

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ATROVENT® HFA (Bromuro de ipratropio)
Forma farmacéutica:	Aerosol
Fortaleza:	0,020 mg/inhalación
Presentación:	Estuche por un frasco presurizado con 10 mL, con válvula dosificadora.
Titular del Registro Sanitario, país:	Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V., México.
Fabricante, país:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.K.G., Alemania.
Número de Registro Sanitario:	M-09-030-R03
Fecha de Inscripción:	20 de febrero de 2009
Composición:	
Cada inhalación contiene:	
Bromuro de ipratropio anhidro (eq. a 0,021 mg de bromuro de ipratropio monohidratado)	0,020 mg
HFA 134A (1,1,1,2 tetrafluoroetano)	47,381 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

ATROVENT® está indicado como broncodilatador para el tratamiento de mantenimiento del broncoespasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo la bronquitis crónica, enfisema y asma.

Contraindicaciones:

ATROVENT® no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina, sus derivados o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Precauciones:

Cuando se usa la nueva formulación de ATROVENT® por primera vez, algunos pacientes pueden observar que el sabor es ligeramente diferente de la formulación que contiene CFC. Debe concientizarse a los pacientes de esto cuando cambien de una a la otra formulación. También se les debe informar que las formulaciones han demostrado ser intercambiables para fines prácticos y que la diferencia en sabor no tiene consecuencias en términos de seguridad o eficacia de la nueva formulación.

ATROVENT® debe ser utilizado con precaución en pacientes predispuestos a glaucoma de ángulo cerrado, o con hiperplasia prostática o con obstrucción del cuello de la vejiga.

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a alteraciones de la movilidad gastrointestinal.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de ATROVENT®, como se ha demostrado por los raros casos de urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo, edema orofaríngeo y anafilaxia.

Complicaciones oculares. Existen reportes aislados de complicaciones oculares (p.ej. midriasis, presión intraocular elevada, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio solo o en combinación con un agonista beta dos adrenérgico ha tenido contacto con los ojos. Así, los pacientes deben ser instruidos en la correcta administración del aerosol dosificador de ATROVENT®.

Algunos de los signos de glaucoma de ángulo estrecho son dolor ocular, malestar, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos. Ante el desarrollo de alguna combinación de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas que produzcan miosis y debe acudir al médico especialista inmediatamente.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

La tolerancia local y sistémica del bromuro de ipratropio se ha estudiado en varias especies animales utilizando diferentes vías de administración.

La toxicidad por vía inhalación aguda, oral e intravenosa ha sido evaluada en muchas especies de roedores y no-roedores.

Cuando se administra por inhalación, la dosis mínima letal conejillos de la India machos fue de 199 mg/kg. En ratas, no se observó mortalidad hasta la dosis máxima aceptada (p.ej. 0.05 mg/kg después de 4h de administración o 160 puffs de bromuro de ipratropio, 0.02 mg/puff).

Los valores de LD50 para los ratones, ratas y conejos fueron 1585, 1925 y 1920 mg/kg respectivamente. La LD50 intravenosa para el ratón, rata y perro fue respectivamente 13.6, 15.8, y cerca de 18.2 mg/kg. Los efectos clínicos incluyen midriasis, resequedad de la mucosa oral, disnea, temblores, espasmos y/o taquicardia.

Han sido realizados estudios de toxicidad con dosis repetida en ratas, conejos, perros y monos Rhesus.

En estudios de inhalación de hasta 6 meses en ratas, perros y monos Rhesus el nivel de efectos adversos no observados (NOAEL por sus siglas en inglés) fue de 0.38 mg/kg/día, 0.18 mg/kg/día, y 0.8 mg/kg/día respectivamente. Se notó resequedad de la mucosa oral y taquicardia en el perro. No se observaron lesiones histopatológicas en el sistema bronco-pulmonar o en algún otro órgano. En la rata, el NOAEL después de 18 meses de administración oral fue de 0.5 mg/kg/día.

Una solución acuosa de bromuro de ipratropio (0.05mg/kg) fue localmente bien tolerada cuando se administró en ratas por inhalación (una administración por 4h) En los estudios de toxicidad con dosis repetida, el bromuro de ipratropio fue localmente bien tolerado.

No hubo evidencia de genotoxicidad in vitro (prueba Ames) e in vivo (prueba de micronúcleo, prueba de letal dominante en ratones, ensayo citogenético en médula ósea de cobayos).

No se observaron en los estudios a largo plazo en ratas y ratones efectos tumorigénicos o carcinogénicos.

Los estudios para investigar la posible influencia del Atrovent® sobre la fertilidad, embriofetotoxicidad, y desarrollo peri-/postnatal se realizaron en ratones, ratas y conejos. Aún en niveles superiores a la máxima dosis oral utilizada (1000 mg/kg/día en la rata y 125 mg/kg/día en el conejo), los cuales probaron ser maternotóxicos y, en algún grado,

embrio/fetotóxicos; siendo lejanos a la dosis terapéutica humana, no indujeron malformaciones en la descendencia.

Las dosis superiores, técnicamente factibles para la inhalación del aerosol, 1.5 mg/kg/día en ratas y 1.8 mg/kg/día en conejos, no mostraron efectos adversos sobre la reproducción.

Los estudios preclínicos no mostraron efectos embriotóxicos o teratogénicos posteriores a la inhalación en dosis considerablemente superiores a las recomendadas para el hombre.

Fertilidad

No se encuentran disponibles datos clínicos sobre la fertilidad para el bromuro de ipratropio.

Estudios preclínicos realizados con bromuro de ipratropio mostraron que no hay efectos adversos en la fertilidad.

Efectos indeseables:

Las reacciones secundarias no respiratorias más frecuentemente reportadas en los estudios clínicos fueron las alteraciones de la motilidad gastrointestinal (p.e. constipación, diarrea y vómito) sequedad de boca y cefalea.

Además, los siguientes efectos han sido observados tras la administración de ATROVENT®: incremento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones, taquicardia supraventricular y fibrilación auricular, alteraciones de la acomodación ocular, náusea, retención urinaria y mareo. Dichos efectos adversos han sido reversibles. El riesgo de retención urinaria puede verse incrementado en pacientes con obstrucción pre-existente del tracto urinario.

Se han reportado efectos secundarios oculares (ver: Precauciones generales).

Como con otra terapia inhalada incluidos los broncodilatadores, se han observado tos, irritación local y broncoespasmo inducido por la inhalación.

Pueden ocurrir reacciones tipo alérgico tales como el exantema, prurito, angioedema lingual, labia o facial, urticaria (incluida la urticaria gigante), laringoespasmo y reacciones anafilácticas.

Posología y método de administración:

La dosis debe adaptarse a los requerimientos individuales y los pacientes deben mantenerse bajo supervisión médica durante el tratamiento. Se recomienda no exceder la dosis diaria recomendada durante el tratamiento.

A menos de que se indique otra cosa, se recomiendan las siguientes dosis para niños en edad escolar y adultos:

2 dosis medidas (disparos) 4 veces al día.

Ya que un requisito para incrementar las dosis sugiere que pueden necesitarse modalidades terapéuticas adicionales, generalmente no debe excederse la dosis diaria total de 12 disparos.

Si la terapia no produce una mejoría significativa o si la condición del paciente empeora, se debe buscar ayuda médica a fin de determinar un nuevo plan de tratamiento. Se debe advertir a los pacientes en el caso de disnea aguda o que empeora rápidamente debe consultarse inmediatamente a un médico.

Puede estar indicada la solución para inhalación o viales de ATROVENT® para las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

A causa de la escasez de información en niños, el aerosol de ATROVENT® debe usarse sólo por indicación médica y bajo la supervisión de un adulto.

El contenedor es opaco. No es posible ver cuando está vacío. El aerosol proporcionará 200 disparos. Cuando se han liberado estas dosis, el aerosol aún puede parecer que contiene

una pequeña cantidad de líquido. Sin embargo, el aerosol debe reemplazarse ya que no puede proporcionar la cantidad correcta de tratamiento.

La cantidad de tratamiento en su aerosol puede verificarse de la siguiente manera: Remueva el aerosol de la boquilla y coloque el aerosol en un recipiente con agua. El contenido del aerosol puede estimarse observando su posición en el agua.

La boquilla siempre debe mantenerse limpia y puede lavarse con agua tibia. Si se emplea jabón o detergente, la boquilla debe enjuagarse con agua limpia.

Limpie su inhalador por lo menos una vez por semana.

Es importante mantener la boquilla del inhalador limpia para garantizar que el medicamento no se acumule y obstruya el vaporizador.

Para limpiarlo, primero hay que retirar la tapa y luego el recipiente del inhalador. Enjuague haciendo pasar agua caliente a través del inhalador hasta que no quede medicación o suciedad visible.

ADVERTENCIA:

La boquilla plástica se ha diseñado especialmente para usar con el aerosol dosificador ATROVENT® para asegurar que usted siempre reciba la cantidad adecuada del medicamento. La boquilla nunca debe usarse con otro aerosol dosificador ni el aerosol dosificador ATROVENT® debe usarse con cualquier otra boquilla que no sea la proporcionada con el producto.

El contenedor está bajo presión y no debe abrirse a la fuerza o exponerse a temperaturas superiores a los 50°C.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los beta adrenérgicos y los preparados de xantina pueden potenciar el efecto broncodilatador de ATROVENT®.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

No se han reportado a la fecha.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se ha determinado la seguridad del uso de ATROVENT® durante el embarazo; los beneficios obtenidos con el uso de este medicamento deben valorarse respecto a los posibles riesgos para el producto.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de ipatropio se excreta en la leche materna. Es poco probable que le llegue el bromuro de ipatropio al recién nacido en cantidades importantes especialmente cuando se administra por inhalación. Sin embargo, a causa de que muchas drogas se excretan en la leche materna, debe ejercerse precaución cuando se administre ATROVENT® a madres lactantes.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se ha encontrado algún síntoma específico para la sobredosis. En vista del amplio rango terapéutico y la administración tópica del ATROVENT®, no se espera ningún síntoma anticolinérgico serio. Pueden ocurrir manifestaciones sistémicas menores de la acción anticolinérgica, incluida xerostomía, desórdenes en la acomodación visual e incremento de la frecuencia cardíaca.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Anticolinérgicos

Código ATC: R03BB01

El bromuro de ipratropio, principio activo de ATROVENT® en aerosol es un compuesto de amonio cuaternario con propiedades anticolinérgicas (parasimpaticolíticas). En los estudios preclínicos se observó la inhibición de los reflejos vagales por la acción antagónica de la acetilcolina, el agente transmisor del nervio vago. Como anticolinérgico, previene el incremento de la concentración intracelular de Ca^{++} que es causado por la interacción de la acetilcolina con el receptor muscarínico en el músculo bronquial liso.

La liberación de Ca^{++} es mediada por el sistema de mensajero secundario que consiste de IP3 (inositol trifosfato) y DAG (diacilglicerol).

La broncodilatación posterior a la inhalación de Atrovent (bromuro de ipratropio) es local y específica del sitio en el pulmón y no de naturaleza sistémica.

La broncodilatación posterior a la inhalación de ATROVENT® es inducida por las concentraciones locales del fármaco, debido a su eficacia anticolinérgica en el músculo bronquial liso y no por concentraciones sistémicas del fármaco.

Las evidencias clínicas y preclínicas sugieren que ATROVENT® en aerosol no interfiere con las secreciones mucosas de las vías aéreas, con la motilidad mucociliar ni con el intercambio gaseoso.

Los estudios con tratamiento mayor de tres meses que involucran adultos asmáticos y pacientes con EPOC, y niños con asma, en los que la formulación HFA y la formulación CFC ha sido comparada, muestran que las dos formulaciones son terapéuticamente equivalentes.

En estudios controlados con una duración de 90 días en pacientes con broncoespasmos asociados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica y enfisema) se presentaron avances importantes en la función pulmonar, (FEV1 y FEF25-75% incrementos de 15% o más) dentro de 15 minutos posteriores a la administración de la dosis, alcanzando un pico en 1-2 horas, y con una duración en la mayoría de los pacientes hasta por 6 horas.

En estudios controlados con una duración de 90 días en pacientes con broncoespasmos asociados con asma, se observaron avances importantes en la función pulmonar (FEV1 incrementos de 15% o más) en 40% de los pacientes.

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

Absorción

El efecto terapéutico del ATROVENT® en aerosol se produce por medio de una acción local en las vías aéreas. Por lo tanto los períodos de tiempo de la broncodilatación y de la farmacocinética sistémica no son paralelos.

Después de la inhalación de porciones de dosis a partir de 10 a 30%, las cuales dependen de la formulación y de la técnica de inhalación, son generalmente depositadas en los pulmones. La mayor parte de la dosis es deglutida y pasa el tracto gastrointestinal.

La porción de la dosis depositada en los pulmones alcanza la circulación rápidamente (en minutos) y tiene una disponibilidad sistémica casi completa.

La excreción renal acumulada (0-24 h) del compuesto es aproximadamente 46% de la dosis administrada vía intravenosa, por debajo del 1% de una dosis oral y aproximadamente 3 – 13% de una dosis inhalada. Basándose en estos datos de la biodisponibilidad sistémica total de las dosis oral e inhalada del bromuro de ipratropio se estiman en un 2% y 7 al 28% respectivamente.

Distribución

Los parámetros cinéticos que describen la disposición del bromuro de ipratropio se calcularon a partir de las concentraciones plasmáticas después de la administración I.V.

Se observa una rápida disminución bifásica en las concentraciones plasmáticas. El volumen de distribución (V_z) es 338 L (≤ 4.6 L/kg). El fármaco se une en forma mínima (menos del 20%) a las proteínas plasmáticas. Los datos preclínicos indican que la amina cuaternaria del ipratropio no cruza la barrera hematoencefálica.

Biotransformación

Posterior a la administración intravenosa aproximadamente 60% de la dosis es metabolizada probablemente la mayor porción en el hígado por oxidación.

Los metabolitos conocidos, formados por hidrólisis, deshidratación o eliminación del grupo hidroximetil en la fracción de ácido trópico, muestran muy poca afinidad o ninguna con el receptor muscarínico y deben considerarse inactivos.

Los principales metabolitos urinarios se ligan escasamente al receptor muscarínico y se consideran no efectivos.

Eliminación

La vida media de la fase de eliminación terminal es de alrededor de 1.6 horas.

La depuración media total del fármaco se determinó en 2.3 L/min.

En un estudio de balance de excreción la excreción renal acumulativa (6 días) de la radioactividad relacionada con el fármaco (incluyendo el compuesto padre y todos los metabolitos) representó un 72.1% después de la administración intravenosa, 9.3% después de administración oral y 3.2% después de su inhalación. La radioactividad total excretada por las heces fue de 6.3% después de la aplicación intravenosa, 88.5% después de una dosis oral y 69.4% después de la inhalación. En cuanto a la excreción del fármaco radioactivo después de la administración intravenosa, la principal excreción ocurre a través de los riñones. La vida media de eliminación del fármaco radioactivo (incluyendo el compuesto padre y los meabolitos) es de 3.6 horas.

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

Ver Posología.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2016.