

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Atrovent® N**  
**brometo de ipratrópio**

## FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

**Aerossol dosificador:** frasco com 10 ml (corresponde a 200 doses) acompanhado de bocal.

### INALAÇÃO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

#### Composição

Cada dose do aerossol contém 0,020 mg de brometo de ipratrópio, correspondentes a 0,016 mg de ipratrópio (cada ml da solução aerossol contém 0,4 mg de brometo de ipratrópio).

Excipientes: ácido cítrico, água purificada, álcool etílico, HFA 134a.

## OUTRAS FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Solução a 0,025% para inalação: frasco com 20 ml.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ATROVENT N tem como princípio ativo o brometo de ipratrópio, que é um composto de amônio quaternário com propriedades anticolinérgicas (parassimpaticolíticas). Em estudos pré-clínicos, parece atuar na inibição do reflexo vagal, antagonizando a ação da acetilcolina, o agente transmissor liberado pelo nervo vago. Agentes anticolinérgicos impedem o aumento da concentração intracelular de cálcio causado pela interação da acetilcolina com o receptor muscarínico na musculatura lisa brônquica.

A liberação de cálcio é mediada pelo sistema de segundo mensageiro que consiste em IP<sub>3</sub> (inositol trifosfato) e DAG (diacilglicerol).

A broncodilatação observada após a inalação de ATROVENT N (brometo de ipratrópio) é devido primariamente a sua ação local e específica para o pulmão, não apresentando natureza sistêmica.

Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que ATROVENT N não possui efeitos prejudiciais sobre a secreção mucosa das vias aéreas, o *clearance* mucociliar e a troca gasosa.

### **Farmacocinética**

O efeito terapêutico de ATROVENT N é produzido por ação local nas vias aéreas. A broncodilatação e a farmacocinética sistêmica não correm em paralelo.

Após inalação, 10 a 30% da dose geralmente é depositada nos pulmões, dependendo da formulação e da técnica de inalação. A maior parte da dose é deglutida e passa para o trato gastrointestinal.

A porção da dose depositada nos pulmões alcança a circulação rapidamente (dentro de minutos).

A excreção renal cumulativa (0-24 horas), do composto inalterado é de aproximadamente 46% de uma dose administrada por via endovenosa, abaixo de 1 % de uma dose oral e cerca de 3-13% de uma dose inalada. Baseado nestes dados, estimou-se que a biodisponibilidade sistêmica total da dose oral e inalada de brometo de ipratrópio esteja na faixa de 2% e 7 a 28%, respectivamente.

Levando isso em consideração, a ingestão de parte da dose de brometo de ipratrópio não contribui de forma relevante para exposição sistêmica.

Após a inalação de brometo de ipratrópio com propelente HFA 134a ou CFC, a excreção renal cumulativa durante 24 horas foi de cerca de 12% e 10%, respectivamente.

Estudos clínicos com duração de até 3 meses envolvendo pacientes adultos asmáticos e com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e crianças asmáticas, nos quais as formulações com HFA e CFC foram comparadas, mostraram que as formulações são terapeuticamente equivalentes.

Os parâmetros farmacocinéticos que descrevem a distribuição de ipratrópio foram calculados a partir dos dados de concentração plasmática, após administração intravenosa.

Observa-se um rápido declínio bifásico nas concentrações plasmáticas. O volume de distribuição aparente no estado estacionário ( $V_{dss}$ ) é de aproximadamente 176 L ( $\approx 2,4$  L / kg). Menos de 20% da droga liga-se às proteínas plasmáticas. A amina quaternária ipratrópio não atravessa a barreira hematoencefálica.

A meia-vida da fase terminal de eliminação é de aproximadamente 1,6 horas.

A depuração total do ipratrópio é de 2,3 L/min e a depuração renal de 0,9 L/min. Após administração endovenosa, cerca de 60% da dose é metabolizada, provavelmente em sua maioria, por oxidação hepática. Em um estudo sobre balanço da excreção, a excreção renal cumulativa (6 dias) do fármaco radioativo (incluindo sua forma inalterada e seus metabolitos) representou 72,1% após a administração endovenosa, 9,3% após a administração oral e 3,2% após a inalação. A radioatividade total excretada pelas fezes foi de 6,3% após administração endovenosa, 88,5% após uso oral e 69,4% após a inalação. Os rins excretam a maior parte da droga radioativa após a administração endovenosa. A meia-vida de eliminação do fármaco-radioativo (a substância ativa e metabolitos) é de 3,6 horas. Os principais metabolitos urinários se ligam fracamente ao receptor muscarínico e devem ser considerados inefetivos.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos controlados de 90 dias em pacientes com broncoespasmo associado à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (bronquite crônica e enfisema), observou-se uma significativa melhora na função pulmonar dentro de 15 minutos, alcançando o pico em 1 a 2 horas e persistindo, na maioria dos pacientes, até 4-6 horas [1-5].

Em estudos controlados de 90 dias em pacientes com broncoespasmo associado à asma, observou-se uma significativa melhora na função pulmonar (um aumento no  $VEF_1$  de 15%) em 51% dos pacientes estudados. [6-7].

Evidências Clínicas e Pré-clínicas sugerem que ATROVENT N não leva a efeitos deletérios na secreção de muco nas vias respiratórias, no *clearance* mucociliar [8-11] ou nas trocas gasosas [12].

1. Poppius H, Salorinne Y. Comparative trial of a new anticholinergic bronchodilator, SCH-1000, and salbutamol in chronic bronchitis. Br Med J 1973;4:134-136. (P73-0020 / MF-Nr. ATRO0002)

2. Lulling J, Delwiche JP, Ledent C, Prignot J. Controlled trial of the effect of repeated administration of ipratropium bromide on ventilatory function of patients with severe chronic airway obstruction. *Br J Dis Chest* 1980;74:135-141. (P80-0141 / MF-Nr. ATRO0027)
3. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *New England Journal of Medicine* 1984; 311:421-425 (R94-1153)
4. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, Britt EJ, Cugell DW, Cummiskey JM, Delorenzo L, Gilman MJ, Gross GN, Gross NJ, Kotch A, Lakshminarayan S, Maguiere G, Miller M, Plummer A, Renzetti A, Sackner MA, Skorodin MS, Wanner A, Watanabe S. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-center study. *Am J Med* 1986;81(Suppl 5A):81-90. (P87-0454 / MF-Nr. 0086)
5. Karpel JP. Bronchodilator responses to anticholinergic and beta-adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991;99(4): 871-876. (P91-3468 / MF-Nr. 3223)
6. Storms WW, Bodman SF, Nathan RA, Busse WW, Bush RK, Falliers CJ, O'Hollaren JD, Weg JG. Use of ipratropium bromide in asthma. Results of a multi-clinic study. *Am J Med* 1986;81(Suppl 5A):61-66. (P87-1168 / MF-Nr. 0238)
7. Yeager H, Weinberg Rm, Kaufman LV, Katz S. Asthma: comparative bronchodilator effects of ipratropium bromide and isoproterenol. *J Clin Pharmacol* 1976;16:198-204. (P76-0072 / MF-Nr. ATRO0011, TRS 0046)
8. Sackner MA, Chapman GA, Dougherty RD. Effects of nebulised ipratropium bromide and atropine sulphate on tracheal mucous velocity and lung mechanics in anaesthetised dogs. *Respiration* 1977;34:181-185. ( P77-0117 / MF-Nr. ATRO0016)
9. Wanner A. Effect of ipratropium bromide on airway mucociliary function. *Am J Med* 1986;81:23-27. (P87-1173 / MF-Nr. 0164)
10. Francis RA, Thomson ML, Pavia D, Douglas RB. Ipratropium bromide: mucociliary clearance rate and airway resistance in normal subjects. *Br J Dis Chest* 1977;71:173-178. (P77-0094 / MF-Nr. ATRO0014)
11. Pavia D, Bateman JRM, Sheahan NF, Clarke SW. Clearance of lung secretions in patients with chronic bronchitis: effect of terbutaline and ipratropium bromide aerosols. *Eur J Respir Dis* 1980;61:245-253. (P80-0181 / MF-Nr. ATRO0029)
12. Gross NJ, Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxaemic patients with chronic obstructive

pulmonary disease. Comparison with a beta-adrenergic agent. Am Rev Respir Dis 1987;136:1091-1094. (P87-5707 / MF-Nr. 0217)

## **INDICAÇÕES**

ATROVENT N é indicado como broncodilatador no tratamento de manutenção do broncoespasmo associado à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), que inclui bronquite crônica, enfisema e asma.

## **CONTRAINDICAÇÕES**

ATROVENT N é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à atropina ou a seus derivados e/ou a quaisquer componentes da fórmula.

## **MODO DE USAR**

As instruções de uso devem ser cuidadosamente lidas para garantir o uso correto do medicamento.

O uso correto do aerossol dosificador é essencial para o sucesso do tratamento.

Pressionar a válvula duas vezes antes do aerossol dosificador ser utilizado pela primeira vez.

Antes de cada uso, as seguintes recomendações devem ser observadas:

- 1 - Retirar a tampa protetora.
- 2 - Expirar profundamente.
- 3 - Segurar o aerossol dosificador como mostrado na figura e fechar os lábios ao redor do bocal. A seta e a base do frasco devem estar apontando para cima.



4 - Inspirar tão profundamente quanto possível, pressionando a base do frasco firmemente ao mesmo tempo a fim de liberar uma dose. Segure a respiração por alguns segundos, então remova o bocal e expire.

Os mesmos passos devem ser seguidos para a segunda inalação.

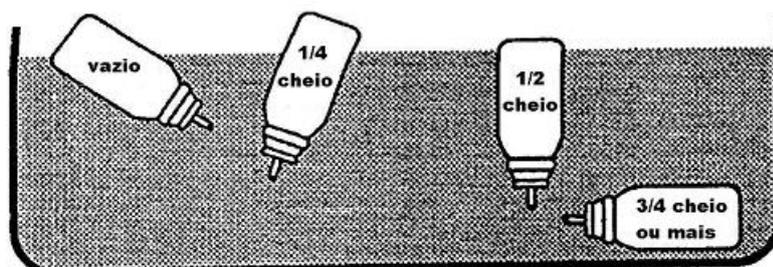
- 5 - Recoloque a tampa protetora após o uso.

6 - Se o aerossol dosificador não for utilizado por um período de pelo menos três dias, a válvula deve ser acionada uma vez antes de seu uso.

Como o frasco não é transparente, não é possível visualizar quando o mesmo estiver vazio. O aerossol dosificador deve liberar 200 doses. Quando todas essas doses tiverem sido liberadas, o aerossol ainda parecerá conter uma pequena quantidade de líquido. O aerossol deve, porém, ser substituído porque você pode não mais receber a quantidade certa para o seu tratamento.

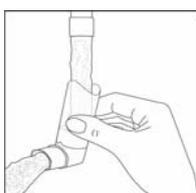
A quantidade no seu aerossol pode ser verificada como segue:

- Agitando o inalador, você pode observar se ainda resta algum líquido.
- Remova o frasco do bocal plástico e coloque-o em um vasilhame com água. O conteúdo do frasco pode ser estimado pela observação de sua posição na água.



Limpe seu inalador pelo menos uma vez por semana. É importante manter o bocal de seu inalador sempre limpo para garantir que o medicamento não acumule nas paredes e bloqueie o spray. Para a limpeza, primeiramente retire a tampa e remova o frasco do inalador. Passe água morna pelo inalador até que este não apresente mais medicamento acumulado em suas paredes e/ou sujeira visível.

Após a limpeza, sacuda o inalador e deixe-o secar sem usar nenhum sistema de aquecimento. Uma vez que o bocal estiver seco, reintroduza o frasco e coloque a tampa.



**Observações:**

O bocal foi desenvolvido especialmente para ATROVENT N, para assegurar que o paciente receberá a quantidade certa de medicamento. O bocal de ATROVENT N não deve ser usado com nenhum outro aerossol dosificador e não se deve utilizar ATROVENT N com nenhum outro bocal se não o que acompanha o produto.

O frasco encontra-se sob pressão e não deve, de maneira alguma, ser perfurado ou exposto a temperaturas acima de 50°C.

**POSOLOGIA**

ATROVENT N aerossol deve ser inalado por via oral

A dose de ATROVENT N deve ser adaptada individualmente, conforme a necessidade e os pacientes devem ser mantidos sobre supervisão médica durante o tratamento. Recomendam-se 2 *puffs*, 4 vezes ao dia para adultos e crianças acima de 6 anos. Visto que a exigência de doses maiores pode indicar a necessidade de uma terapia adicional, não se deve exceder uma dose diária total de 12 *puffs*. Se a terapia não produzir uma melhora significativa ou o paciente piorar, deve-se determinar um novo esquema de tratamento. Os pacientes devem ser instruídos a procurar um médico imediatamente no caso de dispnéia aguda ou piora rápida da dispnéia (dificuldade de respiração). No caso de exacerbações agudas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, pode-se utilizar ATROVENT solução para inalação.

**Conduta em caso de esquecimento de dose**

Se o paciente não tomar uma dose e não apresentar nenhum sintoma, deve tomar a próxima dose de Atrovent N no horário habitual. No entanto, se esquecer de tomar uma dose e sintomas respiratórios aparecerem, a dose esquecida deve ser administrada imediatamente e o seu esquema de doses deve ser reiniciado.

**ADVERTÊNCIAS**

Alguns pacientes, quando usarem a nova formulação pela primeira vez, podem notar que o sabor é levemente diferente da formulação contendo CFC, porém, esta diferença no sabor não traz nenhuma consequência em termos de segurança e eficácia da nova formulação e que as formulações mostram ser intercambiáveis para todos os propósitos práticos.

ATROVENT N deve ser usado com prudência em pacientes com predisposição a glaucoma de ângulo fechado ou com patologia obstrutiva do trato urinário

inferior pré-existente, (como, obstrução do colo da bexiga ou hiperplasia da próstata).

Pacientes com fibrose cística podem estar mais sujeitos a distúrbios na motilidade gastrointestinal.

Reações de hipersensibilidade imediata podem ocorrer após administração de ATROVENT N, como demonstrado por casos raros de urticária, angioedema, erupção cutânea, broncoespasmo, edema orofaríngeo e anafilaxia.

Embora raros, já foram relatados efeitos oculares (como midríase, aumento da pressão intra-ocular, glaucoma de ângulo fechado e dor ocular) quando o conteúdo de aerossóis contendo brometo de ipratrópio, combinados ou não com beta-2-agonistas, atingiu inadvertidamente os olhos. Portanto, os pacientes devem ser orientados quanto à correta administração de ATROVENT N aerossol.

Desconforto ou dor ocular, visão embaçada, visão de imagens coloridas ou halos em associação com olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntiva e edema de córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Desenvolvendo-se qualquer desses sintomas, deve-se administrar soluções mióticas e procurar um especialista imediatamente.

Deve-se tomar cuidado para que o medicamento não entre em contato com os olhos. Uma vez que o aerossol dosificador é aplicado dentro da boca e controlado manualmente, o risco do medicamento entrar em contato com os olhos é limitado.

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser advertidos de que durante o tratamento com ATROVENT N podem ocorrer efeitos indesejáveis tais como tonturas, distúrbio acomodação visual, midríase e visão turva. Portanto, deve-se recomendar cautela ao dirigir automóveis ou operar máquinas. Se os pacientes apresentarem os eventos adversos mencionados acima devem evitar tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas.

### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

A segurança do uso de ATROVENT N durante a gravidez não está estabelecida. Os benefícios com o uso de ATROVENT N durante a gravidez ou quando há suspeita de gravidez devem ser considerados contra o possível perigo ao feto. Estudos pré-clínicos não mostraram efeitos embriotóxicos nem

teratogênicos após inalação ou aplicação intranasal de doses consideravelmente mais altas que as recomendadas para o homem.

Brometo de ipratrópio está classificado na categoria de risco B na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Não se sabe se ATROVENT N é excretado no leite materno. Embora cátions quaternários insolúveis em lipídios passem para o leite materno, não é de se esperar que o brometo de ipratrópio alcance o recém-nascido de maneira importante, quando administrado por inalação. Entretanto, como muitas drogas são excretadas no leite materno, ATROVENT N deve ser administrado com cuidado a lactantes.

Estudos pré-clínicos realizados com brometo de ipratrópio não mostraram nenhum evento adverso na fertilidade. Não há dados clínicos disponíveis para o brometo de ipratrópio sobre a fertilidade.

#### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO.**

Desconhecem-se restrições especiais para o uso do produto em pacientes com idade acima de 65 anos.

Em crianças, devido a informações insuficientes, deve-se administrar ATROVENT N aerossol somente sob orientação médica e supervisão de um adulto.

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Beta-adrenérgicos e derivados da xantina podem intensificar o efeito broncodilatador.

Interações do Atrovent N com alimentos e/ou testes laboratoriais não foram investigadas.

#### **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Muitos dos eventos adversos listados podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas de ATROVENT N. Assim como acontece com toda terapia inalatória, no tratamento com ATROVENT N pode ocorrer sintomas de irritação local. Os eventos adversos foram identificados a partir de dados obtidos em estudos clínicos e pela farmacovigilância durante o uso após a aprovação do medicamento.

As reações adversas mais frequentemente relatadas em estudos clínicos foram cefaleia, tontura, irritação na garganta, tosse, boca seca, náusea e distúrbios da motilidade gastrointestinal.

Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade, reação anafilática.

Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia, tontura.

Distúrbios oculares: visão turva, midríase, aumento da pressão intra-ocular, glaucoma, dor ocular, visão de halos, hiperemia conjuntival, edema de córnea, distúrbios na acomodação visual.

Distúrbios cardíacos: palpitações, taquicardia supraventricular, fibrilação atrial, aumento da frequência cardíaca (taquicardia).

Distúrbios respiratórios: irritação na garganta, tosse, broncoespasmo, broncoespasmo paradoxal, espasmo da laringe, edema oro-faríngeo, garganta seca.

Distúrbios gastrointestinais: boca seca, náusea, distúrbios da motilidade gastrointestinal, diarreia, constipação, vômito, estomatite, erupção cutânea.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo: *rash*, prurido, edema angioneurótico, urticária.

Distúrbios renais: retenção urinária.

## **SUPERDOSE**

Até o momento não foram observados sintomas de superdose. Em vista do amplo uso e da administração local de ATROVENT N, não é de se esperar que ocorram sintomas anticolinérgicos de maior gravidade. Manifestações sistêmicas menores do tipo anticolinérgico podem ocorrer, como boca seca, distúrbios de acomodação visual e taquicardia.

## **ARMAZENAGEM**

Manter ATROVENT N aerossol em temperatura ambiente (15°C a 30°C). O recipiente do aerossol encontra-se sob pressão e não deve, de maneira alguma, ser forçado ou exposto a temperaturas acima de 50°C. O frasco, mesmo vazio, não deve ser perfurado. Não use ou guarde perto do calor (temperaturas superiores a 50°C); nunca ponha esta embalagem no fogo direto ou no incinerador. Guarde em ambiente ventilado.

**DIZERES LEGAIS**

MS1.0367.0004

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Esta bula é atualizada continuamente. Por favor, proceda à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

**Fabricado e embalado por:**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein - Alemanha

**Importado por:**

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Regis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800-7016633

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

São Paulo, Dezembro de 2012