

Asmaliv

Brometo de ipratrópio

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Solução para inalação

0,250 mg/ ml

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ASMALIV
brometo de ipratrópio
0,250 mg/ml

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução para inalação de 0,250 mg/mL.
Embalagens contendo frascos de 20 mL e 50 mL.
Embalagens contendo 50, 100 e 200 frascos de 20 mL*.
* EMBALAGEM HOSPITALAR

USO INALATÓRIO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada 1 mL (20 gotas) da solução para inalação contém:

brometo de ipratrópio (na forma monoidratada)*	0,250 mg
excipiente** q.s.p	1 mL

*cada ml da solução inalatória 0,025%, contém 0,250mg de brometo de ipratrópio, correspondente a 0,202 mg de ipratrópio.

**cloreto de benzalcônio, edetato dissódico dihidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico, água purificada.

1. INDICAÇÕES

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

Asmaliv 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 brometo de ipratrópio o 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 brometo de ipratrópio 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 nebulization 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

Brometo de ipratrópio 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 IP3 (inositol trifosfato) e DAG (diacilglicerol).

A broncodilatação observada após a inalação de 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 prejudicial de brometo de ipratrópio sobre a ação secretora da mucosa brônquica, na depuração mucociliar ou troca gasosa.

Farmacocinética

O efeito terapêutico de brometo de ipratrópio 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 (Vdss) é de 176L (~2,4L/ 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 metabólitos urinários se ligam fracamente ao receptor muscarínico e devem ser considerados inefetivos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Asmaliv 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 brometo de ipratrópio, como demonstrado por casos raros de urticária, edema angioneurótico, erupção da pele, broncoespasmo, edema orofaríngeo e anafilaxia.

Brometo de ipratrópio 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 brometo de ipratrópio 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.

Brometo de ipratrópio 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 brometo de ipratrópio 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 brometo de ipratrópio durante a gravidez não está estabelecida. Os benefícios com o uso de brometo de ipratrópio 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.

Brometo de ipratrópio 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 brometo de ipratrópio 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, brometo de ipratrópio 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.

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

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

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.

Asmaliv é uma solução límpida, transparente, inodora e isenta de partículas.

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 dispnéia 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 brometo de ipratrópio 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, brometo de ipatrópio 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. Brometo de ipatrópio 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, brometo de ipatrópio 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 Asmaliv 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.

Asmaliv pode ser utilizando com qualquer aparelho de nebulização comercialmente disponível.

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

Asmaliv solução para inalação pode ser combinado com mucolíticos como o ambroxol e a bromexina e com beta-2-agonistas como o fenoterol em solução para inalação.

Asmaliv 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 brometo de ipatrópio. Assim como acontece com todo inalatório, no tratamento com brometo de ipatrópio 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, 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 Asmaliv, 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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS nº: 1.6773.0055

Farm.Resp.: Dra. Maria Betânia Pereira

CRF - SP nº 37.788

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08

Chácara Assay – Hortolândia - SP - CEP 13186-901

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por:

EMS S/A

Hortolândia - SP

SAC 0800500600

www.legrandpharma.com.br

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	03/10/2013	03/10/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.