

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atrovent PA, 20 microgramas/dose, solução pressurizada para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 aerossolização (nebulização) contém 0,021 mg de brometo de ipratrópio que corresponde a 0,020 mg de brometo de ipratrópio anidro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução pressurizada para inalação.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Atrovent PA está indicado como broncodilatador para tratamento de manutenção do broncospasmo associado a asma e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), incluindo bronquite crónica e enfisema.

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deve ser adaptada às necessidades individuais 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.

A não ser que seja prescrito de outra forma, é recomendada a seguinte dose para adultos e crianças com mais de 6 anos de idade:
2 nebulizações, 4 vezes ao dia.

Em caso de necessidade de um aumento adicional da posologia poderão ser necessárias modalidades terapêuticas adicionais, não se devendo exceder geralmente a dose máxima de 12 nebulizações por dia.

Se a terapêutica não produzir melhoras significativas ou se o doente registar o agravamento da sua condição, deverá recorrer-se a uma opinião clínica, no sentido de determinar um novo plano de tratamento. No caso de dispneia aguda ou rápido agravamento da dispneia (dificuldade respiratória) deve-se consultar imediatamente um médico.

População pediátrica

Não existe informação suficiente relativa ao uso de Atrovent PA solução pressurizada para inalação em crianças. Por esta razão, Atrovent PA só deve ser utilizado em crianças segundo prescrição médica e sob a supervisão de um adulto.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Os doentes com fibrose quística poderão ter uma maior predisposição a perturbações da motilidade gastrointestinal.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após a administração de Atrovent PA solução pressurizada para inalação, como demonstrado por raros casos de urticária, angioedema, erupção cutânea (rash), broncospasmo, edema orofaríngeo e anafilaxia.

Complicações oculares:

Foram notificados casos isolados de complicações oculares (por ex.: midríase, aumento da pressão intraocular, glaucoma de ângulo estreito, dor ocular) em situações em que uma nebulização de brometo de ipratrópio foi inadvertidamente direcionada para os olhos, quer isoladamente quer em associação a um agonista-B2 adrenérgico. Por conseguinte, os doentes devem ser ensinados a administrar corretamente Atrovent PA solução pressurizada para inalação.

Deve-se ter cuidado para não permitir que a nebulização vá para os olhos. Uma vez que a solução é administrada utilizando uma peça bucal e controlado manualmente, o risco de a nebulização ir para os olhos é diminuto.

Dor ou desconforto ocular, visão embaçada, halos visuais ou imagens coloridas em associação com olhos vermelhos devido a congestão da conjuntiva e edema da córnea, podem constituir sinais de glaucoma agudo de ângulo estreito. Se alguma combinação destes sintomas se desenvolver, deve-se iniciar o tratamento com gotas mióticas e procurar um médico especialista imediatamente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança do Atrovent PA durante a gravidez humana não foi ainda estabelecida. Os benefícios que possam resultar da administração de Atrovent PA durante uma gravidez confirmada ou suspeita, têm de 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 recomendadas em humanos.

Amamentação

Não se sabe se Atrovent PA é excretado no leite materno. Embora os catiões quaternários insolúveis em lípidos passem para o leite materno, é improvável que Atrovent PA afete a criança de forma significativa, quando administrado por inalação. Todavia, dado que muitos fármacos são excretados no leite materno, o Atrovent PA deve ser administrado com precaução a mulheres em fase de lactação.

Fertilidade

Estudos pré-clínicos com brometo de ipratrópio não revelaram efeitos adversos sobre a fertilidade (ver Secção de Toxicologia). 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 PA. 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 PA. Como acontece com todas as terapêuticas inaladas, Atrovent PA 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 reportados 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 embaçada
- 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
- vômitos
- 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.

Considerando a grande amplitude terapêutica e a aplicação tópica do Atrovent PA solução pressurizada para inalação, não se esperam efeitos anticolinérgicos graves. Podem ocorrer manifestações sistémicas anticolinérgicas discretas, 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: R03BB01

Mecanismo de ação

O brometo de ipratrópio é um composto de amónio quaternário com propriedades anticolinérgicas (parassimpático). Em estudos pré-clínicos, parece inibir os reflexos mediados pelo nervo vago ao antagonizar a ação da acetilcolina, o agente transmissor libertado pelo nervo vago. Os anticolinérgicos previnem o aumento da concentração intracelular de Ca^{++} que é provocado pela interação da acetilcolina com os recetores muscarínicos 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 a inalação de Atrovent PA (brometo de ipratrópio) é sobretudo local e específica a nível do pulmão e não de natureza sistémica.

Eficácia e segurança clínicas

Em estudos de 90 dias controlados em doentes com broncospasmo associado a doença obstrutiva pulmonar crónica (bronquite crónica e enfisema) ocorreram melhorias

significativas da função pulmonar (VEMS1 e DEM 25-75% com aumentos de 15 % e superiores) em 15 minutos, atingindo um pico em 1-2 horas, que persistiram na maioria dos doentes até às 6 horas.

Nos estudos controlados de 90 dias realizados em doentes com broncospasmo associado a asma ocorreram melhorias significativas da função pulmonar (aumentos de VEMS1 15% ou mais) em 40% dos doentes.

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

O Atrovent PA 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 horas) 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 sistémica total das 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 sistémica.

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 ipratrópio são 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 às proteínas plasmáticas (menos de 20%). A amina quaternária do ipratrópio não atravessa a barreira hematoencefálica. 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, sendo provavelmente a maior parte a nível hepático, por oxidação.

Em estudos de equilíbrio da excreção, a excreção renal total (6 dias) do fármaco marcado radioactivamente (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 radioactivamente após administração intravenosa, a via predominante de eliminação é a renal. A semivida de eliminação do fármaco marcado radioactivamente (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 sistémica do brometo de ipratrópio foi amplamente estudada em várias espécies animais, utilizando diferentes vias de administração.

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

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 (0,05 mg/kg, durante 4 horas) revelou-se bem tolerada localmente quando administrada a ratos por inalação (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 micronúcleo, teste letal dominante em ratinhos, análise citogénica de células da medula óssea de hamsters chineses).

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

Foram realizados estudos para investigar a possível influência do brometo de ipratrópio sobre a fertilidade, embrio-fetotoxicidade e desenvolvimento peri-/pós-natal, em ratinhos, ratos e coelhos.

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 levadas e tecnicamente possíveis de obter para inalação através de solução pressurizada para inalação, 1,5 mg/kg/dia nos ratos e 1,8 mg/kg/dia nos coelhos, não exerceram qualquer efeito adverso sobre a reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

1,1,1,2 – Tetrafluoroetano (HFA 134a)

Etanol absoluto

Água purificada

Ácido cítrico anidro

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Atrovent PA é uma formulação do tipo solução com a substância ativa, brometo de ipratrópio, completamente dissolvida numa mistura do propelente, etanol e água. Trata-se de um líquido límpido e incolor, isento de partículas suspensas embalado num recipiente pressurizado de aço inoxidável com uma válvula de doseamento e um bucal. Contém 200 doses.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização:

Por favor, leia atentamente as instruções de utilização para que o produto seja corretamente administrado.

A administração correta da solução pressurizada para inalação é essencial para uma terapêutica bem sucedida.

Premir a válvula duas vezes antes da solução pressurizada para inalação ser utilizada pela primeira vez.

Em cada utilização deverão seguir-se as seguintes regras:

1. Remover a tampa protetora.
2. Expirar profundamente o ar.
3. Colocar o inalador tal como é demonstrado na fig. 1, com os lábios a rodear firmemente a peça bucal.



(fig. 1)

A seta e a base do recipiente devem estar apontadas para cima.

4. Inspirar o mais profundamente possível, premindo simultaneamente e firmemente a base do cartucho, que assim liberta apenas uma dose por cada procedimento. Sustentar a respiração por alguns segundos e, em seguida, retirar a peça bucal da boca e expirar. O mesmo procedimento deve ser repetido para uma segunda inalação.

5. Colocar a tampa protetora após a sua utilização.

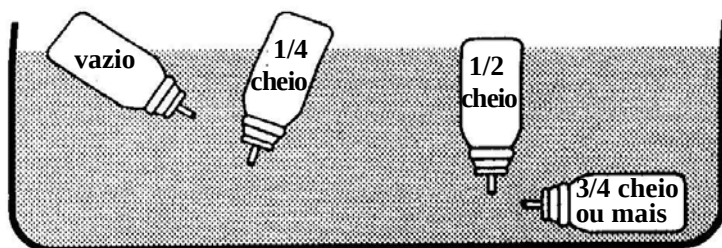
6. Se o inalador não for utilizado durante 3 dias, a válvula necessita de ser acionada uma vez antes da utilização.

O recipiente não é transparente. Por esta razão, não é possível verificar quando está vazio. O inalador libertará 200 nebulizações. Quando todas estas forem utilizadas, o nebulizador pode ainda parecer que contém uma pequena quantidade de líquido. No entanto, o inalador deve ser substituído pois poderá não lhe fornecer a quantidade correta para o tratamento.

A quantidade remanescente no inalador pode ser verificada da seguinte forma:

Se agitar o nebulizador verificará se ainda existe algum resto de líquido.

Poderá, em alternativa, remover o nebulizador da peça bucal plástica e colocá-lo num recipiente com água. O conteúdo do nebulizador pode ser estimado através da observação da sua posição na água (ver fig. 2).



(fig. 2)

Limpar o inalador pelo menos uma vez por semana.

É importante manter a peça bucal do inalador limpa para que o medicamento não se acumule e a nebulização não seja bloqueada.

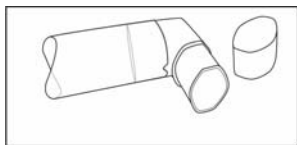
Para limpar o inalador, comece por tirar a tampa da peça bucal e depois retire o cartucho.

Enxague o inalador com água morna até deixar de ver qualquer resto de medicamento acumulado ou qualquer sujidade (ver fig. 3).



(fig. 3)

Depois de lavar o inalador, sacuda-o e deixe-o secar ao ar sem utilizar qualquer fonte de calor. Quando a peça bucal estiver seca, volte a colocar o cartucho e a tampa do bucal (ver fig. 4).



(fig.4)

ADVERTÊNCIA:

A peça bucal plástica foi especialmente concebida para ser utilizada com o Atrovent PA, de modo a assegurar que o doente receberá sempre a quantidade correta de medicamento. A peça bucal nunca deverá ser utilizada noutro aerossol doseável e o Atrovent PA nunca deverá, em

caso algum, ser utilizado com outra peça bucal que não seja a fornecida na embalagem do medicamento.

A embalagem encontra-se sob pressão e não deve ser aberta pela força ou exposta a temperaturas superiores a 50°C.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3949989 – 200 doses de solução pressurizada para inalação, 20 microgramas/dose, recipiente pressurizado de aço inoxidável.

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

Data da primeira autorização: 11 abril 2002
Data da última renovação: 20 abril 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO