



ACEBROFILINA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Xarope

10mg/mL e 5mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:
ACEBROFILINA
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Xarope Adulto – 10mg/mL

Embalagem contendo 1 frasco de 120mL + copo dosador

USO ADULTO

Xarope Infantil – 5mg/mL

Embalagem contendo 1 frasco de 120mL + copo dosador

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada mL de xarope contém:

acebrofilina.....5mg
veículo q.s.p. 1mL
(sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, ciclamato de sódio, glicerol, essência de framboesa, corante vermelho Bordeaux, água).

Xarope adulto:

Cada mL de xarope contém:

acebrofilina..... 10mg
veículo q.s.p. 1mL
(sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, ciclamato de sódio, glicerol, essência de framboesa, corante vermelho Bordeaux, corante azul FDC n° 1, água).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

A acebrofilina é indicada como broncodilatador, mucolítico e expectorante. Tratamento sintomático e preventivo das patologias agudas e crônicas do aparelho respiratório caracterizadas por fenômenos de hipersecreção e broncoespasmo, tais como: bronquite obstrutiva ou asmática, asma brônquica, traqueobronquite, broncopneumonias, bronquiectasias, pneumoconioses, rinofaringites, laringotraqueítes, enfisema pulmonar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A acebrofilina foi clinicamente testada como uma droga broncodilatadora e mucorreguladora em mais de 5000 pacientes em muitos países europeus e latino-americanos. Sua eficácia foi demonstrada no tratamento de bronquite obstrutiva crônica e em asma brônquica e bronquite asmática. A tolerabilidade da acebrofilina foi boa em todas as experimentações clínicas em fase III.

Recentemente, um estudo brasileiro com cerca de 4500 crianças tratadas em condições mórbidas agudas do sistema respiratório, teve como objetivo melhor definir o perfil da tolerabilidade, padrão de efeitos colaterais e a relação risco benefício da acebrofilina. Um total de 4500 indivíduos com bronquite aguda (tipo catarral, espasmódica ou asmática), foram selecionados entre pacientes pediátricos com 1 a 12 anos de idade, que necessitavam de um tratamento apropriado broncodilatador e mucorregulador.

O tratamento com acebrofilina foi eficaz na melhora dos sintomas relacionados ao broncoespasmo, com melhora tanto na sibilância como na dispneia em 91.1% dos pacientes. A sibilância e a dispneia desapareceram em 67% e 75% dos casos, respectivamente. Os valores correspondentes para tosse e expectoração foram 11% e 53% respectivamente. No início, a condição clínica geral foi estimada como boa em 43% dos pacientes. No fim do tratamento 88% dos pacientes restantes melhoraram clinicamente.

No organismo, a acebrofilina se dissocia em teofilina e ambroxol. O ambroxol tem sido proposto como uma ferramenta terapêutica no tratamento de doenças pulmonares. Estudos avaliaram a eficácia do tratamento com ambroxol na secreção de IL-12 e IL-10 de macrófagos alveolares obtidos por lavagem alveolar. A IL tem um papel fundamental na resistência do hospedeiro à infecções e no desenvolvimento de células do tipo TH-1. Segundo este estudo, o tratamento com ambroxol é capaz de elevar a secreção de IL-12 induzida por lipopolisacarídeos, sugerindo que este tratamento atue promovendo e elevando a resposta inflamatória e imunológica mediada por células do tipo TH-1.

O tratamento com ambroxol também foi verificado em pacientes com bronquite crônica. Pacientes tratados durante três semanas com ambroxol apresentaram melhora nos sintomas da bronquite com diminuição da inflamação, diminuição da hiperplasia das células da camada basal e revitalização do epitélio. Dessa forma, é preconizado que o tratamento com ambroxol é um efetivo agente que pode ser utilizado como monoterapia no controle dos sintomas da bronquite.

A eficácia e tolerabilidade do teofilinato de ambroxol por via oral na dose de 200mg/dia foi avaliado num estudo realizado em 48 pacientes que apresentavam hipersecreção brônquica. Como resultado foi observado a fluidificação do muco, induzido pela medicação, com uma melhora marcada da sintomatologia clínica e dos efeitos benéficos sobre a função respiratória destes pacientes.

A eficácia e tolerabilidade da acebrofilina na dose de 200mg/dia, na terapia da bronquite crônica asmática, foi avaliada em estudo multicêntrico, aberto, onde participaram 92 doentes. A sintomatologia sugestiva (tosse, dispneia e dificuldade em expectorar), e objetiva que levou em conta o quadro de ausculta e a quantidade e aspecto da expectoração, apresentaram melhora estatisticamente significativa a partir do primeiro mês de terapia, e isso foi confirmado no término do estudo. Também o parâmetro de função pulmonar foram favoravelmente influenciados durante o tratamento com um incremento médio de 20% dos valores medidos. Sendo que nesse estudo também se observou uma grande tolerabilidade da acebrofilina.

Aihara M., Dobashia K., Akiyama M., Naruse I., Nakazawa T., Mori M. Effects of NAcetylcysteine and Ambroxol on the Production of IL-12 and IL-10 in Human Alveolar Macrophages. *Respiration* 2000;67:662–671.

Cogo R., Raschi S., Quattrone P., Zini P. Clinical and histologic rating of the treatment with acefyllinate of ambroxol in patients with chronic bronchitis. *Advances in therapy*, vol-12; n° 1. 1995.

Goldgrub N., Soares V.R.X., Hamaoui A., Zavattini G., Poli A. Atividade terapêutica e perfil da tolerabilidade da acebrofilina. *Advances in therapy* 9(2): 107-115. 1992.

Barthekenym F. Le theophyllinate Dámbroxol dans L'hypersecretion bronchique. *Acta Therapeutica* 11:453-57, 1985.

Cerveri, I. et al VALutazione dell'efficacia e della tollerabilità di acebrofilina in paziente affetti da bronchite cronica asmaticiforme. *Giornale Italiano Malattie Del torace*. Suppl 1: 107-10,1992.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A acebrofilina, possui uma entidade molecular resultante da fusão das moléculas do ambroxol (mucorregulador, mucocinético e indutor do surfactante) com o ácido 7-teofilinacético, por uma reação de salificação, resultando em teofilinato de ambroxol (acebrofilina).

A ação broncodilatadora parece advir do acúmulo de nucleotídeos cíclicos, particularmente do AMP cíclico na musculatura traqueobrônquica devido à inibição da fosfodiesterase, determinando a elevação do AMPc e produzindo relaxamento da musculatura lisa por meio da fosforilação dos precursores responsáveis pelo relaxamento muscular. Outros mecanismos responsáveis poderiam ser o antagonismo competitivo da droga pelos receptores de adenosina além de importante ação sobre fluxo do cálcio intracelular. Ao favorecer a broncodilatação, a acebrofilina reduz o consumo de energia por parte da musculatura diafragmática e auxilia a atividade ciliar traqueobrônquica. A ação mucorreguladora parece decorrer do estímulo à produção de surfactante que reduz a mucoviscosidade da secreção brônquica, impede a aglutinação das partículas de muco e reduz a adesividade do muco patológico.

A administração de uma dose oral de acebrofilina possibilita concentrações séricas do composto ativo durante várias horas, com meia-vida plasmática entre 3 - 5 horas.

Estudos de toxicidade aguda com dose única ou doses repetidas, bem como os estudos de toxicidade fetal em animais mostraram que a acebrofilina não provoca alterações mesmo em doses muito acima das doses terapêuticas. Não foi demonstrada ação mutagênica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A acebrofilina é contraindicada nos casos de hipersensibilidade comprovada ao componente ativo da fórmula ou a outras xantinas, como aminofilina e teofilina, assim como ao ambroxol.

A acebrofilina não deve ser utilizada em pacientes portadores de doenças hepáticas, renais ou cardiovasculares graves, úlcera péptica ativa e história pregressa de convulsões.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

É aconselhável evitar o seu uso durante o primeiro trimestre de gravidez. Deve-se ter cautela ao empregar acebrofilina em pacientes hipertensos, cardiopatas, com hipoxemia severa.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

O uso concomitante de acebrofilina com carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e os sais de lítio pode levar a uma redução da efetividade da teofilina por aumentarem a sua metabolização hepática (feita pelo fígado).

O uso concomitante de acebrofilina com antibióticos macrolídeos (eritromicina), algumas quinolonas como norfloxacino e ciprofloxacino, antihistamínicos H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina), alopurinol, diltiazem e ipriflavona. Pode retardar a eliminação da teofilina, aumentando o risco de intoxicação pela mesma.

A intoxicação pode se desenvolver naqueles pacientes cujos níveis séricos já são altos, a menos que a dosagem seja reduzida.

Pode ocorrer hipocalemia com o uso concomitante de acebrofilina e salbutamol ou terbutalina. A frequência cardíaca também pode aumentar, principalmente com altas doses de teofilina.

Alguns pacientes podem demonstrar uma diminuição significativa nos níveis no sangue de teofilina quando a acebrofilina é administrada concomitantemente a salbutamol ou isoprenalina (isoproterenol).

Os níveis séricos da teofilina podem apresentar algum aumento, embora nenhuma toxicidade tenha sido relatada quando a acebrofilina é administrada concomitantemente a contraceptivos orais.

A administração conjunta de acebrofilina e medicamentos alfa-adrenérgicos, como a efedrina, pode levar a um aumento das reações adversas, principalmente relacionadas com o sistema nervoso central e gastrointestinais.

O uso de acebrofilina e produtos a base de *Hypericum perforatum* pode ocasionar uma redução na eficácia da teofilina.

O uso com betabloqueadores seletivos não é totalmente contraindicado, porém recomenda-se cautela quando desta associação.

Interações medicamento-alimento

A alimentação pode interferir na quantidade de acebrofilina no organismo.

Dietas ricas em proteínas diminuem a duração do efeito da acebrofilina.

Dietas ricas em carboidratos aumentam a duração do efeito da acebrofilina.

O uso com betabloqueadores seletivos não é totalmente contraindicado, porém recomenda-se cautela quando desta associação.

Produtos a base de *Hypericum perforatum* podem levar a uma redução da eficácia da teofilina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

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

A acebrofilina xarope adulto, apresenta-se como uma solução límpida, de cor lilás e sabor framboesa.

A acebrofilina xarope infantil, apresenta-se como uma solução límpida, de cor vermelha clara e sabor framboesa.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos:

| IDADE | POSOLOGIA | HORÁRIO |
|----------------|--|-----------------|
| ADULTOS | 1 copo dosador (10mL) Xarope Adulto | A cada 12 horas |

Crianças:

| IDADE | POSOLOGIA | HORÁRIO |
|--------------------------------|--|---|
| CRIANÇAS DE 6 A 12 ANOS | 1 copo dosador (10mL) Xarope Infantil | A cada 12 horas |
| CRIANÇAS DE 3 A 6 ANOS | ½ copo dosador (5mL) Xarope Infantil | A cada 12 horas |
| CRIANÇAS DE 2 A 3 ANOS | 2mg/kg de peso ao dia Xarope Infantil | Dividido em duas administrações a cada 12 horas |

Não há uma posologia especial, nem um tempo determinado de tratamento para uma patologia específica. A duração do tratamento deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a gravidade da doença.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A literatura cita as seguintes reações adversas, sem frequência conhecidas:

Reações dermatológicas: Alergia (prurido eritematoso e erupções vesiculares) após tratamento oral na região do nariz, lábios superiores e bochechas e dor e espasmos na região da faringe. Casos de dermatite de contato, assaduras, urticária, exantemas, erupções cutâneas e coceira também tem sido descritos. Prurido pode ocorrer em até 4% dos pacientes que fazem uso de acebrofilina, 75mg por dia.

Reações gastrointestinais: Em estudos clínicos foi observado que o tratamento com acebrofilina pode promover em alguns casos constipação, diarreia, salivação excessiva, boca seca, náusea, e vômito.

Reações neurológicas: Fadiga é a principal reação adversa relacionada ao uso de acebrofilina.

Reações Renais: Estudos revelam que pacientes que fazem uso de acebrofilina podem experimentar sintomas de disúria.

Reações Respiratórias: Rinorreia pode ser uma reação adversa associada ao uso de acebrofilina. Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): os vômitos ocorreram em 2,1% dos casos, náuseas e boca seca em 1,4%.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): taquicardia em 0,9%, tremores em 0,9%, agitação em 0,5% e sonolência em 0,3% dos casos, diarreia em 0,5% e dor abdominal e epigástrica em 0,4%, (dor na boca do estômago) e falta de apetite em 0,11%.

Reação rara (ocorre em 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizaram este medicamento): desidratação em 0,02%, insônia em 0,05%, vertigem em 0,07%.

Podem ocorrer casos raros de queixas digestivas que desaparecem com a suspensão da medicação ou redução da dose do medicamento.

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

Não foram relatados casos de superdosagem com acebrofilina, entretanto, nesta eventualidade, procurar um serviço médico imediatamente, seguindo os mesmos procedimentos de urgência para os casos de intoxicação por xantinas (teofilina).

Se o paciente estiver alerta e transcorreram poucas horas após a ingestão, a indução do vômito pode ser de valia. No caso de o paciente apresentar convulsões, manter as vias aéreas permeáveis, administrar oxigênio e diazepínicos por via endovenosa. Manter hidratação adequada e monitorizar sinais vitais.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S.: nº 1.5584.0398

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Registrado por:

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|--|--|------------------|--|-------------------|-------------------------------|------------------|----------------------------|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 21/01/2015 | 0053844/15-2 | 104599 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/01/2015 | 0053844/15-2 | 104599 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/01/2015 | Versão inicial | VP/VPS | Xarope |
| 10/11/2015 | | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 10/11/2015 | | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 10/11/2015 | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Xarope |