ASMAPEN®
(aminofilina)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Solução Injetável

24mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

ASMAPEN®
aminofilina

APRESENTAÇÃO
Solução Injetável
Embalagem contendo 50 ampolas com 10mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
aminofilina.....24mg
veículo q.s.p. 1mL
(etilenodiamina e água para injetáveis).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Asmapen® está indicado para o alívio sintomático da asma brônquica aguda e para o tratamento do broncoespasmo reversível associado com bronquite crônica e enfisema.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diversos estudos clínicos demonstraram que as metilxantinas intravenosas são efetivas no controle da exacerbação aguda da asma. Nos estudos clínicos nos quais a concentração sérica é bem controlada, nenhum caso de eventos adversos sérios foi reportado. Os casos em que o uso da teofilina seria apropriado são em pacientes com exacerbação aguda da asma ou em crises refratárias ao tratamento convencional, como teria adjuvante. A aminofilina é considerada adequada no controle da asma aguda quando associada à agonistas beta2 e corticosteróides endovenosos.

Montserrat et al[1] trataram pacientes hospitalizados por causa de uma exacerbação da asma com aminofilina intravenosa ou placebo em adição ao tratamento padrão com salbutamol inalável e corticosteróides intravenosos em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. No grupo tratado com aminofilina, o nível plasmático médio aumentou para 15,.2 +/- 3.6mcg/mL e a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) também aumentou. O aumento nas funções pulmonares no grupo tratado com aminofilina foi significativamente maior do que no grupo tratado com placebo. Nenhuma reação adversa foi descrita para aminofilina injetável. Este estudo demonstrou que, quando administrada em níveis terapêuticos plasmáticos em exacerbações severas da asma, aminofilina intravenosa aumentou moderadamente o fluxo aéreo sem alterar a troca gasosa pulmonar.

Mitenko e Ogilvie[2] examinaram as respostas fisiológicas da administração intravenosa da aminofilina em nove pacientes hospitalizados com asma e examinaram a relação entre a função pulmonar e a administração da droga. Melhora contínua do CVF e VEF1 foi observada em uma faixa de concentração plasmática de teofilina de 5-20mcg/mL. Em relação aos efeitos adversos, três dos nove pacientes experimentaram taquicardia com taxas de 100-120 b.p.m na maior concentração de teofilina (até 24,6mcg/mL). Apenas um desses três pacientes experimentou náusea. Sua concentração plasmática máxima de teofilina foi 24,62mcg/mL. Nenhum evento adverso sério foi reportado. Neste estudo a relação dose resposta foi observada em uma faixa de concentração plasmática de teofilina de 5-20mcg/mL. Os autores sugeriram que a teofilina intravenosa é segura e aceitável para o tratamento da asma dentro dessa faixa de concentração plasmática.

Wrenn et al[3] conduziram um estudo intervencional randomizado, duplo cego, controlado por placebo para verificar o papel da aminofilina no tratamento da exacerbação aguda da asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) quando utilizada em combinação aos agonistas beta2 adrenérgicos. Houve uma queda da taxa de admissão de pacientes em hospitais para os pacientes tratados com aminofilina comparado com aqueles tratados com placebo. Em relação aos eventos adversos, não houve diferença significativa na sua freqüência entre os grupos tratados.

Referências Bibliográficas:

1 Montserrat JM, Barbera JA, Viegas C, Rocca J, Rodorigue-Roisin R. Gas Exchange response to intravenous aminophylline in patients with a severe exacerbation of asthma. Eur. Respir. J. 1995; 8: 28-33.

2 Mitenko PA, Ogilvie RI. Rational intravenous doses of theophylline. N. Engl. J. Med. 1973; 289: 600-3.

3 Wrenn K, Slove CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic diseases in the emergency room. Ann Intern. Med. 1991; 115: 241-247.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A teofilina, cuja estrutura química é 1,3-dimetilxantina, é uma xantina metilada, com baixa solubilidade, mas que aumenta muito pela formação de complexos com grande variedade de compostos, sendo o mais notável deles o complexo formado entre a teofilina e a etilenodiamina, produzindo a aminofilina.

A aminofilina causa dilatação dos brônquios e dos vasos pulmonares através do relaxamento da musculatura lisa. Dilata também as artérias coronárias e aumenta o débito cardíaco e a diurese. A aminofilina exerce efeito estimulante sobre o SNC e a musculatura esquelética. Pode ser administrada durante períodos prolongados.

Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido, mas envolve a inibição da fosfodiasterase e o conseqüente aumento das concentrações de AMP cíclico no músculo liso, bloqueio dos receptores da adenosina, alteração da concentração dos íons cálcio e inibição dos efeitos das prostaglandinas bem como

da liberação de histamina e leucotrienos. Estimula o centro respiratório medular, talvez por aumentar a sensibilidade do mesmo às ações estimulantes do dióxido de carbono e aumentar a ventilação alveolar.
A teofilina é distribuída para todos os compartimentos corpóreos, atravessa a placenta e passa para o leite materno. O volume de distribuição aparente geralmente varia entre 0,4-0,6 litro/Kg. Estes valores são significativamente maiores nos lactentes prematuros. Em concentrações terapêuticas, a ligação da teofilina às proteínas plasmáticas é, em media, de cerca de 60%, mas diminui para cerca de 40% nos lactentes recém-nascidos e nos adultos com cirrose hepática.
A teofilina metabolizada no fígado resulta nos metabólitos: ácido 1,3-dimetilurico e ácido 1-metilurico, através do 1-metilxantina intermediário e 3-metilxantina. A demetilação resulta na 3-metilxantina e possivelmente a 1-metilxantina, catalisada pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P450; a hidroxilação ao ácido 1-metilurico é catalisada por CYPE1 e por CYPA3.
Os metabólitos são excretados na urina. Nos adultos, aproximadamente 10% de uma dose de teofilina é excretada inalterada na urina, mas nos neonatos em torno de 50% é excretada inalterada e uma proporção grande excretada como cafeína. As diferenças inter-individuais consideráveis na taxa do metabolismo hepático da teofilina resultam em variações grandes nas concentrações séricas e na meia-vida. O metabolismo hepático é afetado mais por fatores tais como: a idade, fumante, doença, dieta e interações da droga. A meia-vida sérica da teofilina, em um adulto asmático de outra maneira saudável, não fumante é 6 a 12 horas, nas crianças 1 a 5 horas, em fumantes 4 a 5 horas e nos neonatos e em prematuros 10 a 45 horas. A meia-vida sérica da teofilina pode ser aumentada nas pessoas idosas e nos pacientes cardíacos ou com doenças hepáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Asmapen® está contraindicado em pacientes com gastrite ativa; úlcera péptica ativa ou história de úlcera péptica; hipersensibilidade conhecida à aminofilina ou teofilina ou a qualquer outro componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Podem ocorrer reações cruzadas de sensibilidade entre xantinas. A anestesia pelo halotano na presença de aminofilina pode causar taquicardia sinusal ou arritmias ventriculares.
Atenção: não misture medicamentos diferentes. A troca pode ser fatal.
Certifique-se de que está sendo administrado o medicamento prescrito.
Deve-se ter extremo cuidado para não trocar as ampolas com soluções diferentes.
Gravidez e lactação: não é recomendado seu uso durante a gravidez e a lactação. Só deve ser administrada a gestantes ou lactantes se o médico julgar que os benefícios potenciais ultrapassem os possíveis riscos.
A aminofilina enquadra-se na categoria C de risco na gravidez.
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: a administração intavenosa de aminofilina deve ser feita com especial cautela em pacientes idosos (acima de 65 anos), portadores de insuficiência cardíaca, *cor pulmonare*, insuficiência hepática e na pediatria. Leia atentamente as recomendações no item "**POSOLOGIA**".
Atenção: este medicamento não é recomendado para crianças menores de 6 meses de idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias drogas podem interferir com o metabolismo da aminofilina e a administração concomitante de Asmapen® e outros medicamentos deve ser sempre avaliada.
Adrenocorticoides, glicocorticoides e mineralocorticoides: o uso simultâneo com Asmapen® e injeção de cloreto de sódio pode resultar em hipernatremia.
Fenitoína, primidona ou rifampicina: o uso simultâneo pode estimular o metabolismo hepático, aumentando a depuração da teofilina. O uso simultâneo da fenitoína com as xantinas pode inibir a absorção da fenitoína, resultando em concentrações séricas menores de fenitoína; as concentrações séricas dessas substâncias devem ser determinadas durante a terapia, podendo ser necessários ajustes na posologia, tanto da fenitoína como da teofilina.
Betabloqueadores: o uso simultâneo pode resultar em inibição mútua dos efeitos terapêuticos; além disso, pode haver diminuição da depuração da teofilina, especialmente em fumantes.
Cimetidina, eritromicina, ranitidina ou troleandomicina: o uso simultâneo com as xantinas pode diminuir a depuração hepática da teofilina, resultando em concentrações séricas aumentadas de teofilina e/ou toxicidade.

Fumo: a cessação do hábito de fumar pode aumentar os efeitos terapêuticos das xantinas, diminuindo o metabolismo e consequentemente, aumentar a concentração sérica; a normalização da farmacocinética da teofilina pode demorar de 3 meses a 2 anos para ocorrer, podendo ser necessários ajustes da posologia. O uso das xantinas em fumantes resulta em depuração aumentada da teofilina e concentrações séricas diminuídas de teofilina, sendo que os fumantes podem requerer uma posologia 50 a 100% maior.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Asmapen® é uma solução límpida, incolor e isenta de partículas estranhas.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O profissional deverá inspecionar, antes de sua utilização, se a solução no interior da ampola está na forma líquida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento. Não utilizar o medicamento ao verificar qualquer alteração no produto que possa comprometer a saúde do paciente.
Asmapen® deve ser administrado por VIA INTRAVENOSA. A injeção intramuscular é em geral dolorosa e essa via de administração só deve ser considerada se absolutamente necessária; nesse caso as injeções devem ser profundas.
A posologia deve ser determinada de acordo com a severidade da doença, a idade, a existência de outras afecções e a resposta do paciente.
Dose de ataque:
Adultos: em pacientes que não estejam recebendo concorrentemente outros produtos que contenham aminofilina, uma dose de ataque de 6mg aminofilina/kg deve ser administrada numa taxa de infusão que não exceda 25mg/minuto. A dose de ataque deve ser reduzida em pacientes que estejam recebendo algum produto contendo teofilina.
Crianças: as doses são proporcionalmente menores e devem ser determinadas de acordo com o peso da criança.
Dose de manutenção:
As taxas de infusão de manutenção recomendadas para infusão intravenosa contínua de Asmapen® estão descritas na tabela abaixo:

Taxa de infusão de manutenção de Asmapen® (mg/kg/hora)

Grupos de pacientes	Primeiras 12 horas	Além de 12 horas
Crianças 6 meses – 9 anos	1,2	1,0
Crianças 9 a 16 anos e adultos jovens fumantes	1,0	0,8
Adultos não fumantes	0,7	0,5
Pacientes idosos e pacientes com cor pulmonare	0,6	0,3
Pacientes com insuficiência cardíaca ou hepática	0,5	0,1 – 0,2

A injeção de Asmapen® pode ser administrada lentamente por VIA INTRAVENOSA ou diluída com solução isotônica de glicose a 5% ou cloreto de sódio 0,9% também em infusão lenta, podendo ser conservada por um período máximo de 24 horas após a diluição.
As doses terapêuticas são muitas vezes próximas das doses tóxicas. O ideal é acertar a dose através da dosagem sérica da teofilina, evitando assim os quadros tóxicos. Níveis séricos de teofilina devem ser medidos em todos os pacientes em tratamento crônico com a teofilina. Em obesos deve-se utilizar o peso corpóreo seco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são incomuns em níveis séricos de teofilina abaixo de 20mcg/mL, apesar de que ocasionalmente elas podem aparecer em níveis séricos mais baixos.
Em um nível sérico entre 20-25mcg/mL, as reações adversas geralmente experimentadas foram náuseas, vômitos, diarréia, dores de cabeça e insônia.
Sistema imunológico: reações de hipersensibilidade.
Sistema cardiovascular: taquicardia, palpitações, extra-sístoles, hipotensão, arritmia atrial e ventricular, vasoconstrição periférica.
Sistema nervoso central: dor de cabeça, insônia, confusão, irritabilidade, vertigem, hiperexcitabilidade reflexa, tremor, ansiedade, convulsão.
Distúrbios dos olhos: distúrbios visuais.
Sistema gastrintestinal: náusea, vômito, dor epigástrica, cólica abdominal, anorexia, diarréia, refluxo gastroesofágico, sangramento gastrintestinal, hematêmese.
Geniturinário: albuminúria, freqüência unirária aumentada.
Sistema respiratório: taquipnéia.
Outros: febre.

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

Em um nível sérico acima de 30mcg/mL, as reações adversas que apareceram representam os sintomas de superdosagem. Essas são, adicionalmente às citadas acima, no item "**REAÇÕES ADVERSAS**", hematêmese, hiperexcitabilidade reflexa, convulsões generalizadas clônicas e tônicas, taquicardia, falência circulatória, arritmia ventricular, taquipnéia e albuminúria.
Não há antídoto específico. O tratamento da superdosagem é sintomático e suportivo. Lavagem gástrica ou medicação emética podem ser úteis. Evite administrar drogas simpatomiméticas. Utilize fluidos intravenosos, oxigênio e outras medidas de apoio para prevenir a hipotensão e controlar a desidratação. O estímulo do SNC pode responder a barbitúricos de curta ação. Deve-se controlar os níveis séricos até que fiquem inferiores a 20 mcg/mL.

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

II – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584.0358
Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC
0800 97 99 900

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/08/2015		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	28/08/2015		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	28/08/2015	Versão Inicial	VP/VPS	Solução injetável