



## **Ares**

(brometo de ipratrópio)

**União Química Farmacêutica Nacional S/A**

**Solução inalatória**

**25 mg/mL**

# ARES

(brometo de ipratrópio)



## Solução inalatória

### IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução inalatória 0,25 mg/mL: embalagem contendo frasco de 20 mL.

#### VIA INALATÓRIA

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### COMPOSIÇÃO:

Cada mL (20 gotas) da solução inalatória contém:

brometo de ipratrópio .....0,25 mg (0,0125mg/gota)

correspondente a 0,202 mg de ipratrópio

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

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

A liberação de cálcio é mediada pelo sistema de segundo mensageiro que consiste em 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.

Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que brometo de ipratrópio não possui efeitos prejudiciais sobre a secreção de muco das vias aéreas, a depuração mucociliar e a troca gasosa.

O efeito broncodilatador de brometo de ipratrópio no tratamento do broncoespasmo agudo associado à asma foi demonstrado em estudos em adultos e crianças acima de 6 anos de idade. Na maioria desses estudos, brometo de ipratrópio foi administrado em combinação com um medicamento beta-2-agonista. Embora os dados sejam limitados, brometo de ipratrópio mostrou ter um efeito terapêutico no tratamento do broncoespasmo associado à bronquiolite viral e à displasia broncopulmonar em lactentes e crianças pequenas.

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.

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

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

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

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

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

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

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

A depuração total do ipratrópio é de 2,3 L/min e a depuração renal de 0,9 L/min.

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

### 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, na maioria dos pacientes, até 4-6 horas.

O efeito broncodilatador de brometo de ipratrópio 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 brometo de ipratrópio foi administrado em combinação com um beta-agonista inalatório.

#### INDICAÇÕES

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

ARES solução para inalação também é indicado em combinação com uma medicação beta-2-agonista no tratamento do broncoespasmo agudo associado à asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

#### CONTRAINDICAÇÕES

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

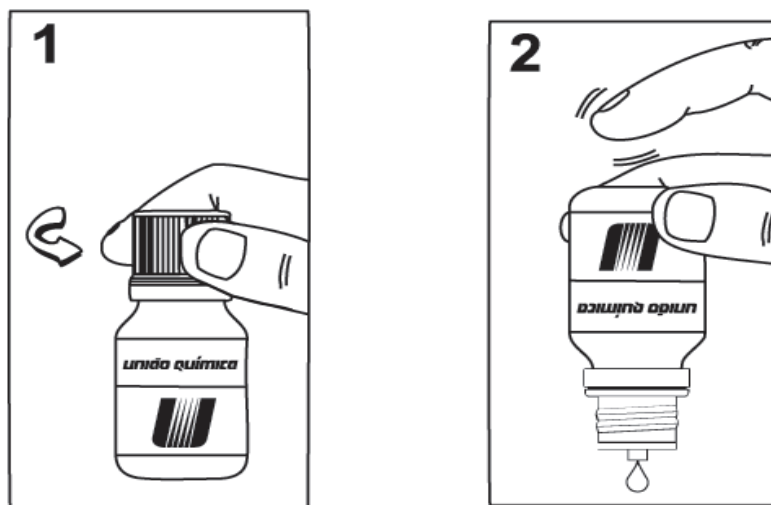
#### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

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

O frasco de ARES vem acompanhado de um gotejador, de fácil uso: basta colocar o frasco em posição vertical e deixar gotejar a quantidade desejada.

1-Romper o lacre da tampa.

2-Manter o frasco na posição vertical. Para começar o gotejamento, bater levemente com o dedo no fundo do frasco.



A dose recomendada de ARES solução para inalação deve ser administrada diluída até um volume final de 3 – 4 mL em soro fisiológico, nebulizada e inalada até esgotar toda a solução utilizando-se aparelhos de nebulização disponíveis comercialmente. Onde houver oxigênio instalado, a solução é melhor administrada com fluxo de 6 a 8 litros/minuto. A solução deve ser diluída sempre 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.

Doses diárias superiores a 2 mg para adultos e crianças acima de 12 anos e a 1 mg para crianças menores de 12 anos devem ser administradas sob supervisão médica. Aconselha-se não exceder a dose diária recomendada durante o tratamento de manutenção e da crise aguda. Se a terapia não produzir melhora significativa ou o paciente piorar, deve-se recorrer ao médico a fim de que se determine um novo esquema de tratamento. Os pacientes devem ser instruídos a procurar imediatamente o médico em caso de dispnéia aguda ou piora rápida da mesma.

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

ARES solução para inalação não deve ser misturado ao cromoglicato dissódico no mesmo nebulizador, pois pode ocorrer precipitação do produto.

#### POSOLOGIA

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

Cada 1 mL de brometo de ARES para inalação contém 0,250 mg de brometo de ipratrópio que corresponde a 0,202 mg de ipratrópio.

##### **Tratamento de manutenção:**

Adultos, incluindo idosos, e adolescentes acima de 12 anos: 2,0 mL (40 gotas = 0,5 mg) 3 a 4 vezes ao dia.

Crianças de 6 – 12 anos: a posologia deve ser adaptada a critério médico, sendo que a dose recomendada é de 1,0 mL (20 gotas = 0,25 mg) 3 a 4 vezes ao dia.

Crianças menores de 6 anos: a posologia deve ser adaptada a critério médico, sendo que a dose recomendada é de 0,4 - 1,0 mL (8 - 20 gotas = 0,1 - 0,25 mg) 3 a 4 vezes ao dia.

##### **Tratamento da crise aguda:**

Adultos, incluindo idosos, e adolescentes acima de 12 anos: 2,0 mL (40 gotas = 0,5 mg); podem-se administrar doses repetidas até que o paciente esteja estável. O intervalo entre as doses deve ser determinado pelo médico.

Crianças de 6 – 12 anos: a posologia deve ser adaptada a critério médico, sendo que a dose recomendada é de 1,0 mL (20 gotas = 0,25 mg); podem-se administrar doses repetidas até que o paciente esteja estável. O intervalo entre as doses deve ser determinado pelo médico.

Crianças menores de 6 anos: a posologia deve ser adaptada a critério médico, sendo que a dose recomendada é de 0,4 - 1,0 mL (8 - 20 gotas = 0,1 - 0,25 mg); podem-se administrar doses repetidas até que o paciente esteja estável. O intervalo entre as doses deve ser determinado pelo médico.

ARES pode ser administrado em associação com um beta-agonista inalatório.

#### **ADVERTÊNCIAS**

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

ARES deve ser usado com prudência em pacientes com predisposição a glaucoma de ângulo fechado ou com patologia obstrutiva do trato urinário inferior pré-existente, obstrução do colo da bexiga ou hiperplasia da próstata.

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

Os pacientes devem ser orientados a cumprir exatamente as instruções de uso 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.

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

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.

#### **FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

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 homem.

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, especialmente quando administrado por via inalatória. 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.

O brometo de ipratrópio está classificado na categoria de risco B do GUIA PARA FRASES DE ALERTA ASSOCIADAS A CATEGORIAS DE RISCO DE FÁRMACOS DESTINADOS ÀS MULHERES GRÁVIDAS da Resolução RE nº 1548, publicada no DOU de 24/09/03.

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

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

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

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

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

O risco de glaucoma agudo em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo fechado (ver advertências) pode aumentar com a administração simultânea de brometo de ipratrópio e betamiméticos.

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

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

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

Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade, reação anafilática.

Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia, tontura.

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

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

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

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

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

Distúrbios renais: retenção urinária.

#### **SUPERDOSE**

Não foram observados sintomas específicos de superdose. Em vista da ampla faixa terapêutica e da administração tópica de ARES, não é de se esperar que ocorram sintomas anticolinérgicos de maior gravidade.

Manifestações sistêmicas menores da ação anticolinérgica como boca seca, distúrbios de acomodação visual e taquicardia podem ocorrer.

#### **CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO ou ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C); proteger da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

N.º do lote, data da fabricação e data da validade: vide cartucho

Registro MS – 1.0497.1141

#### **UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A**

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP CEP: 06900-000 SAC 0800 11 1559

CNPJ: 60.665.981/0001-18 Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas

CRF-SP: 49136

Fabricado na Unidade Fabril:

Trecho 1 Conjunto 11 Lote 6/12 Polo de Desenvolvimento JK

Brasília – DF CEP: 72549-555

CNPJ: 60.665.981/0007-03 Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



### Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados