

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ATROVENT® (Bromuro de ipratropio)
Forma farmacéutica:	Solución para nebulizador
Fortaleza:	0,250 mg/ mL
Presentación:	Estuche por 10 ampolletas de PEBD con 2 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., MÉXICO D.F., MÉXICO.
Fabricante, país:	LABORATOIRE UNITHER, AMIENS, FRANCIA.
Número de Registro Sanitario:	M-07-169-R03
Fecha de Inscripción:	31 de octubre de 2007
Composición:	
Cada mL contiene:	
Bromuro de ipratropio (eq. a 0,261 mg de bromuro de ipratropio monohidratado)	0,250 mg
Cloruro de sodio	
Agua purificada	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Atrovent® está indicado para el tratamiento del broncoespasmo asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo bronquitis crónica y enfisema.

Atrovent® solución está indicado para su inhalación cuando se utiliza concomitantemente con beta adrenérgicos inhalados en el tratamiento del broncoespasmo agudo asociado con enfermedad obstructiva crónica incluyendo bronquitis crónica y asma.

Contraindicaciones:

Atrovent® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina, sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Precauciones:

Hipersensibilidad

Pueden presentarse reacciones de tipo alérgico tales como rash cutáneo, prurito, angioedema de la lengua, labios y cara, urticaria (incluyendo urticaria gigante), laringoespasmo, y reacciones de tipo anafiláctico.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que ATROVENT® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de ATROVENT® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones oculares

Atrovent® debe ser utilizado con precaución en pacientes predispuestos a glaucoma de ángulo cerrado.

Existen reportes aislados de complicaciones oculares (ej.: Midriasis, incremento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo cerrado y dolor ocular) cuando Atrovent® es administrado solo o en combinación con otros beta₂ agonistas adrenérgicos y ha estado en contacto con los ojos.

En caso de suscitarse molestias oculares como visión borrosa, halos visuales, o imágenes coloreadas en asociación debido a congestión conjuntival y edema corneal, debe sospecharse del desarrollo de glaucoma de ángulo cerrado. De presentarse éstos síntomas, deberá instituirse un tratamiento a base de gotas mióticas y acudir inmediatamente con el especialista.

Se debe instruir detalladamente a los pacientes para el uso adecuado de la solución de Atrovent® para inhalación. Se debe tener cuidado para que la solución no se encuentre en contacto con los ojos. Se sugiere que la solución nebulizada se administre mediante un adaptador bucal. Si esto último no es posible, se debe utilizar una mascarilla facial y ajustarse en forma adecuada para evitar fugas. En los pacientes, particularmente en riesgo de desarrollar glaucoma o con antecedentes de este, se debe indicar una protección especial de los ojos.

Efectos renales y urinarios.

Atrovent® debe ser utilizado con precaución en pacientes con obstrucción de las vías urinarias preexistentes (p.ej. hiperplasia prostática o con obstrucción del cuello de la vejiga).

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Atrovent® solución al 0.025% (frasco) contiene el preservativo cloruro de benzalconio y el estabilizador edetato disódico dihidratado. Cuando es inhalado, estos componentes pueden originar broncoespasmo en pacientes sensitivos con vías respiratorias hiper reactivas.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis teratogénesis 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 Rheus.

En estudios de inhalación de hasta 6 meses en ratas, perros y monos Rheus 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 efectos tumorigénicos o carcinogénicos en los estudios a largo plazo en ratas y ratones.

Los estudios para investigar la posible influencia del bromuro de ipratropio sobre la fertilidad, embriofetotoxicidad, y desarrollo peri/postnatal se realizaron en ratones, ratas y conejos.

Niveles altos de dosis orales, p. ej. 1000 mg/kg/día en la rata y 125 mg/kg/día en el conejo fueron maternotóxica para ambas especies y embriofetotóxica en la rata, donde el peso del feto se vio reducido. No se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento.

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 humano.

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:

Muchos de los efectos no deseados listados se pueden atribuir a las propiedades anticolinérgicas de Atrovent. Como en todas las terapias de inhalación Atrovent puede mostrar síntomas de irritación local.

Las reacciones secundarias fueron identificadas a partir de datos obtenidos en ensayos clínicos y de farmacovigilancia durante la post-comercialización del producto.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en ensayos clínicos fueron cefalea, irritación de garganta, tos, boca seca, trastornos de motilidad gastrointestinal (incluyendo estreñimiento, diarrea y vómito), náusea y mareos.

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad

Reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema inmune

Cefalea

Mareos

Trastornos oculares

Visión borrosa

Midriasis

Incremento en la presión intraocular

Glaucoma

Dolor ocular

Visión de halos

Hiperemia conjuntival

Edema corneal

Trastorno de acomodamiento

Trastornos cardiacos

Palpitaciones

Taquicardia supraventricular

Fibrilación atrial

Incremento del ritmo cardiaco

Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastinal

Irritación de garganta

Tos

Broncoespasmo

Broncoespasmo paradójico

Laringoespasmo

Garganta seca

Trastornos gastrointestinales

Boca seca

Náusea

Trastorno de motilidad gastrointestinal

Diarrea

Estreñimiento

Vómito

Estomatitis

Edema bucal

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Rash cutáneo

Prurito

Angioedema

Urticaria

Trastornos renales y urinarios

Retención urinaria

Posología y método de administración:

La dosis debe ser adaptada a los requisitos individuales y los pacientes deben mantenerse bajo supervisión médica durante el tratamiento. Se recomienda no exceder la dosis diaria recomendada durante el tratamiento agudo o de mantenimiento.

Si la terapia no produce una mejora significativa o si la condición del paciente empeora, se debe buscar asistencia médica para determinar un nuevo plan de tratamiento. Se debe advertir a los pacientes en caso de que ocurra un rápido empeoramiento o disnea aguda deben consultar un doctor inmediatamente.

Se recomiendan las siguientes dosis:

Frasco con 20 mL:

Ataque agudo:

Adultos (incluyendo ancianos) y mayores de 12 años:

2.0 mL (40 gotas = 0.5 mg de bromuro de ipratropio), se puede repetir la dosis administrada hasta que el paciente se encuentre estable. El tiempo transcurrido entre las dosis deberá ser indicado por el médico. Atrovent®, se puede administrar en combinación con beta agonistas por inhalación.

Debido a la limitada información en estos grupos de edad, las siguientes dosis recomendadas debe administrarse bajo supervisión del médico, él cual deberá indicar el tiempo transcurrido entre las dosis, así como sí procede, la administración concomitante con beta agonistas por inhalación.

Niños de 6 a 12 años:

1.0 ml (20 gotas = 0.25 mg de bromuro de ipratropio) se puede repetir la dosis administrada hasta que el paciente se encuentre estable.

Niños de 4 a 6 años:

0.4 - 1.0 ml (8 - 20 gotas = 0.1 - 0.25 mg de bromuro de ipratropio) se puede repetir la dosis administrada hasta que el paciente se encuentre estable.

Tratamiento de mantenimiento:

Adultos (incluyendo ancianos) y mayores de 12 años:

2.0 ml (40 gotas = 0.5 mg de bromuro de ipratropio) cada 6-8 horas.

Debido a la limitada información en estos grupos de edad, las siguientes dosis recomendadas debe administrarse bajo supervisión médica:

Niños de 6 a 12 años:

1.0 ml (20 gotas = 0.25 mg de bromuro de ipratropio) cada 6-8 horas.

Niños de 4 a 6 años:

0.4 - 1.0 ml (8- 20 gotas = 0.1 - 0.25 mg de bromuro de ipratropio) cada 6-8 horas.

Ampolletas:

Adultos (incluyendo ancianos) y mayores de 12 años.

1 ampolleta con monodosis cada 6-8 horas.

Ataque agudo:

Adultos (incluyendo ancianos) y mayores de 12 años:

1 ampolleta con monodosis, podrá repetirse la administración hasta que el paciente se encuentre estable. El intervalo entre las administraciones deberá ser indicado por el médico. Atrovent® se puede administrar en combinación con beta agonistas mediante inhalación.

Instrucciones de uso

Favor de leer las instrucciones cuidadosamente, para asegurar la administración correcta.

Atrovent® solución para inhalación y las soluciones de cromoglicolato de sodio que contengan el preservativo cloruro de benzalconio, no deberán administrarse simultáneamente en el mismo nebulizador ya que pudiesen precipitarse.

Frasco de 20 mL:

La dosis indicada por el médico deberá ser diluida con solución fisiológica hasta un volumen total de 3 a 4 mL, nebulizada e inhalada hasta que se haya consumido. La solución deberá ser diluida nuevamente antes de cada uso, por lo que cualquier residuo deberá ser desechado.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La administración concomitante crónica de ATROVENT® con otros fármacos anticolinérgicos no ha sido estudiada; por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante crónica de ATROVENT® con otros anticolinérgicos.

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

El riesgo de desarrollar glaucoma agudo en pacientes con antecedentes de éste (Ver sección de Precauciones Generales) puede verse incrementados cuando se administra simultáneamente Atrovent® y beta miméticos.

Alteraciones en los resultados de las 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

No se conoce si el bromuro de ipratropio se excreta en la leche materna. Es improbable que el bromuro de ipratropio alcance al recién nacido en magnitudes importantes, especialmente cuando se administra por inhalación. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se administre el medicamento a madres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios en los efectos en la habilidad de manejar y operar maquinaria. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos que pueden experimentar efectos no deseados tales como mareo, trastorno de acomodamiento, midriasis y visión borrosa durante el tratamiento con Atrovent. Por lo tanto, se debe recomendar tomar precauciones cuando se maneje u opere maquinaria.

Sobredosis:

No se han reportado síntomas específicos por sobredosificación. En vista del amplio margen terapéutico de Atrovent®, no son de esperarse síntomas anticolinérgicos de gravedad. Pueden llegar a presentarse leves manifestaciones sistémicas de tipo anticolinérgico,

incluyendo sequedad bucal, trastornos de la acomodación ocular y taquicardia. Estas deberán desaparecer al poco tiempo de suspender la administración del medicamento.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Anticolinérgicos

Código ATC: R03BB01

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

El ipratropio tiene una depuración media total de 2.3 L/min y un clearance renal de 0.9 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.

Farmacodinamia:

El bromuro de ipratropio, principio activo de Atrovent® 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 IP_3 (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.

Las evidencias clínicas y preclínicas sugieren que Atrovent® no presenta efectos deletéreos con las secreciones mucosas de las vías aéreas, con la motilidad mucociliar ni con el intercambio gaseoso.

En estudios controlados con una duración de 85 - 90 días en pacientes con broncoespasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica y enfisema) se presentaron mejorías importantes en la función pulmonar, dentro de los 15 minutos posteriores a la administración de la dosis, alcanzando un pico en 1-2 horas, y con una duración hasta por 4 - 6 horas.

El efecto broncodilatador de Atrovent® en el tratamiento del broncoespasmo agudo asociado con asma ha sido demostrado en estudios clínicos en adultos y en niños mayores de 6 años de edad. En la mayoría de estos estudios Atrovent® fue administrado en combinación con un beta agonista inhalado.

A pesar de que los datos son limitados, Atrovent® ha mostrado tener un efecto terapéutico en el tratamiento del broncoespasmo asociado con bronquiolitis viral y displasia broncopulmonar en recién nacidos e infantes.

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

Absorción

El efecto terapéutico de Atrovent® se produce por medio de una acción local en las vías aéreas. Los períodos de tiempo de la broncodilatación y de la farmacocinética sistémica no son paralelos.

Dependiendo de la formulación y de la técnica, después de la inhalación de 10 a 30% de la dosis es depositada generalmente en los pulmones. La mayor parte de la dosis es deglutida y pasa al tracto gastrointestinal.

La porción de la dosis depositada en los pulmones alcanza la circulación rápidamente (en minutos).

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.

Tomando esto en cuenta, las porciones de dosis ingeridas de bromuro de ipratropio no contribuyen de manera relevante a la exposición sistémica.

Distribución

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

Se observó una rápida disminución bifásica en las concentraciones plasmáticas. El volumen de distribución aparente en estado estacionario (Vdss) es aproximadamente 176 L (≈ 2.4 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 que se unen pobremente al receptor muscarínico principal se consideran como inefectivos.

Eliminación

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

El ipratropio tiene una depuración media total de 2.3 L/min y un clearance renal de 0.9 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:

No procede.

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