



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BROMURO DE TIOTROPIO

2. VIA DE ADMINISTRACION

INHALATORIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios. Anticolinérgicos.

Código ATC: R03BB04.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El bromuro de tiotropio es un antagonista específico de los receptores muscarínicos de acción prolongada, denominado con frecuencia anticolinérgico en la práctica clínica. El bromuro de tiotropio inhibe los efectos colinérgicos (broncoconstrictores) de la acetilcolina, liberada de las terminaciones nerviosas parasimpáticas, uniéndose a los receptores muscarínicos de la musculatura lisa bronquial. Tiene una afinidad similar por los diferentes subtipos de receptores muscarínicos, M_1 a M_5 .

En las vías aéreas, el bromuro de tiotropio antagoniza, de forma competitiva y reversible, los receptores M_3 provocando relajación de la musculatura lisa bronquial. El efecto fue dependiente de la dosis y duró más de 24 horas.

Es probable que la duración prolongada del efecto sea debida a su disociación muy lenta de los receptores M_3 , presentando una vida media de disociación significativamente más prolongada que la del ipratropio.

Como anticolinérgico N-cuaternario, el bromuro de tiotropio es tópicamente bronco selectivo cuando se administra por inhalación, demostrando un rango terapéutico aceptable antes de que aparezcan efectos anticolinérgicos sistémicos.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Después de la inhalación del polvo seco en voluntarios jóvenes sanos, la biodisponibilidad absoluta del 19,5% sugiere que la fracción que alcanza el pulmón es altamente biodisponible. Las soluciones orales de tiotropio tienen una biodisponibilidad absoluta del 2 - 3%.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se observaron concentraciones plasmáticas máximas de tiotropio 5 - 7 minutos después de la inhalación.

En el estado de equilibrio, los niveles plasmáticos máximos de tiotropio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fueron de 12,9 pg/mL y disminuyeron rápidamente según un modelo multicompartmental. Las concentraciones plasmáticas valle en el estado de equilibrio fueron de 1,71 pg/mL.

Distribución

Tiotropio tiene una unión a proteínas plasmáticas del 72% y un volumen de distribución de 32 L/kg. Se desconocen las concentraciones locales en el pulmón, pero la forma de administración sugiere concentraciones sustancialmente superiores en este órgano. Los estudios en ratas han mostrado que el bromuro de tiotropio no atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado significativo.

Biotransformación

El grado de biotransformación es bajo. Ello se hace evidente por una excreción urinaria del 74% de fármaco inalterado, después de una dosis intravenosa en voluntarios jóvenes sanos. El éster del bromuro de tiotropio se fragmenta de manera no enzimática al alcohol (N-metilescopina) y al ácido (ácido ditienilglicólico), que son inactivos sobre los receptores muscarínicos. Los ensayos *in vitro* en microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que alguna proporción adicional del fármaco (< 20% de la dosis después de administración intravenosa) se metaboliza mediante oxidación dependiente del citocromo P-450 (CYP) y posterior conjugación con glutatión, a varios metabolitos de Fase II.

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos revelan que la vía enzimática puede ser inhibida por los inhibidores del CYP2D6 (y CYP3A4), quinidina, ketoconazol gestodeno. Así pues, el CYP2D6 y CYP3A4 están implicados en la vía metabólica que es responsable de la eliminación de una fracción inferior de la dosis.

Incluso a concentraciones supra terapéuticas, el bromuro de tiotropio no inhibe a las isoenzimas del citocromo CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A en microsomas hepáticos humanos.

Eliminación

La vida efectiva de tiotropio en pacientes con EPOC oscila entre 27 y 45 h. El aclaramiento total fue de 880 mL/min después de la administración de una dosis intravenosa a voluntarios jóvenes sanos.

El tiotropio administrado intravenosamente se excreta inalterado principalmente en la orina (74%).

Después de la inhalación del polvo seco por pacientes con EPOC hasta el estado estacionario, la excreción urinaria es del 7% (1,3 µg) del fármaco inalterado durante 24 horas, permaneciendo el resto del fármaco sin absorber en el intestino, eliminándose por las heces. El aclaramiento renal de tiotropio es superior al aclaramiento de creatinina, indicando la existencia de una secreción a la orina.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Después de una inhalación una vez al día por pacientes con EPOC en tratamiento crónico, se alcanzó el estado de equilibrio farmacocinético al cabo del día 7, sin que se produjera una acumulación posterior.

Linealidad

El tiotropio muestra una farmacocinética lineal en el intervalo terapéutico independientemente de la formulación.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Muchos de los efectos observados en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad para la reproducción podrían explicarse por las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio. En animales normalmente se observó una reducción del consumo de alimentos, inhibición del aumento de peso corporal, sequedad de boca y nariz, reducción del lagrimeo y la salivación, midriasis y aumento de la frecuencia cardíaca. Otros efectos relevantes observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron: irritación leve del tracto respiratorio en ratas y ratones, puesta de manifiesto por aparición de rinitis y cambios en el epitelio de la cavidad nasal y la laringe, y prostatitis junto con depósitos de proteínas y litiasis de la vejiga en ratas.

Los efectos nocivos sobre la gravidez, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal únicamente se pudieron demostrar en los niveles de dosis tóxicas para las madres. El bromuro de tiotropio no fue teratogénico en ratas ni conejos. En un estudio general de reproducción y fertilidad en ratas, no hubo ninguna indicación de ningún efecto adverso sobre la fertilidad o el apareamiento de los progenitores tratados o de sus crías a ninguna dosis.

Los cambios respiratorios (irritación) y urogenitales (prostatitis) y la toxicidad sobre la reproducción, fueron observados con la exposición local o sistémica a dosis cinco veces superiores a la dosis terapéutica. Los estudios sobre genotoxicidad y potencial carcinogénico no mostraron un peligro especial para el ser humano.

4. INDICACIONES

Concentración 18 µg y 9 µg

Adultos

Terapia de mantenimiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica, enfisema).

Tratamiento de mantenimiento de la disnea asociada.

Tratamiento en la prevención de las exacerbaciones.

Concentración de 2,5 µg

Adultos



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Tratamiento y profilaxis de la broncoconstricción en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), reversible e irreversible.

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento del asma persistente de moderada a grave en los que el tratamiento con corticosteroides inhalados no es suficiente.

Niños y adolescentes

Mayores de 6 años

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento del asma persistente de moderada a grave en los que los medicamentos con corticosteroides inhalados no son suficiente.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Concentración 18 µg y 9 µg

Adultos

18 µg/día: 1 inhalación/día a la misma hora.

Concentración de 2,5 µg

Adultos y niños mayores de 6 años

5 µg administrados en 2 inhalaciones (cada una 2,5 µg) una vez al día y a la misma hora.

5.2. Dosis máxima

Concentración 18 µg y 9 µg

Adultos: 18 µg/día.

Concentración de 2,5 µg

Adultos y niños mayores de 6 años: 5 µg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 mL/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina \leq 50 mL/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad avanzada (\geq 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad pediátrica (\leq 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 6 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Cada producto tiene información relativa al modo de uso de su dispositivo dosificador particular. Al respecto, se debe leer el prospecto interno. Para la mayoría, por lo general, aplican las siguientes recomendaciones:

Agitar por algunos segundos el dispositivo dosificador para mezclar adecuadamente su contenido.

Cuando el inhalador sea nuevo o no se haya empleado por más de una semana se debe presionar o accionar el disparador una o dos veces al vacío antes de usarlo.

Expirar fuera del dispositivo, colocar la boquilla entre los dientes y apretar los labios. Presionar el disparador con firmeza para expeler el medicamento y al mismo tiempo inhalar de manera fuerte y profunda. Mantener la inhalación y retener el aliento por algunos segundos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes (\geq 1/10)
- Frecuentes (\geq 1/100, $<$ 1/10)
- Poco frecuentes (\geq 1/1000, $<$ 1/100)
- Raras (\geq 1/10.000, $<$ 1/1.000)
- Muy raras ($<$ 1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En pacientes con EPOC

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Deshidratación.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Mareo, cefalea, alteraciones del gusto.

Raras: Insomnio.

Trastornos oculares

Raras: Glaucoma, aumento de la presión intraocular, visión borrosa

Trastornos cardiacos

Raras: Fibrilación auricular, palpitaciones, taquicardia supraventricular, taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Faringitis, disfonía, tos.

Raras: Broncoespasmo, epistaxis, laringitis.

Frecuencia no conocida: Sinusitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Sequedad de la boca.

Poco frecuentes: Estreñimiento, candidiasis orofaríngea.

Raras: Reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, disfagia, náuseas, caries dental.

Frecuencia no conocida: Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico, estomatitis, náuseas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, erupción.

Raras: Edema angioneurótico, urticaria, infección de la piel/úlceras en la piel, piel seca.

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas), reacción anafiláctica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Tumefacción en articulación

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Retención urinaria, disuria.

Raras: Infección del tracto urinario.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En pacientes con asma

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Deshidratación.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Mareo, cefalea, alteraciones del gusto, insomnio.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Glaucoma, aumento de la presión intraocular, visión borrosa

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Palpitaciones

Frecuencia no conocida: Fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Faringitis, disfonía, tos, broncoespasmo.

Raras: Epistaxis.

Frecuencia no conocida: Sinusitis, laringitis.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Sequedad de la boca, candidiasis orofaríngea.

Raras: Estreñimiento, gingivitis, estomatitis.

Frecuencia no conocida: Reflujo gastroesofágico, glositis, disfagia, náuseas, caries dental, obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico, náuseas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción.

Raras: Edema angioneurótico, prurito, urticaria, hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas).

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica, infección de la piel/úlceras en la piel, piel seca.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Tumefacción en articulación.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Infección del tracto urinario.

Frecuencia no conocida: Retención urinaria, disuria.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β de acción prolongada o corticosteroides inhalados (LABA o ICS) no se ha visto que alteren la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Es un broncodilatador de mantenimiento y de administración una vez al día, no debe ser utilizado para el tratamiento inicial de episodios agudos de broncoespasmos, ej. terapia de rescate.

Pueden ocurrir reacciones inmediatas de hipersensibilidad después de la administración de la inhalación de polvos del producto.

Las medicinas inhaladas pueden causar broncoespasmos inducido por inhalación.

Debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Así mismo, en pacientes con: infarto de miocardio reciente (menor de 6 meses); cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco en el año previo.

Su uso en pacientes con disfunción renal severa o moderada debe ser monitoreado continuamente.

Deben tomarse precauciones para no permitir que el polvo entre en los ojos.

Si se presentan complicaciones oculares debe ser consultado con un especialista.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Las gotas mióticas solas no son consideradas como tratamiento efectivo.
Este producto no debe ser utilizado más de una vez al día.
La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

8.2. Embarazo

Se dispone de una cantidad muy limitada de datos del uso de tiotropio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva a dosis clínicamente relevantes. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. Aunque los estudios en roedores muestran que la excreción del bromuro de tiotropio en la leche materna es en pequeña cantidad, no se recomienda su uso durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con bromuro de tiotropio debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con bromuro de tiotropio para la mujer.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareo o visión borrosa puede influir la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Hipersensibilidad a la atropina o sus derivados, por ej. ipratropio u oxitropio.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las dosis elevadas de bromuro de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos.

No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 microgramos de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Adicionalmente, después de la administración de dosis de hasta 170 microgramos de bromuro de tiotropio durante 7 días a voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos relevantes aparte de la sequedad de boca. En un estudio de dosis múltiple llevado a cabo en pacientes con EPOC, con una dosis diaria máxima de 43 microgramos de bromuro de tiotropio durante un período de cuatro semanas, no se observaron reacciones adversas significativas.

La intoxicación aguda por ingestión oral accidental de cápsulas de bromuro de tiotropio es poco probable, debido a su baja biodisponibilidad oral.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe observar al paciente con tratamiento sintomático y de soporte.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Inhalatoria Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Este producto no debe ser utilizado como terapia de alivio de los síntomas agudos de la EPOC.

Si con el uso de este medicamento se produce empeoramiento agudo de los síntomas, suspéndase su uso y consulte inmediatamente al médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2019