

Dismucal
(acebrofilina)

Bula para profissional de saúde
Gel oral
5 mg/mL

**Dismucal
acebrofilina**

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

Gel oral

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Gel oral 5 mg/mL.

Embalagem contendo 1 frasco com 120 mL acompanhado de colher plástica dosadora com graduações de 1,0 mL, 2,5 mL e 5,0 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL do gel contém:

| | |
|------------------------|------|
| acebrofilina..... | 5 mg |
| excipientes q.s.p..... | 1 mL |

Excipientes: sorbitol, glicerol, propilenoglicol, hidroxietilcelulose, sucralose, metilparabeno, propilparabeno, aroma de cereja, aroma de tutti frutti, corante vermelho, água deionizada e hidróxido de sódio ou ácido clorídrico para ajuste de pH.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dismucal (acebrofilina) é indicado como broncodilatador, mucolítico e expectorante.

É utilizado no 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, traqueo-bronquite, broncopneumonias, bronquiectasias, pneumoconioses, rinofaringites, laringotraqueítes e enfisema pulmonar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dismucal (acebrofilina) tem como princípio ativo a acebrofilina, um fármaco resultante da fusão das moléculas do ambroxol (mucorregulador, mucocinético e indutor do surfactante) com acefilina (ácido 7-teofilinacético), por uma reação de salificação, resultando em teofilinato de ambroxol (acebrofilina).

Em voluntários sadios, após administração oral de 200 mg, os dois componentes da acebrofilina – ambroxol e acefilina – são liberados e absorvidos no estômago e intestino levando a ótimas concentrações de ambroxol (C_{max} 0,37 mcg/mL) e níveis baixos de acefilina (C_{max} de 0,008

mcg/mL) em 2 horas e 1 hora, respectivamente. Aparentemente, este último componente é pouco absorvido ou rapidamente metabolizado e eliminado em curto período de tempo. Esta pequena dose plasmática significa baixa probabilidade de efeitos colaterais em relação à acefilina, uma vez que a janela terapêutica desta substância ocorre em doses muito mais elevadas^[6].

Em pacientes portadores de DPOC, o tratamento por 10 a 20 dias em diversos estudos, levou a uma redução entre 58% e 73% da viscosidade do escarro expectorado (reologia do muco) quando comparado ao valor basal^[6].

Em estudo duplo cego placebo controlado para avaliar a hiperresponsividade de vias aéreas de asmáticos estáveis, a acebrofilina administrada por 30 dias aumentou em 86% a dose de metacolina necessária para provocar a queda do VEF1 (PD 20 metacolina)^[6].

Esta diminuição de responsividade brônquica foi semelhante ao dos broncodilatadores agonistas adrenérgicos e ocorreu em 7 de cada 10 pacientes estudados após dose única de acebrofilina, permanecendo até o final do mês de tratamento. Estes resultados reforçam o papel anti-inflamatório da acebrofilina e sua utilidade em bronquite asmática^[6].

Existem também evidências que a acebrofilina limita a frequência das exacerbações infecciosas em portadores de doença pulmonar obstrutiva. Sua ação no muco ciliar previne a adesão de bactérias e facilita a eliminação broncoalveolar destas quando comparada a controles^[6].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação:

A acebrofilina é obtida pela salificação da molécula base de ambroxol [trans-4(2-amino-3,5 dibromobenzylamino) cyclohexanol] e acefilina (ácido 7-teofilinacético). O grupo carboxil do ácido 7-teofilinacético foi salificado com o grupo amina do grupo ambroxol através de relação estequiométrica (38,7% ácido e 61,3% base) assegurando, após absorção, nível plasmático elevado de ambroxol com baixo nível do derivado de xantina (acefilina) sem comprometer o efeito carreador para o ambroxol. O resultado é que, uma hora após a administração, os níveis de ambroxol são 45% mais altos nos pacientes tratados com acebrofilina quando comparados aos que receberam ambroxol isolado.

Em estudo farmacocinético realizado pelo patrocinador não foram detectados níveis plasmáticos de teofilina até 24 horas após a administração única, em indivíduos saudáveis que receberam o produto acebrofilina gel.

Um estudo avaliou a produção de surfactante em animais a partir do nível de fosfolípidos totais e fosfatidilcolina no lavado broncoalveolar após 5 dias de tratamento com acebrofilina, comparado

com um grupo controle não tratado. Os resultados mostraram um aumento significativo da matriz de fosfolípidos 2 e 18 horas após a última dose de tratamento. Neste mesmo estudo, as captações de colina 14C, um precursor de fosfatidilcolina, e do fósforo 32P, um precursor de fosfolípido, foram estudadas em fragmentos de pulmões de animais tratados com acebrofilina e seus componentes isolados (ambroxol e acefilina), comparados aos controles não tratados. O objetivo era analisar o mecanismo da acebrofilina no estímulo à síntese e liberação de surfactante. A acebrofilina aumentou de forma significativa a captação das duas substâncias em relação aos controles, enquanto o grupo ambroxol teve aumento significativo apenas da colina^[6].

A atividade inibitória mucosecretora da acebrofilina foi superior a do ambroxol isolado na quantidade de secreção brônquica coletada por cânula traqueal em animais. Dose menor de acebrofilina (0,28 vs. 0,5 mM/kg) produziu o mesmo efeito que ambroxol^[6].

A fosfatidilcolina é um substrato comum do surfactante pulmonar e de mediadores inflamatórios. Como a acebrofilina inibe parcialmente a fosfolipase A, inibindo o metabolismo de fosfatidilcolina, ocorre uma diminuição de formação de leucotrienos nos brônquios e, em consequência, menor reação inflamatória das vias aéreas. Este processo produz uma reserva de fosfatidilcolina que é utilizada pelos pneumócitos tipo II (em cultura celular) para maior produção de surfactante. O papel anti-inflamatório da acebrofilina foi confirmado pela redução da produção de leucotrienos LTC₄ e LTB₄ em lavado broncoalveolar de animais pré-tratados com acebrofilina, quando comparado a controles^[6].

Farmacocinética e toxicidade:

Conforme estudo de biodisponibilidade realizado pelo patrocinador, verificou-se que a administração de uma dose oral de acebrofilina gel possibilita concentrações séricas do composto ativo durante várias horas, com meia-vida plasmática entre 3 - 5 horas.

Adicionalmente, os 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 durante este estudo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Dismucal (acebrofilina) não deve ser administrado em casos de doenças hepáticas e renais graves. Dismucal (acebrofilina) é contraindicado nos casos de hipersensibilidade comprovada ao componente ativo da fórmula (acebrofilina) ou a outras xantinas, como aminofilina e acefilina,

assim como ao ambroxol. Este medicamento não deve ser utilizado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Dismucal (acebrofilina) não deve ser utilizado por pacientes portadores de doenças hepáticas, renais ou cardiovasculares graves, úlcera péptica ativa e história pregressa de convulsões.

Dismucal (acebrofilina) apresenta em sua formulação sorbitol, portanto, não deve ser utilizado em diabéticos que façam uso de insulina ou hipoglicemiantes orais.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

É aconselhável evitar o uso deste medicamento durante o primeiro trimestre de gravidez.

Deve-se ter cautela na administração de acebrofilina em pacientes hipertensos, cardiopatas ou com hipoxemia severa.

A alimentação pode interferir na quantidade de Dismucal (acebrofilina) no organismo.

Dietas ricas em proteínas (carnes, ovos, leite e derivados) aumentam a perda da acefilina do organismo, diminuindo a duração de Dismucal (acebrofilina) no mesmo, enquanto dietas ricas em carboidratos (açúcares, cereais, pão, massas, etc.) reduzem esta perda. Nenhuma interação parece ocorrer com uma dieta a base de fibras (vegetais e frutas).

Recomenda-se não fumar durante o tratamento.

Mesmo quando administrado como prescrito, a teofilina (componente da acebrofilina) pode afetar as habilidades do indivíduo para dirigir veículos, operar maquinários ou trabalhar de maneira segura sob circunstâncias perigosas.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Pacientes idosos

As mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, observando-se as recomendações presentes no item “contraindicações”.

Categoria de risco na gravidez C:

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A acebrofilina interage com outros derivados da xantina e com betabloqueadores. Este medicamento pode ter sua ação aumentada por álcool, alopurinol, anticoncepcional oral, betabloqueador, bloqueador do canal de cálcio, carbamazepina, cimetidina, corticosteróide, dissulfiram, diurético de alça, efedrina, hormônio da tireóide, interferon, isoniazida, macrolídeo, mexiletina, quinolona, tiabendazol e vacina contra gripe.

Este medicamento pode ter sua ação diminuída por aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, carvão, cetoconazol, cigarro, diurético de alça, hidantoína, isoniazida, rifampicina, simpaticomimético (estimulante beta), sulfimpirazona, tioamina.

Este medicamento pode sofrer ou provocar aumento das reações adversas com tetraciclina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e ao abrigo da luz. O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses.

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.

Dismucal (acebrofilina) apresenta-se sob a forma de um gel translúcido (gel que permite a passagem da luz) de cor rosa, isento de partículas estranhas. A intensidade da coloração rosa pode variar dependendo do ângulo de visualização do produto, entretanto esta variação de intensidade não demonstra uma alteração na qualidade ou segurança do mesmo até o prazo de validade descrito de 24 meses.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Pode haver a verificação de uma diferença na intensidade da coloração rosa do produto.

Esta variação pode ocorrer dependendo do ângulo de visualização do produto, não demonstrando qualquer alteração na qualidade e segurança do mesmo até o prazo de validade descrito de 24 meses.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

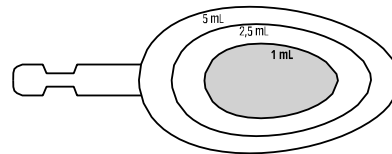
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dismucal (acebrofilina) deve ser administrado apenas com a colher dosadora incluída na embalagem. A colher comporta 1,0 mL quando atinge até a marca inferior (figura 1), 2,5 mL quando atinge até a marca intermediária (figura 2) e 5 mL quando cheia até a borda superior (figura 3). Após colocar o produto na colher dosadora, nivelar o conteúdo agitando levemente ou batendo a superfície inferior da mesma sobre uma superfície rígida. Este medicamento deve ser administrado somente por via oral.

Figura 1: Produto representado pelo sombreadamento em cinza - colher dosadora com 1,0 mL do produto



Vista lateral da colher dosadora com 1.0 mL do produto

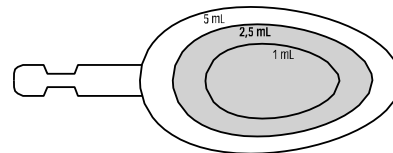


Vista superior da colher dosadora com 1.0 mL do produto

Figura 2: Produto representado pelo sombreadamento em cinza - colher dosadora com 2,5 mL do produto



Vista lateral da colher dosadora com 2.5 mL do produto

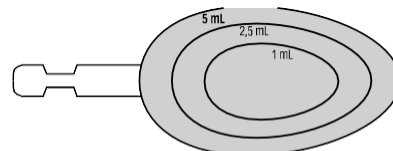


Vista superior da colher dosadora com 2.5 mL do produto

Figura 3: Produto representado pelo sombreadamento em cinza - colher dosadora com 5 mL do produto



Vista lateral da colher dosadora com 5 mL do produto



Vista superior da colher dosadora com 5 mL do produto

Posologia:

A duração do tratamento deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a gravidade da doença.

Adultos:

| IDADE | POSOLOGIA | HORÁRIO |
|--|---|-----------------|
| ADULTOS 20 mL do gel 100 mg de acebrofilina | 4 colheres medidas cheias até a graduação de 5 mL (total de 20 mL de Dismucal) | A cada 12 horas |

Crianças:

| IDADE | POSOLOGIA | HORÁRIO |
|---|---|-----------------|
| Crianças de 6 a 12 anos 10 mL do gel 50 mg de acebrofilina | 2 colheres medidas cheias até a graduação de 5 mL (total de 10 mL de Dismucal) | A cada 12 horas |
| Crianças de 3 a 6 anos 5 mL do gel 25 mg de acebrofilina | 1 colher medida cheia até a graduação de 5 mL (total de 5 mL de Dismucal) | A cada 12 horas |
| Crianças de 2 a 3 anos 1 mL do gel 5 mg de acebrofilina | 1 mg (0,2 mL de Dismucal) a cada kg de peso da criança. A medida na colher dosadora deve ser ajustada considerando que, a graduação inferior da colher 1 mL contém 5 mg de acebrofilina. | A cada 12 horas |

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Em estudo multicêntrico realizado com 4313 pacientes, a incidência de reações adversas foi considerada baixa, sendo as mais importantes:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
náuseas e vômitos.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

taquicardia, tremores, diarreia, dor epigástrica, boca seca, agitação, sonolência, insônia, transpiração, palidez, extremidades frias e erupções de pele.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

No caso de ingestão de grandes quantidades deste medicamento, procurar um serviço médico imediatamente, seguindo os mesmos procedimentos de urgência para os casos de intoxicação por xantinas (acefilina).

Se o paciente estiver alerta e transcorreram poucas horas após a ingestão, pode ser útil a indução do vômito, o uso de laxantes ou a utilização de carvão ativado. No caso de o paciente apresentar convulsões, manter as vias aéreas desobstruídas, administrar oxigênio e tratamento medicamentoso a critério médico. Manter hidratação adequada e monitorizar sinais vitais.

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beeh KM, Beier J, Esperester A, Paul LD. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur J Med Res.* 2008;13:557-62.
2. Fábregas ML, Damiá AD e Tordera MP. Identificación de nuevas categorías diagnósticas dentro del asma bronquial y la EPOC. Una revisión de las clasificaciones tradicionales. *Arch Bronconeumol* 2002;38: 10-15.
3. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:218-24.
4. Hargreave FE and Parameswaran K. Asthma, COPD and bronchitis are just components of airway disease. *Eur Respir J* 2006; 28: 264–267.
5. Hidalgo CA, Blumm N, Barabási A-L, Christakis NA (2009) A Dynamic Network Approach for the Study of Human Phenotypes. *PLoS Comput Biol* 5(4):e1000353. doi:10.1371/journal.pcbi.1000353
6. Pozzi E. Acebrophylline: an airway mucoregulator and anti-inflammatory agent. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 67: 2, 106-115.
7. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak S, Kriebel D, Gore R, Punnett L. National income,

- self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. Eur Respir J. 2009 Sep 9. PMID: 19741032.
8. Schulz M, Hummerlein A, Hinkel U, Weis G, Gillissen A. Safety and usage pattern of an over-the-counter ambroxol cough syrup: a community pharmacy-based cohort study. Int J Clin Pharmacol Ther. 2006 Sep;44:409-21.
 9. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, Martinez FD. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. Thorax 1997;52:946-952.
 10. Tomashefski JF. Definition, differentiation, and classification of COPD. Postgrad Med. 1977;62:88-97.
 11. www.ginasthma.com. Acessado em novembro 2009.
 12. www.goldcopd. Acessado em novembro 2009

DIZERES LEGAIS

MS: 1.8830.0052

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6 Itapevi – SP
Industria Brasileira

Registrado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/06/2013.



0800 020 0817

sac@mylan.com

www.mylan.com.br



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 do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 10/08/2018 | 0790966187 | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Submissão inicial do texto de bula. A bula padrão do medicamento de referência Filinar G , publicada no Bulário Eletrônico em 10/06/2013 foi considerada para elaboração desta versão. | VPS | 5 MG/ML GEL OR CT FR PLAS INC X 120ML + COL MED |
| N/A | N/A | 1808-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula | N/A | N/A | N/A | N/A | Inclusão do medicamento na lista de medicamentos similares intercambiáveis (atualizada em 31/08/2018). Dessa forma, foi incluída no texto de bula a frase: “MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA”. | VPS | 5 MG/ML GEL OR CT FR PLAS INC X 120ML + COL MED |