor p
Estudios de Fase III de un año de duración, análisis combinado ^d (670, 653)	Días hasta la primera exacerbación de la EPOC	160 ^a	86 ^a	29 (16 a 40) ^b	<0,0001 ^b
	Media de la tasa de incidencia de exacerbaciones por año-paciente	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (8 a 33) ^c	0,002 ^c
	Tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC con hospitalización	NA ^e	NA ^e	25 (-16 a 51) ^b	0,20 ^b
	Media de la tasa de incidencia de exacerbaciones con hospitalización por año-paciente	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (-4 a 38) ^c	0,096 ^c
Estudio de Fase IIIb de exacerbaciones, de 1 año de duración (1939, 1953)	Días hasta la primera exacerbación de la EPOC	169 ^a	119 ^a	31 (23 a 37) ^b	<0,0001 ^b
	Media de la tasa de incidencia de exacerbaciones por año-paciente	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (13 a 28) ^c	<0,0001 ^c
	Tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC con hospitalización	NA ^e	NA ^e	27 (10 a 41) ^b	0,003 ^b
	Media de la tasa de incidencia de exacerbaciones con hospitalización por año-paciente	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (7 a 30) ^c	0,004 ^c

^a Tiempo hasta el primer evento: días en tratamiento para cuando el 25 % de los pacientes tenían al menos una exacerbación de la EPOC / exacerbación de la EPOC con hospitalización. En el estudio A, el 25 % de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una exacerbación para el día 112, en tanto que en el grupo de pacientes tratados con Spiriva Respimat el 25 % tuvo una exacerbación para el día 173 ($p=0,09$); en el estudio B, el 25 % de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una exacerbación para el día 74, en tanto que en el grupo de pacientes tratados con Spiriva Respimat el 25 % tuvo una exacerbación para el día 149 ($p<0,0001$).

^b Las razones de riesgos se estimaron a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El porcentaje de reducción del riesgo es $100(1 - \text{razón de riesgos})$.

^c Regresión de Poisson. La reducción del riesgo es $100(1 - \text{razón de riesgos})$.

^d La agrupación de los datos se especificó al momento del diseño de los estudios. Se observó una mejoría significativa de los criterios de valoración para las exacerbaciones en los análisis individuales de los dos estudios de un año de duración.

^e Menos del 25 % de los pacientes tuvo una exacerbación de la EPOC que condujo a una hospitalización.

Estudio a largo plazo con control activo de tiotropio [15]

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo, a largo plazo, a gran escala, con un período de tratamiento de hasta 3 años para comparar la eficacia y la seguridad de SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] y SPIRIVA[®] HANDIHALER[®] (5.711 pacientes recibieron SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] 2,5 microgramos (dosis medicinal de 5 microgramos); 5.694 pacientes recibieron SPIRIVA[®] HANDIHALER[®]). Los criterios de valoración primarios fueron el tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC, el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa y, en un subestudio (906 pacientes), el VEF₁ valle (previo a la dosis).

El tiempo hasta la primera exacerbación de la EPOC fue similar durante el estudio con SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] y SPIRIVA[®] HANDIHALER[®] (razón de riesgos (SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] / SPIRIVA[®] HANDIHALER[®]) de 0,98 con un IC del 95 % de 0,93 a 1,03).

La mediana del número de días hasta la primera exacerbación de la EPOC fue 756 días para SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] y 719 días para SPIRIVA[®] HANDIHALER[®].

La mortalidad por todas las causas fue similar durante el estudio con SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] y SPIRIVA[®] HANDIHALER[®] (razón de riesgos (SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] / SPIRIVA[®] HANDIHALER[®]) de 0,96 con un IC del 95 % de 0,84 a 1,09).

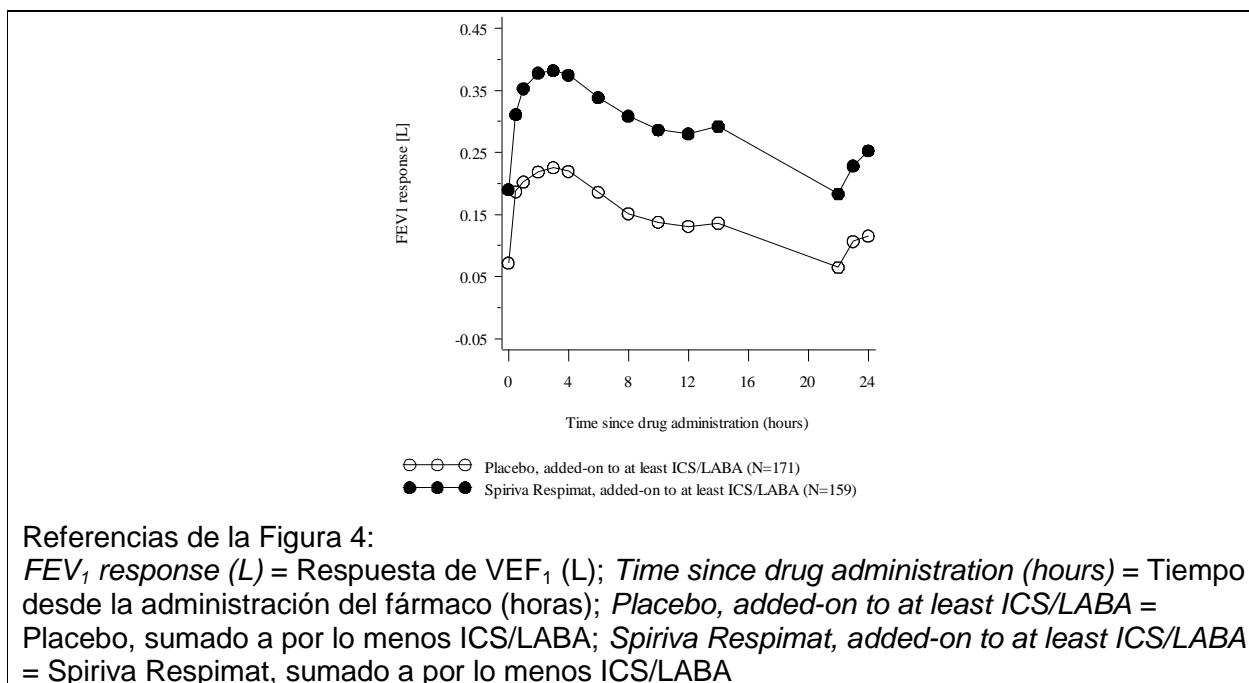
Asma

El programa clínico de Fase III para el asma persistente comprendió estudios randomizados, doble ciego, comparativos con placebo, dos de ellos de 1 año de duración, otros dos de 6 meses de duración y uno de 12 semanas de duración, llevados a cabo en un total de 3.476 pacientes con asma (1.128 de los cuales recibieron SPIRIVA[®] RESPIMAT[®]) tratados con un régimen de base de por lo menos corticosteroides inhalados (ICS, *inhaled corticosteroids*) o bien ICS/agonistas-beta de acción prolongada (*long-acting beta-agonist*, LABA). Los dos estudios de 6 meses de duración también incluyeron un control activo (salmeterol). Estos 5 estudios incluyeron mediciones de la función pulmonar, evaluaciones de los síntomas, incluidas las exacerbaciones, y evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud.

En los dos estudios en asma de 1 año de duración (PrimoTinA) realizados en pacientes que presentaban sintomatología estando bajo tratamiento de mantenimiento con por lo menos corticoides inhalados (ICS) en dosis altas, más un agonista-beta de acción prolongada (LABA), SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] evidenció mejorías significativas en la función pulmonar respecto del placebo cuando se usó como terapia complementaria del tratamiento de base.

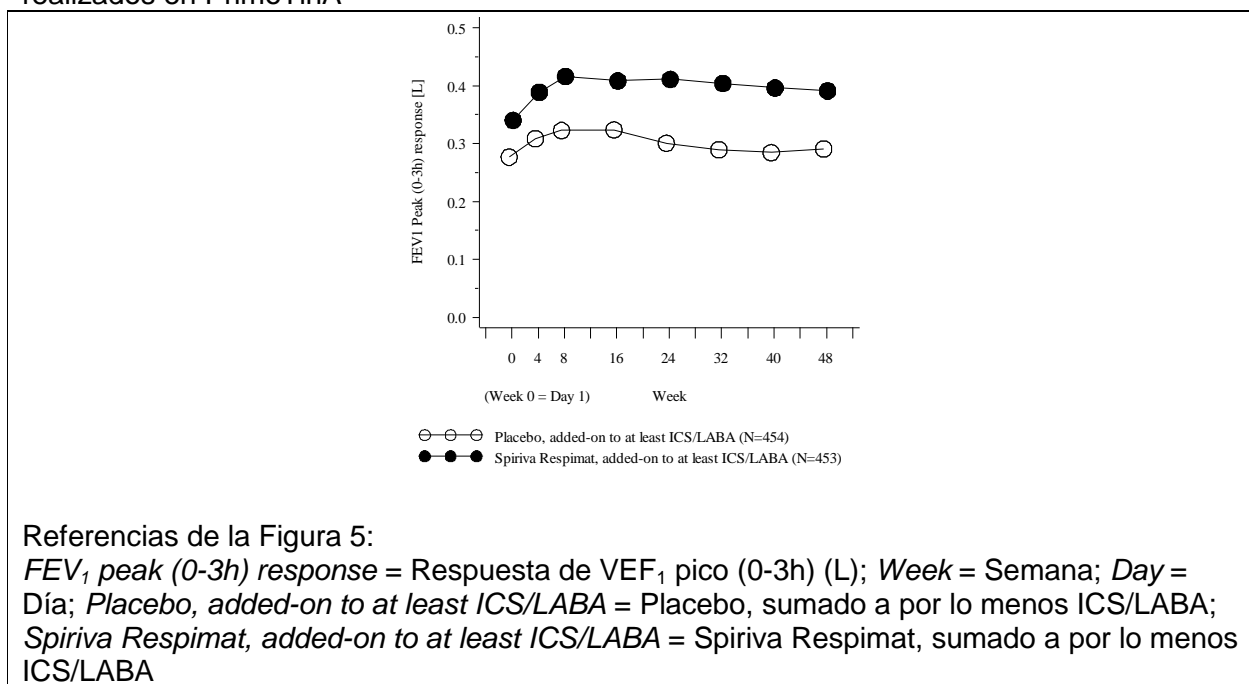
- En la semana 24, los valores medios de la mejoría en los valores pico y valle de VEF₁ fueron 0,110 litros (IC del 95 %: 0,063 a 0,158 litros, $p < 0,0001$) y 0,093 litros (IC del 95 %: 0,050 a 0,137 litros, $p < 0,0001$), respectivamente. [8]
- La mejoría de la función pulmonar en comparación con el placebo se mantuvo durante 24 horas (Figura 4). [8]

Figura 4: Perfiles de VEF_1 a lo largo de 24 horas en un subconjunto de pacientes de los estudios en asma en PrimoTinA en la semana 24



- En la semana 24, SPIRIVA® RESPIMAT® logró una mejoría significativa en las mediciones matutinas y vespertinas del flujo espiratorio máximo (FEM; valor medio de mejoría matutina 23 L/min; IC del 95 %: 16 a 29 L/min, $p < 0,0001$; valor medio de mejoría vespertina 26 L/min; IC del 95 %: 20 a 33 L/min, $p < 0,0001$). [8]
- Los efectos broncodilatadores de SPIRIVA® RESPIMAT® se mantuvieron a lo largo de todo el período de 1 año de administración sin evidencia de desarrollo de taquifilaxia o tolerancia. (Figura 5) [8]

Figura 5: Respuesta de VEF₁ pico a lo largo de 48 semanas en los estudios en asma realizados en PrimoTinA



- SPIRIVA® RESPIMAT® redujo significativamente el riesgo de exacerbaciones severas del asma (ver Tabla 2 y Figura 6 [8])

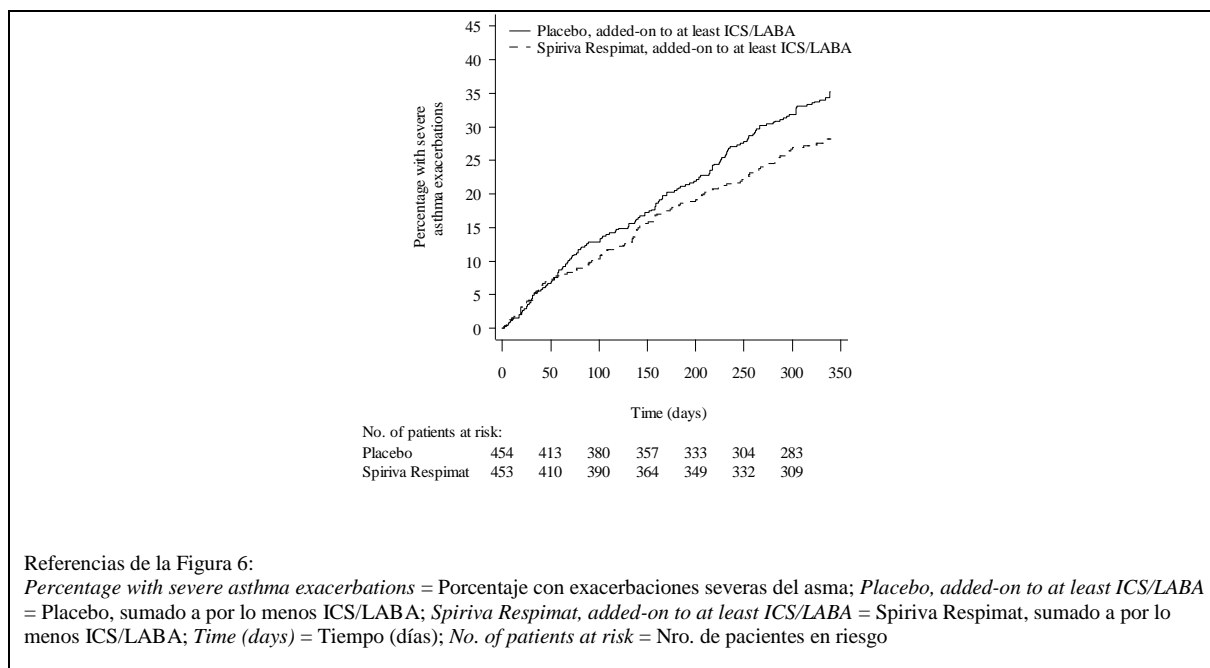
Tabla 2: Exacerbaciones en pacientes que presentan sintomatología estando en tratamiento con ICS más LABA (estudios de asma en PrimoTinA)

Estudio	Punto final	SPIRIVA® RESPIMAT® tratamiento suplementario a por lo menos ICS/LABA (N = 453)	Placebo tratamiento suplementario a por lo menos ICS/LABA (N = 454)	% de reducción del riesgo (IC del 95 %)a	Valor p
Estudios de Fase III de un año de duración, análisis combinado	Días hasta la 1era exacerbación severa del asma	282 ^b	226 ^b	21 (0, 38)	0,0343
	Número medio de exacerbaciones severas del asma / año-paciente	0,530	0,663	20 (0, 36)	0,0458
	Días hasta el 1er empeoramiento del asma	315 ^b	181 ^b	31 (18, 42)	<0,0001
	Número medio de empeoramientos del asma / año-paciente	2,145	2,835	24 (9, 37)	0,0031

^a La razón de riesgo, el intervalo de confianza y el valor p se obtuvieron a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox únicamente con tratamiento como efecto. La reducción del riesgo porcentual es 100 (1 – razón de riesgo)

^b Tiempo hasta el primer evento: días en tratamiento para cuando el 25 % de los pacientes tenían al menos una exacerbación severa del asma o un empeoramiento del asma

Figura 6: Exacerbaciones severas del asma a lo largo del tiempo en los estudios en asma en PrimoTinA



- Las tasas de los pacientes que respondieron según el Cuestionario de Control del Asma (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ), definidas como el porcentaje de pacientes con una mejoría de por lo menos 0,5 puntos, fueron significativamente más altas con SPIRIVA® RESPIMAT® (53,9 % frente a 46,9 %; $p = 0,0427$) [8]
- Los puntajes medios del Cuestionario de Calidad de Vida en el Asma (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ(S)) para SPIRIVA® RESPIMAT® mejoraron significativamente respecto del placebo en la semana 24. [8]

En los dos estudios en asma de 6 meses de duración (MezzoTinA) realizados en pacientes que presentaban sintomatología estando bajo tratamiento de mantenimiento con ICS en dosis intermedias, SPIRIVA® RESPIMAT® evidenció mejorías significativas en la función pulmonar respecto del placebo cuando se usó como terapia complementaria del tratamiento de base.

- En la semana 24, los valores medios de la mejoría en los valores pico y valle de VEF₁ fueron 0,185 litros (IC del 95 %: 0,146 a 0,223 litros, $p < 0,0001$) y 0,146 litros (0,105 a 0,188 litros, $p < 0,0001$), respectivamente. Los valores pico y valle de VEF₁ para el salmeterol fueron 0,196 litros (IC del 95 %: 0,158 a 0,234 litros) y 0,114 litros (IC del 95 %: 0,073 a 0,155 litros), respectivamente. [8]
- SPIRIVA® RESPIMAT® mejoró significativamente los valores matutinos y vespertinos de FEM (matutino: 24 L/min, IC del 95 %: 18 a 31 L/min, $p < 0,0001$; vespertino: 23 L/min, IC del 95 %: 17 a 30 L/min, $p < 0,0001$). Los valores matutinos y vespertinos de FEM para el salmeterol en comparación con el placebo fueron 25 L/min (IC 95 %: 19 a 31 L/min) y 21 L/min (IC del 95 %: 15 a 27 L/min), respectivamente. [8]
- Los pacientes tratados con SPIRIVA® RESPIMAT® tuvieron una tasa de responder de ACQ significativamente más alta en la semana 24 en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 3). [8]

Tabla 3: Pacientes que respondieron el cuestionario ACQ que presentan sintomatología estando bajo tratamiento con ICS (estudios de asma MezzoTinA)

Estudio	Tratamiento	Pacientes que respondieron el cuestionario ACQ (%)	Valor p*
Estudios de Fase III de 24 semanas de duración, análisis combinado	Placebo, tratamiento complementario a ICS (N = 518)	57,7	
	SPIRIVA® RESPIMAT®, tratamiento complementario de ICS (N = 513)	64,3	0,0348
	Salmeterol, tratamiento complementario de ICS (N = 535)	66,5	0,0039

* Calculado como 2*valor p unilateral en la dirección correspondiente a la comprobación de la hipótesis nula

En el estudio en asma de 12 semanas de duración (GraziaTinA) realizado en pacientes que presentaban sintomatología estando bajo tratamiento de mantenimiento con ICS en dosis bajas, SPIRIVA® RESPIMAT® evidenció mejorías significativas en la función pulmonar respecto del placebo cuando se usó como terapia complementaria del tratamiento de base. A las 12 semanas, los valores medios de la mejoría en los valores pico y valle de VEF₁ fueron 0,128 litros (IC del 95 %: 0,057 a 0,199 litros, p < 0,0005) y 0,122 litros (IC 95 %: 0,049 a 0,194 litros, p < 0,0010), respectivamente.

Farmacocinética

El bromuro de tiotropio es un compuesto de amonio cuaternario no quirál y escasamente soluble en agua. El bromuro de tiotropio se halla disponible como solución inhalable administrada por el inhalador RESPIMAT®. Aproximadamente un 40% de la dosis inhalada se deposita en los pulmones, el órgano blanco, siendo la cantidad restante depositada en el tracto gastrointestinal [42]. Algunos de los datos farmacocinéticos descritos a continuación se obtuvieron con dosis más elevadas que las recomendadas para tratamiento.

Absorción:

Después de la inhalación por voluntarios jóvenes sanos, los datos de excreción urinaria sugieren que aproximadamente el 33 % de la dosis inhalada alcanza la circulación sistémica [23]. Las soluciones orales de tiotropio tienen una biodisponibilidad absoluta del 2-3 % [43]. Es por esa misma razón que no es dable esperar que los alimentos incidan sobre la absorción del tiotropio.

Las concentraciones plasmáticas máximas del bromuro de tiotropio se observaron 5 a 7 minutos después de la inhalación [44]. En estado de equilibrio dinámico, se alcanzaron concentraciones plasmáticas pico de tiotropio de 10,5 pg/ml en los pacientes con EPOC, las cuales se redujeron rápidamente con una cinética multicompartmental [44]. Las concentraciones plasmáticas valle en el estado de equilibrio dinámico fueron 1,60 pg/ml [44].

Se logró una concentración plasmática pico en estado de equilibrio dinámico de tiotropio de 5,15 pg/ml 5 minutos después de la administración de la misma dosis a pacientes con asma [45].

Distribución:

El fármaco presenta un grado de unión a las proteínas plasmáticas del 72 % [46] y presenta un volumen de distribución de 32 L/kg [43].

Las concentraciones locales en el pulmón se desconocen, pero el modo de administración sugiere concentraciones sustancialmente más elevadas en el pulmón. Los estudios en ratas mostraron que el tiotropio no penetra la barrera hematoencefálica de un modo relevante [47;48].

Biotransformación:

El grado de biotransformación es bajo. Esto es evidente a partir de la excreción urinaria del 74% de sustancia no metabolizada después de una dosis intravenosa a voluntarios jóvenes sanos [43]. El éster del bromuro de tiotropio se fragmenta por una vía no enzimática [49] y forma el compuesto de alcohol N-metilescopina y el ácido ditienilglicólico, los cuales son inactivos sobre los receptores muscarínicos [25].

Los experimentos in vitro con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos [50; 51] sugieren que otra fracción del medicamento (< 20% de la dosis después de la administración intravenosa) se metaboliza por oxidación dependiente del citocromo P450 (CYP) y posterior conjugación con glutatión a una variedad de metabolitos de Fase II. Esta vía enzimática puede ser inhibida por los inhibidores del CYP450 2D6 (y 3A4), como quinidina, ketoconazol y gestodeno [50]. Por lo tanto, el CYP450 2D6 y 3A4 están implicados en la vía metabólica que es responsable de la eliminación de una fracción menor de la dosis. Incluso a concentraciones supratrapéuticas, el bromuro de tiotropio no inhibe el CYP450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A en microsomas hepáticos humanos [52].

Eliminación:

La semivida efectiva del tiotropio se ubica en el rango de 27 a 45 horas tras la inhalación en pacientes con EPOC [41].

La vida media efectiva fue 34 horas en los pacientes con asma [45].

La depuración total fue de 880 ml/min después de la administración de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos [43]. Administrado intravenosamente el bromuro de tiotropio se excreta inalterado principalmente en la orina (74%) [43]. Después de la inhalación de la solución en pacientes con EPOC, la excreción urinaria es del 18,6 % (0,93 µg) de la dosis [53; 23], permaneciendo el resto del medicamento inalterado sin absorber en el intestino, eliminándose por las heces.

En los pacientes con asma, el 11,9 % (0,595 µg) de la dosis se excreta inalterado en la orina a lo largo de las 24 horas posteriores a la dosis en estado de equilibrio dinámico [45].

La depuración renal del tiotropio es superior a la depuración de creatinina [43; 44; 54], indicando la existencia de una secreción a la orina. Luego de la inhalación crónica una vez por día, el estado de equilibrio farmacocinético se alcanzó para el séptimo día sin acumulación posterior [55].

Linealidad/ No linealidad:

El tiotropio muestra una farmacocinética lineal dentro del rango terapéutico, independientemente de la formulación [44,56-59].

Pacientes ancianos:

Tal como es dable esperar con todos los fármacos que se excretan predominantemente por vía renal, el incremento de la edad se asoció con una disminución de la depuración renal del tiotropio de 347 ml/min en los pacientes con EPOC de menos de 65 años de edad a 275 ml/min en los pacientes con EPOC de 65 años de edad o más [1,4] Esto no se tradujo en un consecuente incremento en los valores de $AUC_{0-6,ss}$ ni de $C_{max,ss}$ [44]

Se determinó que la exposición al tiotropio no varía en función de la edad en los pacientes con asma [45].

Pacientes con insuficiencia renal:

Tras la administración de tiotropio en un régimen de una dosis diaria mediante inhalación hasta alcanzar el estado de equilibrio dinámico en pacientes con EPOC, en presencia de un deterioro leve de la función renal (CL_{CR} 50-80 ml/min) se observaron valores ligeramente más altos de $AUC_{0-6,ss}$ (entre 1,8 % y 30 % más altos) y valores de $C_{max,ss}$ similares en comparación con los pacientes con función renal normal ($CL_{cr} > 80$ ml/min [44]). En los pacientes con EPOC con insuficiencia renal moderada a severa ($CL_{CR} < 50$ ml/min), la administración intravenosa de bromuro de tiotropio condujo a la duplicación de la exposición total (valores de AUC_{0-4h} un 82 % más altos) y valores de C_{max} un 52 % más altos [12,13] en comparación con los pacientes con EPOC con función renal normal, lo cual fue confirmado por las concentraciones plasmáticas observadas tras de la inhalación del polvo seco.

En los pacientes con asma con insuficiencia renal leve ($CLCR$ 50-80 ml/min), el tiotropio inhalado no provocó incrementos relevantes en la exposición en comparación con los pacientes con función renal normal. [45]

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se espera que la insuficiencia hepática tenga ninguna influencia importante sobre la farmacocinética del tiotropio. El tiotropio se depura predominantemente por eliminación renal (un 74% en los voluntarios jóvenes sanos [43]) y por una fragmentación simple, no enzimática del éster a productos farmacológicamente inactivos.

Toxicología

La **toxicidad aguda del producto administrado por inhalación o por vía oral** en ratones, ratas y perros fue baja; por ende, es improbable que una sobredosis aguda del fármaco en los seres humanos produzca efectos tóxicos [16, 60]. Los estudios de seguridad farmacológica de dosis única mostraron los efectos previsibles de un fármaco anticolinérgico, lo que incluye midriasis, elevación de la frecuencia cardíaca y prolongación del tiempo de tránsito gastrointestinal [16, 60].

Los efectos secundarios en los **estudios de dosis repetidas** en ratas, ratones y perros estuvieron relacionados con las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio, e incluyeron midriasis, elevación de la frecuencia cardíaca, estreñimiento, disminución de la ganancia de peso corporal y disminución de la secreción de las glándulas salivales y lagrimales. Se observaron otros cambios de importancia: irritación leve de las vías respiratorias altas en las ratas, evidenciada por rinitis y cambios en el epitelio de la cavidad nasal y la laringe, y prostatitis acompañada de depósitos proteináceos y litiasis en la vejiga en las ratas macho, aumento del peso pulmonar en las ratas y disminución del peso del corazón en los perros [60].

En los **estudios de reproducción** en conejos y ratas, sólo fue posible demostrar efectos nocivos en el embarazo, desarrollo embrionario, parto o desarrollo posnatal con los niveles de dosis que implican toxicidad materna [60]. En un estudio general de reproducción y

fertilidad en ratas, no hubo ningún indicio de efecto adverso alguno en la fertilidad ni en el desempeño de apareamiento en ninguno de los animales progenitores tratados, como tampoco en su descendencia, con ninguno de los niveles de dosis [16, 17].

En una serie de **ensayos de mutagenicidad** *in vivo* e *in vitro*, el bromuro de tiotropio no causó mutaciones genéticas en procariontes y eucariontes, ni daño cromosómico en condiciones *in vitro* e *in vivo* ni tampoco daño primario en el ADN [61-65].

Presentación

Envase con 1 inhalador RESPIMAT® y 1 cartucho, conteniendo 60 puff (30 dosis medicinales).

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

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

Referencias

1. Cornelissen PJG, Mueller A, Schaefer HG. A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover efficacy and safety comparison of 4-week treatment periods of two doses [5µg (2 actuations of 2.5µg) and 10µg (2 actuations of 5µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, tiotropium inhalation powder capsule (18µg) delivered by the HandiHaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.250]. (U04-2041)
2. Van Andel AE, Korducki L, Leon M. A randomised, double-blind, placebo-and active controlled, parallel group efficacy and safety comparison of 12-week treatment periods of two doses [5µg (2 actuations of 2.5µg) and 10µg (2 actuations of 5µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, placebo and ipratropium bromide inhalation aerosol (MDI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).Date: [BI Trial 205.252]. (U04-3343)
3. Van Andel AE, Korducki L. A randomised, double-blind, placebo-and active controlled, parallel group efficacy and safety comparison of 12-week treatment periods of two doses [5µg (2 actuations of 2.5µg) and 10µg (2 actuations of 5µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, placebo and ipratropium bromide inhalation aerosol (MDI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.251]. (U04-3400)
4. Cornelissen PJG, Mueller A, Schaefer HG. A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover efficacy and safety comparison of 4-week treatment periods of two doses [5µg (2 actuations of 2.5µg) and 10µg (2 actuations of 5µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, tiotropium inhalation powder capsule (18µg) delivered by the HandiHaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.249]. (U05-1949)
5. Towse LJ, Blatchford JP. A randomised, double-blind, placebo- controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses [5 µg (2 actuations of 2.5 µg) and 10 µg (2 actuations of 5 µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat® inhaler in Patients with Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.254]. (U05-2112-01)
6. Towse LJ, Blatchford JP. A randomised, double-blind, placebo- controlled, parallel group efficacy and safety comparison of one-year treatment of two doses [5 µg (2 actuations of 2.5 µg) and 10 µg (2 actuations of 5 µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat® inhaler in Patients with Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [BI Trial 205.255]. (U05-2113)
7. Towse LJ, Blatchford JP. A combined analysis of efficacy data obtained in studies 205.254 and 205.255 – Two randomised, double-blind, efficacy and safety comparison of one year treatment of two doses [5 µg (2 actuations of 2.5 µg) and 10 µg (2 actuations of 5 µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (U05-2249)
8. Nottbohm A. Clinical Overview; Spiriva Respimat, addition of asthma indication. (U13-1598-01)
9. Readability test report of the Patient Information Leaflet for Spiriva® Respimat®. (U05-0277)

10. Hamilton A, Tuerck D, Wang Q, Pogers E. The pharmacokinetics, safety and tolerability of tiotropium in elderly COPD patients (open label monocentre study). (U00-3029)
11. Clinical Summary (CTD 2.7, Section 2.7.1 Summary of biopharmaceutical studies and associated analytical methods). (U05-1811)
12. Rost KL, Tuerck D, Feifel U, Wierich W. The pharmacokinetics, safety and tolerability of tiotropium (4.8 mcg, single i.v. dose) in outpatients with renal impairment in comparison to healthy subjects (open label, group comparison, two-centre study). (U00-1289)
13. Serby CW, Menjoge SS, Barrett S, Arnold PM. A multiple dose comparison of 18 mcg of Tiotropium inhalation capsules and placebo in a one-year, double-blind, safety and efficacy study in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (U99-3169)
14. Tuerck D. Summary of clinical pharmacokinetic studies, version 2. (U00-1496)
15. Koenen-Bergmann M. 2.5 Clinical Overview COPD: submission related to TIOSPIR™ trial. (U13-2665-01)
16. Johnson NF. Expert report on the toxico-pharmacological (pre-clinical) documentation of tiotropium 18 mcg inhalation powder, hard capsules. (U00-1722)
17. Knox JG, Bannerman M, Parker CA, John DM, Hughes W, Gardner TS, et al. Ba 679 BR: A study of the effect by inhalation on fertility and general reproductive performance of the rat. (U93-0239)
18. Clinical Overview (CTD 2.5). (U05-2643)
19. Clinical Summary (CTD 2.7, Section 2.7.4 Summary of clinical safety). (U05-1811)
20. Vogel U. Clinical Expert Statement: Update of side effect section in Spiriva® company core data sheet. (U08-0211-01)
21. Towse L, Zander K, Massey D. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess long term (one-year) efficacy and safety of tiotropium inhalation solution 5 µg (2 puffs of 2.5 µg) delivered by the Respimat® inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (U09-1128-01)
22. Overthrow J, Pisternick-Ruf W, Sharma A, Nottbohm A. 2-7 Clinical Summary, Spiriva Respimat, addition of asthma indication. (U13-1599-01)
23. Feifel U, Rominger KL, Neubacher D. A multiple increasing dose tolerance study after inhalant administration of 1x10 µg, 1x40µg and 1x80µg / 24 h of BA 679 BR BINEB for 14 days in healthy volunteers. (U97-2426)
24. Speck GA, Wallenstein G, Wagner L. Tiotropium bromide and BEA 2108 CL, new long-acting anticholinergics exhibiting very slow dissociation kinetics from human muscarinic receptor subtypes. (U93-0225)
25. Speck GA, Wolf M. New mathematical model for the determination of the slow dissociation kinetics of the long acting antimuscarinics tiotropium bromide and BEA 2108 BR in comparison to ipratropium bromide from human muscarinic receptors. (U99-1004)

26. Disse B, Reichl R, Speck G, Traunecker W, Rominger KL, Hammer R. BA 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci* 1993;52(5/6):537-44. (P93-0539)
27. Takahashi T, Belvisi MG, Patel H, Ward JK, Tadjkarimi S, Yacoub MH, et al. Effect of Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6):1640-5. (P94-3014)
28. Haddad EB, Mak JC, Barnes PJ. Characterization of [3H]Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. *Mol Pharmacol* 1994;45(5):899-907. (P94-6623)
29. Bechtel WD, Ensinger H, Mierau J. Ba 679 BR: Biochemical characterization of Ba 679 BR in vitro. (U90-0561)
30. Reichl R, Muacevic G, Traunecker W, Peil H. Report on the bronchospasmolytic effect of the anticholinergic agent Ba 679 BR. (U91-0455)
31. Reichl R, Peil H. Protective effect of ipratropium bromide, Ba 679 BR and BEA 2108 BR after inhalation against acetylcholine induced collapse in conscious guinea pigs. (U94-0070)
32. Reichl R, Leimer I. Bronchoprotective effect and antagonism against Pilocarpine induced salivation of Ba 679 BR after single and repeated treatment in guinea pigs. (U94-0005)
33. Reichl R. Influence of repeated once daily inhalation of tiotropium bromide on lung function, lacrimation and heart rate in conscious dogs. (U99-1413)
34. Clinical Summary (CTD 2.7, Section 2.7.3 Summary of clinical efficacy). (U05-1811)
35. Lowe L. A combined analysis of efficacy data obtained in studies 205.249 and 205.250 – Two randomised, double-blind, efficacy and safety comparison of 4-week treatment of two doses [5 µg (2 actuations of 2.5 µg) and 10 µg (2 actuations of 5 µg)] of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat inhaler, tiotropium inhalation powder capsule (18µg) delivered by Handihaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (U05-2161)
36. Drda K, Johnson P, Joseph E, Abrahams R. A multinational, randomized, double-blind, placebo- and active controlled, parallel group efficacy and safety comparison over 24 weeks of three doses (50 µg, 100 µg , 200 µg) of BEA 2180 to tiotropium 5 µg and placebo delivered by the Respimat® inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (U09-1587-01)
37. Clinical Overview (Study 205.372) CTD 2.5. (U09-1542-04)
38. Clinical Summary (Study 205.372) CTD 2.7, Section 2.7.4. Summary of clinical safety. (U09-1541-02)
39. Bartels B, Ackermann D. Multivariate analysis of death and cancer endpoints in 205.372. (U09-0111-01)
40. Clinical Summary (Study 205.372) CTD 2.7, Section 2.7.3. Summary of clinical efficacy. (U09-1541-02)

41. Sharma A. Metaanalysis of tiotropium noncompartmental pharmacokinetic parameters across various Tiotropium trials in COPD patients. (U13-2380-01)
42. Newman SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladders H. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of Respimat with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. *Chest* 1998;113(4):957-63. (P98-3499)
43. Feifel U, Rominger KL, Neubacher D. Pharmacokinetics and bioavailability of Tiotropium after intravenous (14.4 mcg), oral (64 mcg) and inhalational (108 mcg) administration in healthy male volunteers (open, randomised, 3 parallel groups). (U99-1315)
44. Towse L, Breithaupt-Groegler K, Peterkin V, Sharma A. A multicentre, randomised, placebo- and active-controlled, 5-way crossover trial to characterise the pharmacokinetics and evaluate the bronchodilator efficacy and safety of once-daily tiotropium delivered (double-blind) from the Respimat® inhaler as solution for inhalation (1.25, 2.5, 5 µg or placebo) and as inhalation powder (18 µg) from the HandiHaler® (open-label) after 4 week-treatment periods in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (U13-1531)
45. Sharma A. 205.P5 Tiotropium in Asthma Metaanalysis Report. (U13-1604-01)
46. Sauer A. Protein binding of [3H]tiotropium in human plasma. (U99-1707)
47. Richter I. Whole-body autoradiographical investigations with Ba 679 BR in rats after intravenous, intratracheal and oral administration. (U90-0448)
48. Oiwa Y, Yokoyama K. Tissue distribution of 14C-BA 679 BR after intravenous administration to male rats. (U99-0210)
49. Ludwig E, Ebner T. BA 679 BR: comparison of hydrolysis by plasma samples of various animal species and by human plasma. (U98-2865)
50. Ludwig-Schwellinger E, Lotz R, Ebner T. In vitro metabolism of Ba 679 BR: comparative investigations with human liver microsomes and liver microsomes of various animal species. (U99-1348)
51. Ludwig-Schwellinger E, Lotz R, Ebner T. Comparative in vitro investigations of Ba 679 BR in human and rat hepatocytes. (U99-1349)
52. Ebner T, Ludwig E. BA 679 BR: in vitro inhibition studies on cytochrome P450 dependent metabolic reactions. (U97-2651)
53. Formella S, Knerr T, Kunz C, Pivovarova A, Timmer W. A randomised, double-blind, 3-way crossover study to compare pharmacokinetics and safety of 10 µg BI 1744 CL plus 5 µg tiotropium bromide given as fixed dose combination via the Respimat® Inhaler with the pharmacokinetics and the safety of the single agents, i.e. 10 µg BI 1744 CL and 5 µg tiotropium bromide, delivered via the Respimat® Inhaler following 21 day treatment periods in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (U09-1422-03)
54. Volz A. Investigation of the in vitro permeability of tiotropium bromide (Ba 679 BR) through Caco-2 cell monolayers. (U00-1350)

55. Puyal C, Leledy C. Pharmacodynamic and pharmacokinetic dose ranging study of tiotropium bromide administered via Respimat device in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A randomised, 3-week multiple-dose, placebo controlled, intraformulation double-blind, parallel group study. (U00-0077)
56. Luik G, Leimer HG, Rominger KL. A controlled randomised and double blind increasing dose tolerance study after intravenous administration of BA 679 BR (dosage: 3 - 18 mcg) in male healthy volunteers. (U98-2282)
57. Schilling JC, Rominger KL, Foerster HJ, Freund E, Peil H. BA 679 BR: Tolerability and pharmacokinetics of BA 679 BR after inhalation of multiple doses of 10 mcg o.d. or 20 mcg o.d. or 40 mcg o.d. BA 679 BR over 14 days by healthy volunteers. (U93-0940)
58. Schilling JC, Rominger KL, Foerster HJ, Freund E, Peil H. BA 679 BR: tolerability and pharmacokinetics of BA 679 BR after inhalation of multiple doses of 80 mcg o.d. or 160 mcg o.d. BA 679 BR or placebo over 7 days by healthy volunteers. (U93-0939)
59. Schilling JC, Rominger KL, Freund E. Tolerability and preliminary pharmacokinetics of Ba 679 BR after inhalation of single increasing doses (40-320 mcg) by healthy volunteers. (U93-0774)
60. Johnson NF. Nonclinical overview Spiriva Respimat. (U05-2616)
61. Ellenberger J. BA 679 BR: Testing for point-mutagenic activity with Salmonella typhimurium and Escherichia coli. (U90-0077)
62. Ellenberger J. Ba 679 BR: Micronucleus test in mice. (U91-0096)
63. Ellenberger J. Ba 679 BR: V79 gene mutation assay for HGPRT mutants. (U91-0331)
64. Baumeister M. Mutagenicity study on BA 679 BR in the in vitro rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis test (UDS). (U91-0637)
65. Baumeister M. Mutagenicity study with Ba 679 BR chromosomal aberrations in human lymphocytes in vitro. (U91-0855)