

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atrovent Unidose, 0,25 mg/ 2 ml, solução para inalação por nebulização

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ampola-unidose (2 ml) contém 261 µg de brometo de ipratrópio, correspondendo a 250 µg de brometo de ipratrópio anidro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para inalação por nebulização.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Atrovent Unidose pode ser usado concomitantemente com β -agonistas inalatórios, no tratamento de obstrução reversível das vias aéreas, tal como a asma, em doentes que não respondem ao tratamento isolado com β -agonistas inalatórios.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deverá ser adaptada às necessidades individuais do doente, e os doentes deverão ser mantidos sob vigilância médica durante o tratamento. É aconselhável não exceder a dose diária recomendada durante o tratamento agudo ou de manutenção.

Salvo prescrição em contrário, recomendam-se as seguintes posologias:

- Crianças dos 6 aos 12 anos:

Uma ampola-unidose; é possível proceder a administrações repetidas até se verificar estabilização do doente. O intervalo de tempo entre as doses pode ser determinado pelo médico.

Atrovent Unidose pode ser administrado em combinação com um agonista beta inalado.

- Crianças de idade inferior a 6 anos:

Por não haver ainda informação suficiente neste grupo etário, as posologias recomendadas devem ser administradas apenas sob supervisão médica: Uma ampola-unidose; é possível proceder a administrações repetidas até se verificar estabilização do doente. O intervalo de tempo entre as doses pode ser determinado pelo médico.

Atrovent Unidose pode ser administrado em combinação com um agonista beta inalado.

Em crianças com menos de 12 anos de idade, doses diárias superiores a 1 mg deverão ser administradas sob vigilância médica.

Caso a terapêutica não induza uma melhoria significativa ou face a um agravamento da patologia do doente, deverá procurar-se aconselhamento médico visando estabelecer um novo plano de tratamento. Na eventualidade de se desenvolver uma dispneia (dificuldade respiratória) aguda ou caso se observe um rápido agravamento da mesma, deverá entrar-se imediatamente em contacto com um médico.

Atrovent Unidose, solução para inalação pode ser administrado por vários dispositivos de nebulização disponíveis. Quando existe oxigénio de rampa disponível, o fluxo de 6 a 8 litros por minuto é o mais adequado para a administração de Atrovent Unidose.

Atrovent Unidose, solução para inalação é adequado para inalação simultânea com os secretomucolíticos cloridrato de ambroxol em solução para inalação, cloridrato de bromexina em solução para inalação e com bromidrato de fenoterol em solução para inalação.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, à atropina ou seus derivados ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Atrovent Unidose deverá ser usado com precaução em doentes com predisposição para glaucoma de ângulo estreito ou obstrução pré-existente do trato urinário (por exemplo: hiperplasia prostática ou obstrução do colo da bexiga).

Doentes com fibrose quística podem ser mais propensos ao desenvolvimento de perturbações da motilidade gastrointestinal.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após a administração de Atrovent Unidose, solução para inalação, conforme se demonstrou por casos raros de urticária, angioedema, erupção cutânea (rash), broncospasmo, edema orofaríngeo e anafilaxia.

Complicações oculares:

Foram notificados casos isolados de complicações oculares (ou seja, midríase, aumento da pressão intraocular, glaucoma de ângulo estreito e dor ocular) em situações em que a solução para inalação de brometo de ipratrópio foi inadvertidamente direcionada para os olhos, quer isoladamente quer em combinação com um agonista beta 2 adrenérgico.

Dor ou desconforto ocular, visão embaçada, halos visuais ou imagens coloridas em associação com olhos vermelhos devidos a congestão conjuntival e edema da córnea, podem constituir sinais de glaucoma agudo de ângulo estreito. Caso se

desenvolva qualquer combinação destes sintomas deverá instituir-se tratamento com gotas mióticas e procurar um médico especialista imediatamente.

Os doentes devem ser instruídos sobre o modo correto de administração de Atrovent Unidose, solução para inalação. Recomenda-se precaução de modo a impedir que a solução ou o aerossol contacte com os olhos. Recomenda-se a utilização de um bocal para administração da solução nebulizada. Caso tal não se encontre disponível e se utilize uma máscara nebulizadora, esta deverá ser corretamente ajustada. Doentes com possível predisposição ao desenvolvimento de glaucoma deverão ser especificamente advertidos para proteger os seus olhos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Atrovent Unidose tem sido utilizado juntamente com outros fármacos normalmente utilizados no tratamento do broncospasmo associado a doença pulmonar obstrutiva crónica, incluindo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides e cromoglicato dissódico sem evidência de interações medicamentosas significativas.

Apesar da absorção sistémica ser mínima com a administração de Atrovent Unidose por via inalatória, a administração simultânea de outros antimuscarínicos não foi completamente estudada e deve ser evitada (ver secção 4.3. Contraindicações).

Fármacos beta-adrenérgicos e xantínicos podem intensificar o efeito broncodilatador.

O risco de glaucoma agudo em doentes com história de glaucoma de ângulo estreito pode ser aumentado quando são administrados em simultâneo brometo de ipratrópio nebulizado com agentes β - miméticos (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Não se deverá proceder à administração simultânea no mesmo nebulizador de Atrovent Unidose e cromoglicato dissódico solução para inalação, que contenha o conservante cloreto de benzalcónio, dado que pode ocorrer precipitação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança do Atrovent Unidose durante a gravidez humana não foi ainda estabelecida. Os benefícios que possam resultar da administração do Atrovent Unidose durante uma gravidez confirmada ou suspeita, têm que ser devidamente equacionados com o risco eventual que daí possa resultar para o feto. Os estudos pré-clínicos não revelaram efeitos embriotóxicos ou teratogénicos após a inalação ou aplicação intranasal de doses consideravelmente superiores às doses recomendadas em humanos.

Amamentação

Desconhece-se se o Atrovent Unidose é excretado no leite materno. Embora os catiões quaternários lípido-insolúveis passem para o leite materno, é improvável que Atrovent Unidose afete a criança de forma significativa, quando administrado em solução para inalação. Todavia, e dado que existem muitos fármacos que são excretados no leite materno, deverá usar-se de precaução quando se administrar Atrovent Unidose a uma mulher a amamentar.

Fertilidade

Estudos pré-clínicos com brometo de ipratrópio não revelaram efeitos adversos sobre a fertilidade (ver secção 5.3. Dados de segurança pré-clínica). Não existem dados clínicos sobre a fertilidade para o brometo de ipratrópio.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas. No entanto, os doentes devem ser avisados de que poderão sentir efeitos indesejáveis como tonturas, perturbações da acomodação ocular, midríase e visão enevoada durante o tratamento com Atrovent Unidose. Deve, por isso, ser recomendada precaução aos doentes quando conduzem veículos ou utilizam máquinas. Se os doentes observarem algum dos efeitos indesejáveis anteriormente referidos devem evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Muitos dos efeitos indesejáveis listados podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas do Atrovent Unidose. Como acontece com todas as terapêuticas inaladas, Atrovent Unidose pode revelar sintomas de irritação local. As reações adversas medicamentosas foram identificadas a partir dos dados obtidos em ensaios clínicos e dos dados de farmacovigilância recolhidos da utilização do produto após a sua aprovação.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes notificados nos ensaios clínicos foram cefaleias, garganta irritada, tosse, boca seca, perturbações da motilidade gastrointestinal (incluindo obstipação, diarreia e vômitos), náuseas e tonturas.

Doenças do sistema imunitário

- hipersensibilidade
- reação anafilática

Doenças do sistema nervoso

- cefaleias
- tonturas

Afeções oculares

- visão enevoada
- midríase
- aumento da pressão intraocular
- glaucoma
- dor ocular
- halos visuais
- hiperemia conjuntival
- edema da córnea
- perturbações da acomodação ocular

Cardiopatias

- palpitações
- taquicardia supraventricular

- fibrilhação auricular
- taquicardia

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

- irritação da garganta
- tosse
- broncoespasmo
- broncoespasmo paradoxal
- laringospasmo
- edema da faringe
- garganta seca

Doenças gastrointestinais

- boca seca
- náuseas
- perturbações da motilidade gastrointestinal
- diarreia
- obstipação
- vómitos
- estomatite
- edema da boca

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

- erupção cutânea (rash)
- prurido
- angioedema
- urticária

Doenças renais e urinárias

- retenção urinária

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não são conhecidos sintomas específicos de sobredosagem. Dado o amplo intervalo terapêutico e a via tópica de administração de Atrovent Unidose, solução para inalação, não se prevê a ocorrência de qualquer sintoma anticolinérgico grave.

Podem ocorrer manifestações sistêmicas discretas decorrentes de uma ação anticolinérgica, incluindo xerostomia (boca seca), perturbações da acomodação visual e aumento da frequência cardíaca.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.2 Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Antagonistas colinérgicos, código ATC: R03B B01

Mecanismo de ação

O brometo de ipratrópio é um composto de amônio quaternário com propriedades anticolinérgicas (parassimpaticolíticas). Em estudos pré-clínicos, aparentemente inibe os reflexos mediados pelo vago, ao antagonizar a ação da acetilcolina, o agente neurotransmissor libertado pelo nervo vago. Os anticolinérgicos impedem o aumento da concentração intracelular de Ca^{++} que é provocado pela interação da acetilcolina com o recetor muscarínico ao nível do músculo liso brônquico. A libertação de Ca^{++} é mediada pelo sistema do segundo mensageiro formado por IP3 (inositol trifosfato) e DAG (diacilglicerol).

A broncodilatação que se observa após inalação de Atrovent Unidose (brometo de ipratrópio) é sobretudo local e específica a nível do pulmão e não de natureza sistémica.

Os dados clínicos e pré-clínicos sugerem que o Atrovent Unidose não possui um efeito deletério nas secreções da mucosa das vias aéreas, depuração mucociliar ou trocas gasosas.

Eficácia e segurança clínicas

O efeito broncodilatador exercido por Atrovent Unidose no tratamento do broncospasmo agudo associado à asma foi demonstrado em estudos efetuados com crianças com mais de 6 anos de idade. Na maior parte destes estudos, procedeu-se à administração de Atrovent Unidose em combinação com um agonista beta inalado.

Embora os dados disponíveis sejam limitados, Atrovent Unidose demonstrou exercer um efeito terapêutico no tratamento do broncospasmo associado à bronquiolite viral e à displasia broncopulmonar no recém-nascido e em crianças pequenas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

O Atrovent Unidose produz efeito terapêutico através de uma ação local nas vias respiratórias. O período temporal da broncodilatação e da farmacocinética sistémica não ocorre em paralelo.

Após a inalação, 10 a 30 % da dose são geralmente depositados nos pulmões, dependendo da formulação e da técnica inalatória. A maior parte da dose é engolida, passando ao trato gastrointestinal.

A fração da dose depositada nos pulmões atinge rapidamente a circulação (em minutos).

Biotransformação e eliminação

A excreção renal total (0-24 h), do composto principal corresponde aproximadamente a 46% de uma dose administrada por via intravenosa, 1% abaixo de uma dose oral e entre 3 e 13% de uma dose inalada. Com base nestes dados a biodisponibilidade sistêmica total de doses orais e inaladas de brometo de ipratrópio é respetivamente de 2% e entre 7 e 28%.

Considerando estes dados, as porções da dose de brometo de ipratrópio ingeridas não contribuem de forma relevante para a exposição sistêmica.

Após a inalação de brometo de ipratrópio com HFA 134a como propelente, a excreção real total em 24 horas foi de cerca de 12%.

Os parâmetros cinéticos que descrevem o comportamento do brometo de ipratrópio foram calculados a partir dos dados de concentrações plasmáticas após administração i. v.

Observa-se um rápido declínio bifásico nas concentrações plasmáticas. O volume de distribuição aparente em estado estável (V_{dss}) é aproximadamente de 176 l ($\approx 2,4$ l/kg). O fármaco liga-se fracamente (menos de 20%) às proteínas plasmáticas. A amina quaternária do ipratrópio não atravessa a barreira hemato encefálica. A semivida de eliminação da fase terminal é aproximadamente de 1,6 horas.

O ipratrópio tem uma taxa de depuração total de 2,3 l/min. e uma taxa de depuração renal de 0,9 l/min. Após administração intravenosa aproximadamente 60 % da dose é metabolizada, provavelmente a maior parte a nível hepático, por oxidação.

Em estudos de equilíbrio da excreção, a excreção renal total (6 dias) do fármaco marcado radioativamente (incluindo o composto principal e todos os metabolitos) correspondeu a 72,1% após administração intravenosa, 9,3% após administração oral e 3,2% após inalação. A radioatividade total excretada através das fezes foi de 6,3% após aplicação intravenosa, 88,5% após administração oral e 69,4% após inalação. Relativamente à excreção de fármaco marcado radioativamente após administração intravenosa, a via predominante de eliminação é a renal. A semivida de eliminação do fármaco marcado radioativamente (composto principal e metabolitos) é de 3,6 horas. Os metabolitos urinários maioritários ligam-se pouco ao recetor muscarínico, pelo que têm de ser considerados ineficazes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A tolerabilidade local e sistêmica do brometo de ipratrópio foi amplamente estudada em várias espécies animais, utilizado diferentes vias de administração.

Procedeu-se ao estudo da toxicidade aguda por inalação com períodos de observação de 14 dias em várias espécies de roedores e de não roedores. Quando administrado por inalação, verificou-se que a dose letal mínima no porquinho-da-índia macho é de 199 mg/kg. No rato, não foi observada mortalidade até às doses mais elevadas disponíveis tecnicamente (isto é, 0,05 mg/kg após 4 horas de administração ou 160 aerossolizações de brometo de ipratrópio, 0,02 mg/aerossolização).

As DL50 oral para o rato, ratinho e coelho foram respetivamente de 1585, 1925 e 1920 mg/kg, [47,48]. As DL50 intravenosas para o ratinho, rato e cão foram respetivamente de 13,6, 15,8 e cerca de 18,2 mg/kg [47,48,54]. Os sinais clínicos incluíram midríase, mucosa oral seca, tremor, espasmos e/ou taquicardia.

Estudos de toxicidade a doses repetidas foram levados a cabo em ratos, coelhos, cães e em macacos rhesus. Em estudos de inalação até 6 meses efetuados em ratos, cães e macacos rhesus, o nível de efeito adverso não observado (No-Observed Adverse Effect Level - NOAEL) foi de respetivamente 0,38 mg/kg/dia, 0,18 mg/kg/dia e 0,8 mg/kg/dia. No cão observou-se secura da mucosa ral e taquicardia. Não foram observadas lesões histopatológicas relacionadas com o fármaco no sistema broncopulmonar ou em quaisquer outros órgãos. No rato, o NOAEL após 18 meses de administração oral foi de 0.5 mg/kg/dia.

Estudos de toxicidade a doses repetidas por inalação em ratos, até 6 meses, e em cães, até 3 meses, com outras formulações, não acrescentaram informação adicional ao perfil de toxicidade geral do brometo de ipratrópio.

A administração intranasal até 6 meses, revelou uma dose sem efeito superior a 0,20 mg/kg/dia e confirmou estudos anteriores de administração intranasal até 13 semanas.

Uma solução aquosa de Atrovent Unidose (0,05 mg/Kg, durante 4h) revelou-se bem tolerada localmente quando administrada por inalação nos ratos (toma única). Em estudos de toxicidade de dose repetida, o brometo de ipratrópio foi localmente bem tolerado.

No porquinho-da-índia, não foi possível demonstrar a ocorrência de anafilaxia ativa nem de reações anafiláticas passivas a nível cutâneo.

Não houve evidência de genotoxicidade in vitro (teste de Ames) ou in vivo (teste de micronúcleos, teste letal dominante no ratinho e análise citogenética de células da medula óssea do hamster chinês).

Não foram demonstrados quaisquer efeitos tumorigénicos ou carcinogénicos em ensaios de longa duração em ratinhos e ratos.

Efetuaram-se estudos no rato, ratinho e coelho visando investigar a possível influência de brometo de ipratrópio sobre a fertilidade, toxicidade no embrião-feto e desenvolvimento peri/pós-natal. Níveis posológicos orais mais elevados utilizados (1000 mg/kg/dia no rato e 125 mg/kg/dia no coelho), provaram ser tóxicos para a mãe, em ambas as espécies, e embrio/fetotóxicos no rato, com diminuição do peso fetal. Não se observaram malformações relacionadas com o tratamento.

As doses mais elevadas e tecnicamente possíveis de obter para inalação pelo aerossol doseado, 1,5 mg/kg/dia no rato e 1,8 mg/kg/dia no coelho, não exerceram qualquer efeito adverso sobre a reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Ácido clorídrico 1 N
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não necessita de condições especiais de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas-unidose de polietileno de baixa densidade, contendo 2 ml de Atrovent Unidose, solução para inalação por nebulização.

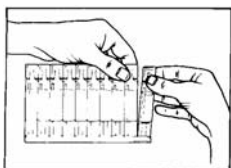
No interior de cada embalagem, as ampolas unidose encontram-se acondicionadas em saquetas de Alu/LDPE (10 ampolas por saqueta).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

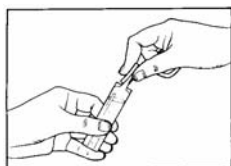
Instruções de utilização:

As ampolas de dose unitária destinam-se somente para inalação com aparelhos de nebulização adequados e não devem ser tomadas por via oral ou administradas por via parentérica.



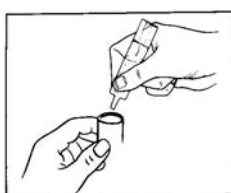
1. Preparar o nebulizador para enchimento, de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante ou médico.

2. Retirar uma ampola de dose unitária da fita.



3. Abrir a ampola de dose unitária, torcendo firmemente o topo.

4. Apertar o conteúdo da ampola de dose unitária para dentro do reservatório do nebulizador.



5. Adaptar o nebulizador e usar como indicado.

6. Após utilização, deitar fora qualquer solução que fique no reservatório e limpar o nebulizador, seguindo as instruções do fabricante.

Dado que as ampolas-unidose não contêm qualquer conservante, é importante que o conteúdo seja utilizado imediatamente após a abertura e que seja sempre utilizada uma nova ampola em cada administração, de modo a evitar-se contaminação microbiana. Ampolas-unidose parcialmente usadas, abertas ou danificadas devem ser rejeitadas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Av. de Pádua, 11
1800-294 Lisboa
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de Registo 2368280 - 20 ampolas-unidose de 2 ml, solução para inalação por nebulização, 0.25 mg/2 ml, ampola de LDPE

Nº de Registo 2368389 - 60 ampolas-unidose de 2 ml, solução para inalação por nebulização, 0.25 mg/2 ml, ampola de LDPE

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de fevereiro de 1996

Data da última renovação: 20 de abril de 2005

APROVADO EM 11-02-2021 INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO