

# ATROVENT<sup>®</sup>N

(brometo de ipratrópio)

**Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.**

**SOLUÇÃO AEROSSOL – 20 MCG**

**Atrovent® N**  
brometo de ipratrópio

**APRESENTAÇÃO**

Solução aerossol de 20 mcg/dose: frasco com 10 ml (200 doses) acompanhado de bocal.

**INALAÇÃO ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada dose (*puff*) do aerossol contém 20 mcg de brometo de ipratrópio, correspondentes a 16,1 mcg de ipratrópio e a 21 mcg de brometo de ipratrópio monoidratado.

Excipientes: ácido cítrico, água purificada, álcool etílico, norflurano (propelente HFA 134a). Teor alcoólico: 15%.

**Formulação aerossol livre do gás clorofluorcarbono (CFC).**

**Cada vez que você pressiona o aerossol, libera uma dose ou um *puff* do medicamento.**

**1. INDICAÇÕES**

ATROVENT N é indicado como broncodilatador para o tratamento de manutenção do broncoespasmo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que inclui bronquite crônica enfisema pulmonar e asma.

**2. 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 por 4-6 horas.<sup>1-2</sup>

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<sub>1</sub> de 15%) em 51 % dos pacientes estudados<sup>3</sup>.

1. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. New England Journal of Medicine 1984; 311:421-425
2. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, Britt EJ, Cugell DW, Cumiskey JM, Delorenzo L, Gilman MJ, Gross GN, Gross NJ, Kotch A, Lakshminarayan S, Maguire 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.
3. 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.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Farmacodinâmica**

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 inibir os reflexos mediados pelo vago por antagonismo do receptor da acetilcolina, o neurotransmissor liberado pelo nervo vago. Agentes anticolinérgicos previnem o aumento da concentração intracelular de cálcio provocado pela interação da acetilcolina com o receptor muscarínico no músculo liso dos brônquios.

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.

## ATROVENT N PROFISSIONAL

Evidências pré-clínicas e clínicas não sugerem qualquer efeito predjudicial de ATROVENT N sobre a ação secretora da mucosa brônquica, na depuração mucociliar ou 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. O efeito inicia-se dentro de poucos minutos após a inalação. Em pacientes asmáticos, cerca de 50% do efeito broncodilatador do brometo de ipratrópio surge em torno de 3 minutos e 80% de seu efeito em até 30 minutos após sua inalação.

Após inalação, 10 a 30% da dose deposita-se 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 atinge rapidamente a circulação (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, a biodisponibilidade sistêmica da dose oral e inalada de brometo de ipratrópio é estimada em 2% e 7-28%, 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 das concentrações plasmáticas após administração IV. É observado um rápido declínio bifásico das 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. O ipratrópio por ser uma amina quaternária 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. Em relação a excreção do composto radioativo após a administração endovenosa, ela ocorre principalmente através dos rins. 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.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Alguns pacientes acostumados ao uso da formulação antiga de ATROVENT aerossol com o propelente CFC, ao usarem a nova formulação de ATROVENT N com o propelente HFA pela primeira vez podem notar que o sabor é levemente diferente da formulação com o propelente CFC, porém esta diferença no sabor não traz qualquer consequência em termos de segurança e eficácia da nova formulação. As formulações se mostraram intercambiáveis para todos os fins práticos.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após administração de ATROVENT N, como demonstrado por casos raros de urticária, edema angioneurótico, erupção da pele, broncoespasmo, edema orofaríngeo e anafilaxia.

## ATROVENT N PROFISSIONAL

ATROVENT N deve ser usado com cautela 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.

Embora raros, já foram relatados complicações oculares (como midríase, aumento da pressão intraocular, glaucoma de ângulo fechado e dor ocular) quando o conteúdo de aerossóis contendo brometo de ipratrópio, combinado ou não com beta-2-agonistas, atingiu inadvertidamente os olhos.

Desconforto ou dor ocular, visão turva, 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.

Os pacientes devem ser orientados quanto à correta administração de ATROVENT N aerossol.

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 de 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.

### **Gravidez, Lactação e Fertilização**

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 ser humano.

**ATROVENT N está classificado na categoria B de risco 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 lactente de maneira importante, quando administrado por via inalatória à lactante. 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.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Agentes beta-adrenérgicos (como fenoterol, salbutamol, isoxsuprina, piperidolato e terbutalina) e derivados de xantina (como aminofilina e bamifilina) podem intensificar o efeito broncodilatador.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). O recipiente do aerossol encontra-se sob pressão e não deve ser forçado a abrir ou exposto a temperaturas acima de 50 °C. O vasilhame, mesmo vazio, não deve ser perfurado. Não usar ou guardar perto do calor (temperaturas superiores a 50 °C); nunca colocar esta embalagem no fogo direto ou no incinerador. Guardar em ambiente ventilado.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

ATROVENT N aerossol é um líquido límpido, incolor, livre de partículas suspensas. Possui odor de álcool.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A posologia deve ser adaptada conforme as necessidades do paciente, que deve ser mantido sob supervisão médica durante o tratamento.

Aconselha-se não exceder a dose diária recomendada durante o tratamento de manutenção ou da crise aguda.

Se o tratamento não produzir melhora significativa, ou se houver piora do paciente, deverá ser determinado um novo esquema terapêutico. Os pacientes devem ser instruídos a procurar imediatamente o médico em caso de dispneia aguda ou piora rápida da mesma.

ATROVENT N aerossol dosificador deve ser inalado por via oral.

Cada dose (*puff*) de ATROVENT N aerossol dosificador contém 20 mcg de brometo de ipratrópio, correspondentes a 16 mcg de ipratrópio.

A menos que seja prescrito de modo diferente, recomenda-se a seguinte dosagem:

**Adultos e crianças acima de 6 anos:** 2 doses (2 *puffs* – 40 mcg), 4 vezes ao dia.

Visto que a exigência de dosagens maiores pode indicar a necessidade de terapia adicional, não se deve exceder a dose diária de 12 *puffs* (240mcg).

No caso de exacerbações agudas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, pode-se utilizar ATROVENT N solução para inalação.

Devido à falta de dados, ATROVENT N aerossol só deve ser administrado a crianças sob orientação médica e supervisão de um adulto.

No caso de esquecimento de dose, se o paciente não apresentar nenhum sintoma, deve tomar a próxima dose 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.

**Modo de usar**

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

O uso correto é essencial para o sucesso do tratamento.

Antes do primeiro uso, a válvula deve ser pressionada duas vezes para preparar o dosificador.

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

1. Retire a tampa protetora.
2. Expire profundamente.
3. Segure o inalador conforme mostrado na figura e feche os lábios ao redor do bocal. A base do frasco deve estar virada para cima.



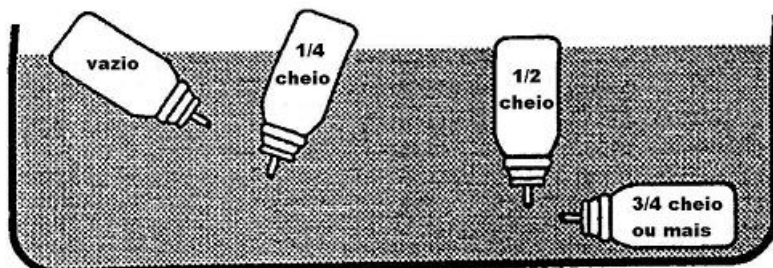
4. Inspire o mais profundamente possível, pressionando a base do frasco firmemente ao mesmo tempo em que libera uma dose. Segure a respiração por alguns segundos, então remova o bocal e expire. Os mesmos passos devem ser seguidos para a segunda inalação.
5. Recoloque a tampa protetora após o uso.
6. Se o inalador não for utilizado por 3 dias, a válvula deve ser acionada uma vez antes do próximo uso.

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

## ATROVENT N PROFISSIONAL

A quantidade no seu inalador pode ser verificada conforme segue:

- Agitando o inalador, pode ser observado se ainda resta algum líquido.
- Alternativamente, 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.



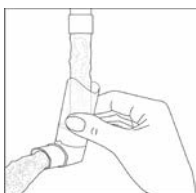
### Limpeza do inalador

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.



**ATENÇÃO:** o bocal foi desenvolvido especialmente para ATROVENT N aerossol dosificador, para assegurar que o paciente receba a quantidade correta do medicamento. O bocal de ATROVENT N não deve ser usado com nenhum outro aerossol dosificador, e ATROVENT N não se deve utilizado com nenhum outro bocal que não o fornecido com o produto.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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.

- Reações comuns ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): cefaleia; tontura; irritação na garganta; tosse; boca seca; náusea; distúrbios da motilidade gastrointestinal.
- Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): hipersensibilidade; reação anafilática; visão turva; midríase; aumento da pressão intra-ocular; glaucoma; dor ocular; visão de halos; hiperemia conjuntival; edema de córnea; palpitações; taquicardia supraventricular; broncoespasmo; broncoespasmo paradoxal; espasmo da laringe; edema oro-faríngeo; garganta seca; diarreia; constipação; vômito; estomatite; erupção cutânea; prurido, edema angioeneurótico, retenção urinária.
- Reação rara ( $> 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): distúrbios na acomodação visual; fibrilação atrial; aumento da frequência cardíaca (taquicardia); urticária.

**ATROVENT N PROFISSIONAL**

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

Até o momento não foram observados sintomas específicos de superdose. Em vista da ampla faixa terapêutica e da administração local de ATROVENT N, não é de se esperar que ocorram sintomas anticolinérgicos de maior gravidade. Podem ocorrer manifestações sistêmicas menores da ação anticolinérgica como boca seca, distúrbio da acomodação visual e taquicardia.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

MS-1.0367.0004

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

**Importado por:**

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapeverica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800 701 6633

**Fabricado por:**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Ingelheim am Rhein – Alemanha

**Venda sob prescrição médica.**



20100518

HFA13-00

# ATROVENT<sup>®</sup>

(brometo de ipratrópio)

**Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.**

**SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO (gotas) – 0,25 mg**



**Atrovent®**  
brometo de ipratrópio

**APRESENTAÇÃO**

Solução para inalação de 0,25 mg/ml, frasco com 20 ml.

**USO INALATÓRIO****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada 1 ml (20 gotas) da solução para inalação contém 0,25 mg de brometo de ipratrópio, correspondente a 0,20 mg de ipratrópio. Cada gota contém 0,0125 mg de brometo de ipratrópio.

Excipientes: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

**1. INDICAÇÕES**

ATROVENT é indicado como broncodilatador para o tratamento de manutenção do broncoespasmo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que inclui bronquite crônica e enfisema.

ATROVENT solução para inalação também é indicado em combinação com medicação beta-2-agonista no tratamento do broncoespasmo agudo associado à asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em estudos controlados de 85-90 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, por 4-6 horas.

O efeito broncodilatador de ATROVENT no tratamento do broncoespasmo agudo associado à asma foi demonstrado em estudos realizados em adultos e crianças acima de 6 anos de idade. Na maioria destes estudos ATROVENT foi administrado em combinação com um beta-agonista inalatório.

1. Summers Q, Tarala RA. Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. *Chest* 1990;97(2):425-429.
2. Roeseler J, Reynaert MS. A comparison of fenoterol and fenoterol - ipratropium nebulisation treatment in acute asthma. A short report. *Acta Ther* 1987;13:571-578.
3. Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(6):1012-1018.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Farmacodinâmica**

ATROVENT tem como princípio ativo o brometo de ipratrópio, que é um composto de amônio quaternário com propriedades anticolinérgicas (parassimpaticolíticas). Em estudos pré-clínicos, parece inibir os reflexos mediados pelo vago por antagonismo do receptor da acetilcolina, o neurotransmissor liberado pelo nervo vago. Agentes anticolinérgicos previnem o aumento da concentração intracelular de cálcio provocado pela interação da acetilcolina com o receptor muscarínico no músculo liso dos brônquios.

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 (brometo de ipratrópio) é devido primariamente a sua ação local e específica para o pulmão, não apresentando natureza sistêmica.

Evidências pré-clínicas e clínicas não sugerem qualquer efeito predudicial de ATROVENT sobre a ação secretora da mucosa brônquica, na depuração mucociliar ou troca gasosa.

**Farmacocinética**

O efeito terapêutico de ATROVENT é produzido por ação local nas vias aéreas. A broncodilatação e a farmacocinética sistêmica não correm em paralelo. O efeito inicia-se dentro de poucos minutos após a

inalação. Em pacientes asmáticos, cerca de 50% do efeito broncodilatador do brometo de ipratrópio surge em torno de 3 minutos e 80% de seu efeito em até 30 minutos após sua inalação.

Após inalação, 10 a 30% da dose deposita-se 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 atinge rapidamente a circulação (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, a biodisponibilidade sistêmica da dose oral e inalada de brometo de ipratrópio é estimada em 2% e 7-28%, respectivamente.

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

Os parâmetros farmacocinéticos que descrevem a distribuição de ipratrópio foram calculados a partir das concentrações plasmáticas após administração IV. É observado um rápido declínio bifásico das concentrações plasmáticas. O volume de distribuição 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. O ipratrópio por ser uma amina quaternária 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. Em relação a excreção do composto radioativo após a administração endovenosa, ela ocorre principalmente através dos rins. 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.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

ATROVENT é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à atropina ou aos seus derivados e/ou a qualquer dos componentes da fórmula.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após administração de ATROVENT, como demonstrado por casos raros de urticária, edema angioneurótico, erupção da pele, broncoespasmo, edema orofaríngeo e anafilaxia.

ATROVENT 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.

Embora raros, já foram relatados complicações oculares (como midríase, aumento da pressão intraocular, glaucoma de ângulo fechado e dor ocular) quando o conteúdo de aerossóis contendo brometo de ipratrópio, combinado ou não com beta-2-agonistas, atingiu inadvertidamente os olhos.

Desconforto ou dor ocular, visão turva, 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.

Os pacientes devem ser orientados quanto à correta administração de ATROVENT solução para inalação. Deve-se tomar cuidado para não expor os olhos à solução para inalação. Recomenda-se que a solução nebulizada seja administrada através de um bocal. Se este não estiver disponível e for utilizada uma máscara para nebulização, esta deve ajustar-se perfeitamente. Pacientes com predisposição a glaucoma devem ser alertados especificamente a proteger os olhos.

ATROVENT solução para inalação contém cloreto de benzalcônio como conservante, e edetato dissódico di-hidratado como estabilizante. Quando inalados estes componentes podem causar broncoespasmo em pacientes sensíveis com hiperreatividade das vias aéreas.

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 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.

#### **Gravidez, Lactação e Fertilização**

A segurança do uso de ATROVENT durante a gravidez não está estabelecida. Os benefícios com o uso de ATROVENT 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 ser humano.

**ATROVENT está classificado na categoria B de risco na gravidez.**

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

Não se sabe se ATROVENT 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 lactente de maneira importante, quando administrado por via inalatória à lactante. Entretanto, como muitas drogas são excretadas no leite materno, ATROVENT 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.

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Agentes beta-adrenérgicos (como fenoterol, salbutamol, isoxxuprina, piperidolato e terbutalina) e derivados de xantina (como aminofilina e bamifilina) podem intensificar o efeito broncodilatador. O risco de glaucoma agudo em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo fechado pode aumentar com a administração simultânea de brometo de ipratrópio nebulizado e betamiméticos (como fenoterol, salbutamol, salmeterol).

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C e 30 °C). Protegido da luz.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

ATROVENT solução para inalação é um líquido claro, incolor ou quase incolor com odor perceptível.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A posologia deve ser adaptada conforme as necessidades do paciente, que deve ser mantido sob supervisão médica durante o tratamento.

Aconselha-se a não exceder a dose diária recomendada durante o tratamento de manutenção ou da crise aguda.

Se o tratamento não produzir melhora significativa, ou se houver piora do paciente, deverá ser determinado um novo esquema terapêutico. Os pacientes devem ser instruídos a procurar imediatamente o médico em caso de dispneia aguda ou piora rápida da mesma.

A menos que seja prescrito de modo diferente, recomenda-se a seguinte dosagem:

Cada 1 ml (20 gotas) de ATROVENT solução para inalação contém 0,25 mg de brometo de ipratrópio, que correspondem a 0,202 mg de ipratrópio. Cada gota contém 0,0125 mg de brometo de ipratrópio

**Tratamento de manutenção**

- **Adultos** (incluindo idosos e adolescentes acima de 12 anos): 2 ml (40 gotas = 0,5 mg), 3 a 4 vezes ao dia.
- **Crianças entre 6-12 anos:** 1,0 ml (20 gotas = 0,25 mg), 3 a 4 vezes ao dia.
- **Crianças com menos de 6 anos:** 0,4-1,0 ml (8-20 gotas = 0,1 a 0,25 mg), 3 a 4 vezes ao dia.

Devido à informação limitada nesta faixa etária, ATROVENT só deve ser administrado a crianças até 12 anos sob supervisão médica.

**Tratamento da crise aguda**

- **Adultos** (incluindo idosos e adolescentes acima de 12 anos): 2 ml (40 gotas = 0,5 mg).
- **Crianças entre 6-12 anos:** 1,0 ml (20 gotas = 0,25 mg).
- **Crianças com menos de 6 anos:** 0,4-1,0 ml (8-20 gotas = 0,1-0,25 mg).

As doses acima podem ser repetidas até que o paciente se estabilize. O intervalo entre as doses deve ser determinado pelo médico. ATROVENT pode ser administrado em associação com um beta-agonista inalatório.

Doses diárias acima de 2 mg para adultos e crianças acima de 12 anos, e 1 mg para crianças menores de 12 anos de idade, devem ser administradas sob supervisão médica.

Devido à informação limitada nesta faixa etária, ATROVENT só deve ser administrado a crianças até 12 anos sob supervisão de um adulto.

**Modo de usar**

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

O frasco de ATROVENT vem com um moderno gotejador fácil de usar: rompa o lacre da tampa e vire o frasco na posição vertical. Para começar o gotejamento bata levemente com o dedo no fundo do frasco e deixe gotejar a quantidade desejada.

A dose recomendada deve ser diluída em solução fisiológica até um volume final de 3-4 ml. A solução diluída deve ser nebulizada e inalada até ser totalmente consumida. A solução sempre deve ser diluída antes de cada utilização. Qualquer quantidade residual da solução deve ser eliminada.

A dose pode depender do modo de inalação e da qualidade da nebulização.

A duração da inalação pode ser controlada pelo volume de diluição.

ATROVENT pode ser utilizado com qualquer aparelho de nebulização comercialmente disponível.

Onde houver oxigênio disponível, a solução é melhor administrada com fluxo de 6 a 8 litros/minuto.

ATROVENT solução para inalação pode ser combinado com mucolíticos como o ambroxol (MUCOSOLVAN) e a bromexina (BISOLVON) e com beta-2-agonistas como o fenoterol (BEROTEC) em solução para inalação.

ATROVENT não deve ser misturado com cromoglicato dissódico no mesmo nebulizador, pois pode ocorrer precipitação do produto.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Muitos dos eventos adversos listados podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas de ATROVENT. Assim como acontece com todo inalatório, no tratamento com ATROVENT 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.

– Reações comuns ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): cefaleia; tontura; irritação na garganta; tosse; boca seca; náusea; distúrbios da motilidade gastrointestinal.

– Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): hipersensibilidade; reação anafilática; visão turva; midríase; aumento da pressão intra-ocular; glaucoma; dor ocular; visão de halos; hiperemia conjuntival; edema de córnea; palpitações; taquicardia supraventricular; broncoespasmo; broncoespasmo paradoxal; espasmo da laringe; edema oro-faríngeo; garganta seca; diarreia; constipação; vômito; estomatite; erupção cutânea; prurido, edema angioneurótico, retenção urinária.

– Reação rara ( $> 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): distúrbios na acomodação visual; fibrilação atrial; aumento da frequência cardíaca (taquicardia); urticária.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Até o momento não foram observados sintomas específicos de superdose. Em vista da ampla faixa terapêutica e da administração local de ATROVENT, não é de se esperar que ocorram sintomas anticolinérgicos de maior gravidade. Podem ocorrer manifestações sistêmicas menores da ação anticolinérgica como boca seca, distúrbios de acomodação visual e taquicardia.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

MS-1.0367.0004

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

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800 701 6633

**Venda sob prescrição médica.**



20100518

S13-00

**Histórico de alteração para a bula**

<b>Número do Expediente</b>	<b>Nome do Assunto</b>	<b>Data de Notificação/ Petição</b>	<b>Data de Aprovação da Petição</b>	<b>Itens alterados</b>
_____	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2013	_____	Reenvio da Inclusão Inicial de Texto de Bula para adequação à formatação da RDC 47/09
0278678/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	Indeferido dia 30/07/2013	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12