



ARES

(brometo de ipratrópio)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução inalatória

0,25 mg/mL

ARES

brometo de ipratrópio



Solução inalatória

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

USO INALATÓRIO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

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

1. INDICAÇÕES

ARES é indicado como broncodilatador para o 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 medicação beta-2-agonista no tratamento do broncoespasmo agudo associado à asma e à 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 pulmonar), 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 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.

Referências Bibliográficas

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, Cummiskey 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.
4. Summers Q, Tarala RA. Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. *Chest* 1990;97(2):425-429.
5. 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.
6. 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

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 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 ARES (brometo de ipratrópio) é devido primariamente a sua ação local e específica no pulmão, não apresentando natureza sistêmica.

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

Farmacocinética

Absorção

O efeito terapêutico de ARES 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.

Distribuição

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_{ds}) é de aproximadamente 176 L (≈ 2,4 L / kg). Menos de 20% da droga liga-se às proteínas plasmáticas. Dados não clínicos indicam que o ipratrópio, uma amina quaternária, não atravessa a barreira placentária ou hematoencefálica.

Biotransformação

Após administração endovenosa, cerca de 60% da dose é metabolizada, provavelmente em sua maioria, por oxidação hepática.

Os metabólitos conhecidos que são formados por hidrólise, desidratação ou eliminação do grupo hidroximetil na porção de ácido trópico, mostram muito pouca ou nenhuma afinidade para o receptor muscarínico e podem ser considerados como ineficazes.

Eliminação

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.

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. Em relação à 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 metabólitos) é de 3,6 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ARES é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a atropina ou aos seus derivados (tais como brometo de ipratrópio) e/ou a qualquer dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após administração de brometo de ipratrópio, como demonstrado por casos raros de urticária, edema angioneurótico, *rash*, broncoespasmo, edema orofaríngeo e anafilaxia.

Broncoespasmo paradoxal

Tal como acontece com outros medicamento inalatórios, ARES pode levar a broncoespasmo paradoxal que pode ser fatal. Se ocorrer broncoespasmo paradoxal, ARES deve ser descontinuado imediatamente e substituído por uma terapia alternativa.

Complicações oculares

ARES deve ser usado com cautela em pacientes com predisposição a glaucoma de ângulo fechado.

Embora raros, já foram relatados casos isolados de complicações oculares (como miíase, 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 procurar um especialista imediatamente.

Os pacientes devem ser orientados quanto à correta administração deste medicamento.

Deve-se tomar cuidado para que o medicamento não entre em contato com os olhos. 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.

Eleitos renais e urinários

ARES deve ser usado com cautela em pacientes com patologia obstrutiva do trato urinário inferior pré-existente (como obstrução do colo da bexiga ou hiperplasia da próstata).

Distúrbios da motilidade gastrointestinal

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

Efeitos locais

ARES 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 hiper-reatividade das vias aéreas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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 ARES podem ocorrer efeitos indesejáveis tais como tonturas, distúrbio de acomodação visual, miíase e visão turva. Portanto, deve-se recomendar cautela ao dirigir automóveis ou operar máquinas.

Gravidez, lactação e fertilidade

Gravidez

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

Lactação

Não se sabe se o brometo de ipratrópio é excretado no leite materno. Não se espera que o brometo de ipratrópio alcance o lactente de maneira importante, especialmente quando administrado por via inalatória à lactante. Entretanto, ARES deve ser administrado com cuidado a lactantes.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis para o brometo de ipratrópio sobre a fertilidade. Estudos pré-clínicos realizados com brometo de ipratrópio não mostraram nenhum efeito na fertilidade.

ARES 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A coadministração crônica de ARES com outros medicamentos anticolinérgicos não foi estudada. Portanto, não é recomendada a coadministração crônica de ARES com outros medicamentos anticolinérgicos.

Agentes beta-adrenérgicos (como fenoterol, salbutamol, isoxxsuprina, piperidolato e terbutalina) e derivados da 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

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

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

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.

Aspecto físico: líquido límpido, incolor a levemente amarelado.

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, o médico deverá determinar um novo esquema terapêutico. Os pacientes devem ser instruídos a procurar imediatamente o médico em caso de dispneia aguda ou piora rápida da mesma.

Cada 1 mL (20 gotas) de ARES 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.

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

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, ARES 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. ARES 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, ARES só deve ser administrado a crianças até 12 anos sob supervisão médica.

Modo de usar

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

O frasco de ARES 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.

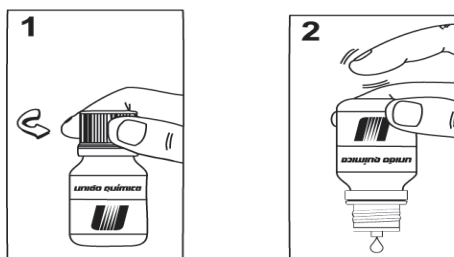


Figura 1: romper o lacre da tampa.

Figura 2: manter o frasco na posição vertical. Para começar o gotejamento, bater levemente com o dedo no fundo do frasco.

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.

ARES 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, ou a critério médico.

ARES 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.

ARES 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 ARES. Assim como acontece com toda terapia inalatória, no tratamento com ARES podem 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 intraocular, glaucoma, dor ocular, visão de halos, hiperemia conjuntival, edema de córnea, palpitações, taquicardia supraventricular, broncoespasmo, broncoespasmo paradoxal, espasmo da laringe, edema orofaríngeo, garganta seca, diarreia, constipação, vômito, estomatite, erupção cutânea, prurido, edema angioneurótico e 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 Notificação 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 ARES, 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 – 1.0497.1141

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP CEP: 06900-000
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



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
23/10/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Solução inalatória 0,25 mg/mL
12/02/2015	0135020/15-0	10756 – SIMILAR – alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	12/02/2015	0135020/15-0	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	12/02/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução inalatória 0,25 mg/mL
20/11/2013	0972908/13-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2013	0972908/13-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2013	- Atualização e harmonização à Bula Padrão publicada no Bulário em 17/09/2013	VP VPS	Solução inalatória 0,25 mg/mL

27/08/2013	0713066/13-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2013	0713066/13-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2013	- Retirada de itens sublinhados e/ou itálicos; - Inclusão de numeração nas perguntas e adequação a sua disposição de acordo com a RDC 47/09; - Inclusão de frases de alerta da RDC 47/09.	VP VPS	Solução inalatória 0,25 mg/mL
11/07/2013	0561471/13-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12.	11/07/2013	0561471/13-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2013	Versão inicial	VP VPS	Solução inalatória 0,25 mg/mL