

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Nome do medicamento

Aminofilina Braun 240 mg/10 ml solução injectável

2. Composição qualitativa e quantitativa

Composição	Por 10 ml de solução
Teofilina	0,193 g
Etilenodiamina	0,047 g

Corresponde a:

Aminofilina (Teofilina Etilenodiamina) 0,240 g

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. Forma farmacêutica

Solução injectável.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

No tratamento imediato da dificuldade respiratória devida a obstrução aguda das vias aéreas no decorrer de doença respiratória obstrutiva crónica e/ou asma (ataques agudos de asma brônquica e estado asmático).

4.2 Posologia e modo de administração

A dose de teofilina deve ser ajustada individualmente de acordo com o seu efeito. Se possível, a dose deve ser determinada de acordo com a concentração plasmática de teofilina.

Deve-se ter em atenção o seguinte:

- Para a determinação da dose inicial deve-se ter em consideração a possível medicação prévia com derivados da teofilina. Nestes casos, pode ser necessário reduzir a dose.
- Em situações de emergência, quando a medicação prévia é desconhecida e os níveis plasmáticos de teofilina não podem ser determinados, uma dose inicial de 3,0-3,6 mg de teofilina por kg de peso corporal (correspondente a 0,16-0,19 ml de Aminofilina Braun)

pode ser administrada intravenosamente durante 30-60 min. sem risco significativo de sobredosagem.

- O risco de ocorrência de efeitos indesejáveis durante a administração intravenosa pode ser mantido baixo se a dose não exceder 20 mg de teofilina por minuto (correspondente a aproximadamente 1 ml de Aminofilina Braun).
- A dose deve ser baseada no peso ideal do doente porque a teofilina não é absorvida pelos tecidos adiposos.
- Os fumadores requerem muitas vezes doses superiores de teofilina devido à sua eliminação acelerada.
- A taxa de eliminação da teofilina é frequentemente baixa em doentes com fragilidade miocárdica, hipóxia grave, função hepática comprometida, infecções virais, em particular influenza, após vacinação contra influenza, e também nos idosos.
- As crianças metabolizam a teofilina mais depressa que os adultos.
- Também durante o tratamento concomitante com determinados medicamentos (ver secção 4.5 - Interações medicamentosas e outras formas de interacção) a taxa de eliminação da teofilina é frequentemente reduzida. Em tais situações, são requeridas doses inferiores. A dose deve ser apenas aumentada com especial cuidado (pretendendo-se um nível plasmático de 8-20 µg/ml).

No geral, em doentes não tratados previamente com derivados da teofilina, a dose inicial é 0,26 - 0,31 ml de Aminofilina Braun por kg de peso corporal, intravenosamente por um período de 20-30 minutos.

Se os doentes receberam previamente teofilina, a dose inicial é 0,16 - 0,19 ml de Aminofilina Braun por kg de peso corporal, intravenosamente por um período de 20-30 minutos.

São recomendadas as seguintes doses de manutenção:

(As doses são dadas como X ml de Aminofilina Braun por kg de peso corporal por hora ou por dia, respectivamente)

Crianças	1 ^a - 12 ^a hora	a partir da 13 ^a hora	dose diária de manutenção
dos 6 meses aos 9 anos	0,05 ml/kg/h	0,04 ml/kg/h	1 ml/kg/d
dos 9 aos 16 anos	0,04 ml/kg/h	0,03 ml/kg/h	0,8 ml/kg/d
Adultos	1 ^a - 12 ^a hora	a partir da 13 ^a hora	dose diária de manutenção
Fumadores	0,04 ml/kg/h	0,03 ml/kg/h	0,8 ml/kg/d
Não fumadores	0,03 ml/kg/h	0,02 ml/kg/h	0,5 ml/kg/d
Doentes com idade superior a 60 anos e/ou com Cor pulmonale	0,025 ml/kg/h	0,0125 ml/kg/h	0,3 ml/kg/d
Doentes com cardiomiopatia congestiva ou doença	0,02 ml/kg/h	0,004-0,008 ml/kg/h	0,1-0,2 ml/kg/d

hepática			
----------	--	--	--

Modo de administração:

Administrar lentamente por via intravenosa, na posição deitada.

4.3 Contra-indicações

A Aminofilina Braun 240 mg/10 ml não deve ser administrada a doentes com:

- Hipersensibilidade conhecida à etilenodiamina e à teofilina, ou seus derivados
- Enfarte do miocárdio recente
- Taquiarritmia aguda

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

A Aminofilina Braun deve ser administrada apenas com grande precaução a doentes com:

Angina pectoris instável
Tendência para taquiarritmia
Hipertensão grave
Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica
Hipertiroidismo
Epilepsia
Úlcera duodenal ou gástrica
Insuficiência renal
Perturbações da função hepática
Porfíria

Precauções especiais de utilização

Doentes idosos ou gravemente doentes, com múltiplas doenças ou em tratamento em Unidades de Cuidados Intensivos, devem apenas receber teofilina acompanhados de uma monitorização cuidadosa dos níveis plasmáticos de teofilina, caso contrário, existe um risco incalculável de sobredosagem.

Devido à janela terapêutica estreita e à grande variabilidade inter-individual do tempo de semi-vida plasmático da teofilina, as doses para um tratamento de longo-termo devem ser ajustadas e monitorizadas de acordo com a concentração plasmática de teofilina. Isto aplica-se particularmente a doentes em risco. Os níveis plasmáticos de teofilina devem ser verificados inicialmente, após conhecimento do estado estacionário e depois, regularmente, a intervalos de alguns meses.

Produtos naturais ou extractos vegetais contendo *Hypericum perforatum* não devem ser utilizados concomitantemente com Aminofilina Braun, devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas de Aminofilina Braun e consequentemente diminuição dos

seus efeitos terapêuticos (ver secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

Rejeitar a solução caso se apresente turva ou com sedimento ou se o recipiente não estiver intacto.

Rejeitar qualquer volume residual da solução.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A Teofilina aumenta os efeitos de medicamentos contendo xantinas (cafeína) e dos β -simpaticomiméticos.

Degradação acelerada da teofilina e/ou biodisponibilidade reduzida e, por conseguinte, eficácia reduzida, pode ser encontrada em fumadores ou doentes a receber concomitantemente os seguintes medicamentos: barbitúricos, especialmente a fenobarbitona ou pentobarbitona, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, primidona, ou sulfonpirazona. Estas condições possivelmente necessitam de um aumento da dose de teofilina.

A degradação retardada e/ou o aumento dos níveis plasmáticos de teofilina, acompanhados de um risco aumentado de sobredosagem ou de uma incidência aumentada de efeitos secundários, pode ser provocada por medicação concomitante com contraceptivos orais, antibióticos macrólidos (ex. eritromicina, iosamicina e lincomicina), bloqueadores dos canais de cálcio (ex. diltiazem, verapamil), inibidores da girase, cimetidina, ranitidina, ácido isonicótico hidrazida, alopurinol, propranolol, e interferão. Em tais casos, pode-se tornar necessária uma redução da dose.

Durante a medicação com ciprofloxacina, a teofilina não deve exceder 60% da dose normal, e durante a medicação com enoxacina, a teofilina não deve exceder 30% da dose normal. O nível plasmático de teofilina deve ser verificado frequentemente.

A teofilina pode diminuir o efeito do carbonato de lítio e dos bloqueadores do receptor β .

A teofilina intensifica o efeito dos diuréticos.

Em doentes a receber teofilina, o halotano pode causar arritmia cardíaca grave.

As concentrações plasmáticas de teofilina podem ser reduzidas pela utilização concomitante de preparações contendo *Hypericum perforatum*, atribuindo-se este facto à sua propriedade de induzir enzimas envolvidas na metabolização de determinados fármacos. Assim, as preparações contendo *Hypericum perforatum* não devem ser utilizadas simultaneamente com a Aminofilina Braun. Caso o doente já se encontre a tomar qualquer tipo de preparação contendo *Hypericum perforatum*, os níveis plasmáticos de teofilina devem ser avaliados e deve ser suspensa a utilização de *Hypericum perforatum*. Pode haver um aumento dos níveis plasmáticos de teofilina após a suspensão de *Hypericum perforatum*, pelo que a dose de teofilina pode necessitar de ser ajustada.

O efeito de indução enzimática do *Hypericum perforatum* pode persistir pelo menos durante duas semanas após a suspensão da sua utilização.

4.6 Gravidez e aleitamento

Apesar de não terem ainda sido reportados efeitos teratogénicos humanos, este fármaco deve apenas ser administrado após uma cuidadosa ponderação da relação risco/benefício do tratamento durante a gravidez, em particular no 1º semestre.

Uma vez que a teofilina atravessa a barreira placentária e se distribui no leite materno, os recém-nascidos e os lactentes, cujas mães estão a receber teofilina, devem ser monitorizados cuidadosamente para os efeitos da teofilina, uma vez que as crianças podem apresentar concentrações plasmáticas de teofilina até ao intervalo terapêutico.

A teofilina atravessa a barreira placentária provocando efeitos simpaticomiméticos no feto. No final da gravidez, o tratamento com teofilina pode ter um efeito tocolítico.

Se possível, a amamentação deve ser imediatamente anterior à administração da teofilina.

No entanto, os riscos associados a um tratamento insuficiente devem também ser considerados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Dependendo da sensibilidade individual à teofilina, pode debilitar a capacidade de conduzir e operar máquinas. Isto verifica-se particularmente no início do tratamento ou em combinação com o consumo de álcool, tranquilizantes ou hipnóticos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Podem surgir os seguintes efeitos indesejáveis: cefaleias, excitação, tremores, inquietação, insónia, taquicardia, taquiarritmia, palpitações, hipotensão, indisposição gástrica e intestinal, náuseas, vómitos, diarreia, diurese aumentada, perturbação do equilíbrio electrolítico sérico, particularmente hipocaliemia, aumento das concentrações séricas de cálcio e creatinina, hiperglicemia e hiperuricemia, refluxo gastro-esofágico devido ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior provocando possivelmente ataques asmáticos nocturnos por aspiração, e piorando a mastopatia fibrocística.

A gravidade dos efeitos secundários pode ser aumentada devida à sobredosagem relativa (em caso de sensibilidade aumentada à teofilina) ou devido à sobredosagem absoluta (concentrações plasmáticas de teofilina superiores a 20 µg/ml).

Podem surgir efeitos tóxicos, principalmente em casos de níveis plasmáticos de teofilina superiores a 20 µg/ml, tais como convulsões, hipotensão repentina, arritmia ventricular e afecções gastrointestinais graves (ex., hemorragia gastrointestinal).

Podem ocorrer reacções de hipersensibilidade à etilenodiamina, incluindo reacções alérgicas da pele, prurido generalizado, urticária, broncospasmo, ou reacções generalizadas com febre elevada e trombocitopenia.

A teofilina atravessa a barreira placentária provocando efeitos simpaticomiméticos no feto. No final da gravidez, o tratamento com teofilina pode ter um efeito tocolítico.

4.9 Sobredosagem

Se as concentrações plasmáticas da teofilina se encontrarem no intervalo terapêutico (até 20 µg/ml), os efeitos secundários descritos, tais como afecções gastrointestinais (náuseas, dores de estômago, vômitos, diarreia), irritabilidade nervosa central (inquietação, cefaleias, insónia, vertigens), e desordens cardíacas (taquicardia, palpitações, extrassístoles) são em grau moderado ou ligeiro, dependendo da sensibilidade individual. Os mesmos efeitos podem estar associados a níveis plasmáticos de teofilina superiores a 20 µg/ml, no entanto, os sintomas são mais graves. Se os níveis plasmáticos de teofilina ultrapassam os 25 µg/ml, podem surgir reacções nervosas centrais e cardíacas graves, convulsões, taquiarritmia grave, até falha cardio-circulatória. Tais reacções podem surgir sem que se tenham manifestado primeiro as mais ligeiras mencionadas anteriormente. Em caso de sensibilidade aumentada à teofilina, podem surgir sintomas graves de intoxicação mesmo a níveis plasmáticos baixos de teofilina. Os sintomas ligeiros e moderados de sobredosagem requerem uma paragem da administração da teofilina e verificação do seu nível plasmático. O tratamento deve ser reiniciado com doses mais baixas.

Tratamento da agitação e convulsões:

Diazepam intravenosamente, 0,1 – 0,3 mg/kg de peso corporal, até um total de 15 mg.

Em casos de intoxicação com perigo de vida:

monitorização das funções vitais,
manutenção das vias respiratórias desobstruídas (entubação),
administração de oxigénio,
substituição do volume, se necessário,
monitorização e correcção apropriada do balanço hídrico e electrolítico,
hemoperfusão

Tratamento da arritmia:

Administração I.V. de propranolol a não-asmáticos (1 mg para adultos, 0,02 mg/kg de peso corporal para crianças); esta dose pode ser repetida cada 5-10 min. até o ritmo cardíaco estar normalizado ou até uma dose total de 0,1 mg/kg de peso corporal.

Atenção: O propranolol pode provocar broncospasmos graves nos asmáticos. Nestes doentes, está indicada a administração de verapamil.

Em casos de intoxicação grave, os quais não respondem suficientemente ao tratamento de emergência descrito acima, e em casos de elevados níveis plasmáticos de teofilina, a teofilina pode ser eliminada rapidamente e completamente por hemoperfusão ou hemodiálise. No entanto, estes procedimentos são raramente necessários porque a teofilina é suficientemente e rapidamente metabolizada.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.4 Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Xantinas

Código ATC: R03DA05

A teofilina pertence ao grupo das metilxantinas (derivado da purina). O largo espectro de efeito farmacológico compreende efeitos a nível do sistema respiratório, tais como relaxamento da musculatura lisa brônquica e dos vasos sanguíneos pulmonares, melhoramento da clearance muco-ciliar, inibição da libertação de substâncias mediadoras de mastócitos, redução da broncoconstrição e aumento da contracção frénica.

Efeitos extra-pulmonares incluem a estimulação directa do centro respiratório medular, (não totalmente provado), dilatação vascular, relaxamento da musculatura lisa da vesícula biliar e do tracto gastrointestinal, inibição da contracção do útero, efeito inotrópico e cronotrópico positivo a nível do coração, estimulação dos músculos esqueléticos, aumento da diurese e estímulo dos órgãos secretores (por exemplo, aumento da secreção do ácido clorídrico no estômago, aumento da libertação das catecolaminas das glândulas adrenais).

O mecanismo de acção da aminofilina ainda não se tornou definitivamente claro. A inibição das fosfodiesterases com aumento do AMP cíclico intracelular joga aparentemente um papel importante nas concentrações plasmáticas da teofilina que se encontram bem acima dos níveis terapêuticos.

Outros mecanismos já foram discutidos: bloqueio dos receptores da adenosina, antagonismo das prostaglandinas, e efeitos a nível da concentração intracelular do cálcio. Tais efeitos, contudo, tornam-se relevantes apenas para concentrações plasmáticas elevadas de teofilina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Sendo a aminofilina um complexo formado por teofilina com etilenodiamina, este liberta a teofilina no organismo.

Os efeitos da teofilina aparecem poucos minutos após a administração intravenosa, assim que a concentração plasmática da teofilina atinge os 5 µg/ml.

A acção broncodilatadora da teofilina está correlacionada com a sua concentração plasmática. O efeito terapêutico óptimo, com uma possibilidade calculável de efeitos secundários, é atingido com uma concentração plasmática de 8-20 µg/ml.

Nos adultos, e dentro da janela de concentrações plasmáticas terapêuticas, a razão de ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, sendo, no entanto, de 40% no caso de neonatos e de doentes com cirrose hepática. A teofilina é distribuída em todos os compartimentos do organismo, com excepção do tecido adiposo.

A teofilina é eliminada pela metabolização hepática seguida de excreção renal. Nos adultos, 7-13% da teofilina é excretada por via renal sob a forma inalterada. Nos neonatos, a quantidade de teofilina inalterada é de aproximadamente 50% e, para além deste facto, uma porção considerável é eliminada sob a forma de cafeína.

Os principais metabolitos são o ácido 1,3-dimetilúrico (40%), 3-metilxantina (36%) e o ácido 1-metilúrico (17%). A 3-metilxantina é farmacologicamente activa, mas menos potente que a teofilina.

A metabolização hepática da teofilina varia consideravelmente de pessoa para pessoa. Deste modo, também variam muito a clearance, as concentrações plasmáticas e os tempos de semi-vida de eliminação da teofilina.

Os principais factores que afectam a clearance da teofilina são a idade, o peso corporal, a alimentação, o hábito de fumar, a administração concomitante de outros medicamentos e doenças do foro cardíaco, pulmonar, hepático e renal. Para além disto, a clearance da teofilina é reduzida durante o stress físico e aumenta em casos de psoríase grave.

A eliminação depende ainda da dose administrada; deste modo, com níveis plasmáticos elevados de teofilina, pequenos aumentos da dose podem causar um aumento mais do que proporcional dos níveis plasmáticos da teofilina resultante de uma clearance reduzida.

O tempo de semi-vida plasmático também apresenta uma variação considerável. No caso de asmáticos não fumadores este é de 7-9 horas, mas pode apresentar tempos superiores a 24 horas no caso de doentes com insuficiência cardíaca, doenças pulmonares ou hepáticas.

O volume de distribuição da teofilina aumenta com o decorrer da gravidez, e a sua clearance e a razão da sua ligação às proteínas plasmáticas é reduzida. Por isso, poderá ser necessário reduzir a dose para evitar efeitos indesejáveis.

A teofilina atravessa a barreira placentária e é excretada no leite. A razão plasma/leite é de 0,6-0,89. Este facto pode levar à acumulação de teofilina em crianças amamentadas, dependendo da clearance da criança e do nível plasmático de teofilina da mãe.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Investigações sobre a toxicidade crónica efectuadas em ratos e cães não revelaram efeitos tóxicos relacionados com a teofilina.

Estudos de carcinogenicidade a longo termo, em animais, não foram ainda efectuados.

A teofilina não apresenta efeitos mutagénicos em mamíferos quando testada in vitro ou in vivo, sob condições de metabolismo de mamíferos.

Foram registados resultados positivos em testes in vitro sem a inclusão de condições metabólicas de mamíferos. Estes resultados in vitro são considerados como sendo pouco relevantes para o homem já que a teofilina perde rapidamente o grupo metilo in vivo.

A teofilina atravessa a placenta, e a sua concentração plasmática no sangue umbilical é quase 100% da concentração do sangue materno. Até agora, não foram registadas malformações no feto humano que pudessem ser atribuídas a exposição da mãe à teofilina; no entanto, não há experiência suficiente relativa a este caso.

Não foram demonstrados quaisquer efeitos teratogénicos resultantes da teofilina em ratos. No caso dos murganhos, a teofilina induziu o aparecimento de uma fenda na palatina e malformações nas extremidades e nos dedos dos pés.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injectáveis.

6.2 Incompatibilidades

A compatibilidade de qualquer aditivo com esta solução deverá ser comprovada antes da sua utilização a qualquer doente.

As soluções de aminofilina são alcalinas. Se o pH descer abaixo de 8, podem-se depositar cristais de teofilina. Assim, não devem ser adicionados fármacos instáveis em soluções alcalinas ou que possam baixar o pH para valores inferiores ao crítico.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C. Conservar ao abrigo da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro tipo I de 10 ml acondicionadas em caixas de cartão de 5, 10, 20 ou 25 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. Titular da autorização de introdução no mercado

B|Braun Medical Lda
Est. Consiglieri Pedroso, 80
Queluz de Baixo
2730-053 Barcarena - Portugal

8. Número(S) da autorização de introdução no mercado

N.º de registo: 5843289 - 5 unidades de 10 ml de solução injectável, 240 mg/10 ml, ampola de vidro tipo I

N.º de registo: 8931014 - 10 unidades de 10ml de solução injectável, 240 mg/10 ml, ampola de vidro tipo I

N.º de registo: 5843388 - 20 unidades de 10 ml de solução injectável, 240 mg/10 ml, ampola de vidro tipo I

N.º de registo: 5843487 - 25 unidades de 10 ml de solução injectável, 240 mg/10 ml, ampola de vidro tipo I

9. Data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no mercado

10. Data da revisão do texto