

Anexo A

AEROTRAT

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Solução oral

2mg/5ml

## AEROTRAT

### Sulfato de salbutamol

#### I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

##### Aerotrat

Sulfato de salbutamol

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

**Aerotrat solução oral** contém 2 mg de salbutamol em cada 5 mL, é apresentado em frasco de vidro âmbar com 100 mL, acompanhado de colher medida.

#### USO ORAL

##### USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

#### COMPOSIÇÃO

Cada mL de Aerotrat solução oral contém:

Salbutamol ..... 0,4 mg (equivalente a 0,48 mg de sulfato de salbutamol)

Excipientes q.s.p..... 5 mL

Excipientes: carmelose sódica, sacarina sódica, metilparabeno, propilparabeno, ciclamato de sódio, ácido cítrico, corante vermelho bordeaux, álcool etílico 96°GL, essência de morango e água purificada.

#### II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

**AEROTRAT** solução oral é um agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico seletivo indicado para o tratamento ou prevenção do broncoespasmo. Ele fornece ação broncodilatadora de curta duração na obstrução reversível das vias aéreas devido à asma, bronquite crônica e enfisema.

Os broncodilatadores não devem ser o único nem o principal tratamento em pacientes com asma grave ou instável. Nos pacientes com asma grave que não respondem a **AEROTRAT**, o tratamento com corticosteróides inalatórios é recomendado para alcançar e manter o controle. Não responder ao tratamento com **AEROTRAT** pode sinalizar a necessidade de consultar um médico urgente ou tratamento.

**AEROTRAT** solução oral é indicado para o alívio do broncoespasmo na asma brônquica de qualquer tipo, bronquite crônica e enfisema.

**AEROTRAT** solução oral é a terapia oral adequada para as crianças, ou os adultos que preferem medicamentos líquidos.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo de Wolfe *et al.* que envolveu 20 adultos com asma em regime de uso crônico de teofilina e agonistas adrenérgicos inalatórios avaliou os efeitos do uso agudo de 4 mg de salbutamol oral, 20 mg de metaproterenol e 5 mg de terbutalina, evidenciando-se valores similares de broncodilatação máxima entre os fármacos estudados. O efeito máximo do salbutamol sobre o VEF<sub>1</sub> ocorreu em 3 horas. Os dados de FEMM e CVF exibiram tendências semelhantes de todos os fármacos. A duração da broncodilatação foi no mínimo de 8 horas com salbutamol e terbutalina em comparação com metaproterenol<sup>1</sup>

Rachelefsky *et al.* avaliaram a eficácia do salbutamol em 20 crianças com asma em estudo de duas fases: monocega, que comparou múltiplas doses de placebo a 3 tratamentos semanais separados com 2, 4 e 6 mg de salbutamol (comprimidos ou xarope) 4 vezes ao dia; e dupla-cega cruzada, que comparou 4 mg de salbutamol comprimidos a xarope e placebo. Na Fase I, as doses de 4 e 6 mg de salbutamol mostraram maior eficácia. Na Fase II, a dose de 4 mg de salbutamol foi superior ao placebo. O pico de eficácia da dose de 4 mg de xarope ocorreu em 4 horas, com duração de 6 horas, enquanto o do comprimido ocorreu em 2 horas e se mostrou mínimo após 5 horas<sup>2</sup>.

Em estudo retrospectivo, Phupong *et al.* avaliaram o uso de salbutamol oral em 132 casos de gestação sob ameaça de parto prematuro idiopático. Em 81% dos casos, a gestação foi prolongada por mais de 24 horas; em 59,8%, por mais de 2 dias; em 32,6%, por mais de 1 semana; e em 8,3%, por mais de 4 semanas.<sup>3</sup>

1. Wolfe JD *et al.* Comparison of the acute cardiopulmonary effects of oral albuterol, metaproterenol, and terbutaline in asthmatics. *JAMA* 1985; 253 (14):2068-72.

2. Rachelefsky GS *et al.* Oral albuterol in the treatment of childhood asthma. *Pediatrics* 1982; 69 (4):397-403.

3. Phupong *et al.* Oral salbutamol for treatment of preterm labor. *J Med Assoc Thai* 2004; 87 (9):1012-6.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

O salbutamol é um agonista seletivo dos receptores beta<sub>2</sub>-adrenérgicos. Em doses terapêuticas, atua nos receptores beta<sub>2</sub>-adrenérgicos da musculatura brônquica e tem pouca ou quase nenhuma ação sobre os receptores beta<sub>1</sub>-adrenérgicos do músculo cardíaco.

O tempo estimado de início de ação do salbutamol solução oral é de 30 minutos.

### Propriedades farmacocinéticas

O salbutamol administrado por via intravenosa tem meia-vida de 4 a 6 horas e é parcialmente depurado pelos rins e parcialmente metabolizado, transformando-se no composto inativo 4'-O-sulfato (sulfato fenólico), excretado principalmente através da urina. As fezes representam uma via menor de excreção. A maior parte da dose de salbutamol administrada por via intravenosa é excretada em 72 horas. O salbutamol está ligado às proteínas plasmáticas na proporção de 10%. Após a administração oral, é absorvido pelo trato gastrointestinal e sofre metabolismo de primeira passagem originando o sulfato fenólico. Tanto a droga inalterada quanto o conjugado são excretados principalmente na urina. A biodisponibilidade da administração oral é de cerca de 50%.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **AEROTRAT** solução oral é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer componente de sua fórmula.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento da asma deve seguir um programa adequado, e a resposta do paciente deve ser monitorada clinicamente e por meio de exames da função pulmonar. O aumento do uso de agonistas de receptores beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de curta ação para alívio dos sintomas indica deterioração do controle da asma. Nessas condições, deve-se reavaliar o esquema terapêutico dos pacientes e considerar a terapia concomitante com corticosteroides. A deterioração repentina e progressiva do controle da asma é potencialmente uma ameaça à vida, devendo-se por isso considerar o início ou o aumento da corticoterapia. Para os pacientes de risco, deve-se instituir o monitoramento diário do pico de fluxo expiratório (PFE).

Como podem ocorrer eventos adversos associados a altas dosagens de salbutamol, deve-se alertar os pacientes para não aumentar a dose nem a frequência de administração de **AEROTRAT** solução oral, mesmo que o alívio usual não ocorra ou a duração de ação diminua. Nesse caso, o paciente deve procurar orientação médica.

O salbutamol deve ser administrado cuidadosamente a pacientes que sofrem de tireotoxicose.

A terapia com agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos pode resultar em hipocalemia potencialmente grave, sobretudo após administração parenteral ou por nebulização. Recomenda-se cuidado especial na asma aguda grave, uma vez que esse efeito pode potencializar-se pelo tratamento concomitante com xantinas, corticosteroides e diuréticos, assim como pela hipóxia. Em tais situações recomenda-se monitorar os níveis séricos de potássio.

Do mesmo modo que outros agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, **AEROTRAT** solução oral pode induzir alterações metabólicas reversíveis, como aumento dos níveis de glicose sanguínea. O paciente diabético pode ser incapaz de compensar essa condição, havendo relatos sobre o desenvolvimento de cetoacidose. A administração concomitante de corticosteroides pode aumentar esse efeito.

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

Crianças: o medicamento é muito bem tolerado por crianças. (Ver Posologia)

Idosos: ver Posologia.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Nenhum efeito sobre essas atividades foi reportado.

#### **Fertilidade**

Não há informações sobre os efeitos de **AEROTRAT** solução oral sobre a fertilidade humana. Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em animais.

#### **Gravidez e lactação**

A administração de drogas durante a gravidez somente deve ser efetuada se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer risco para o feto.

Foram raros os relatos de anomalias congênitas, que incluíram fenda palatina e defeitos nos membros, em filhos de pacientes tratadas com salbutamol. Nos casos reportados, algumas das mães tomaram múltiplas medicações durante a gravidez. Devido à inconsistência do padrão de defeitos e porque a taxa observada de anormalidade congênita foi de 2% a 3%, não se pôde estabelecer relação causal com o uso de salbutamol.

Como o salbutamol é provavelmente secretado no leite materno, não se recomenda seu uso em lactantes, a menos que os benefícios esperados superem qualquer risco potencial. Não se conhece nenhum efeito danoso que o salbutamol, uma vez secretado no leite materno, possa trazer ao neonato.

Categoria C de risco na gravidez

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

Este produto contém salbutamol, que está incluído na lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping.

**Este medicamento pode causar doping.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O salbutamol e as drogas beta-bloqueadoras não seletivas, como o propranolol, não devem ser prescritos para uso concomitante.

O salbutamol não é contraindicado para pacientes sob tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### **Cuidados de armazenamento**

O produto deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

**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.**

### **Aspectos físicos / Características organolépticas**

**AEROTRAT** solução oral é um líquido límpido transparente, com sabor de morango.

**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 salbutamol tem duração de ação de 4 a 6 horas para a maioria dos pacientes.

### **Modo de uso**

Uso exclusivamente oral.

### **Posologia**

**AEROTRAT** solução oral tem uma duração de ação de 4 a 6 horas na maioria dos pacientes.

O aumento do uso de  $\beta_2$ -agonistas pode ser um sinal de agravamento da asma. Sob estas condições, uma reavaliação do plano de terapia do paciente pode ser necessária e corticoterapia concomitante deve ser considerada.

Como pode haver efeitos adversos associados com a dosagem excessiva, a dose ou frequência de administração só deve ser aumentada por indicação médica.

### **Para alívio do broncoespasmo**

#### **Adultos:**

A dose usualmente eficaz é de 4 mg de salbutamol (10 mL de solução oral) 3 ou 4 vezes ao dia.

Caso não se obtenha a broncodilatação adequada, cada dose pode ser gradualmente aumentada para até 8 mg (20 mL de solução oral). Contudo, observou-se que alguns pacientes obtêm alívio adequado com 2 mg (5 mL de solução oral) 3 ou 4 vezes ao dia.

Para os pacientes muito sensíveis a estimulantes  $\beta$ -adrenérgicos, recomenda-se iniciar o tratamento com 2 mg (5 mL de solução oral) 3 ou 4 vezes ao dia.

#### **Crianças:**

Crianças de 2 a 6 anos: 2,5 a 5 mL de solução oral (1 a 2 mg de salbutamol) 3 a 4 vezes ao dia.

Crianças de 6 a 12 anos: 5 mL de solução oral (2 mg de salbutamol) 3 a 4 vezes ao dia.

Crianças acima de 12 anos: 5 a 10 mL de solução oral e (2 a 4 mg de salbutamol) 3 a 4 vezes ao dia.

#### **Pacientes idosos:**

Recomenda-se iniciar o tratamento com 5 mL de solução oral (2 mg de salbutamol) 3 ou 4 vezes ao dia.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Reações muito comuns e comuns foram geralmente determinadas a partir de dados de estudos clínicos. Reações raras e muito raras foram geralmente determinadas a partir de dados espontâneos.

**Reação muito comum (>1/10):** tremor.

**Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):** dor de cabeça; taquicardia; palpitações; cãimbras musculares.

**Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000):** hipocalemia (a terapia com agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos pode resultar em hipocalemia potencialmente grave); vasodilatação periférica; arritmia cardíaca, que inclui fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístole.

**Reações muito raras (< 1/10.000):** reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, urticária, broncoespasmo, hipotensão e desmaio; hiperatividade; sensação de tensão muscular.

**Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

### **10. SUPERDOSE**

#### **Sintomas**

Os sinais e sintomas mais comuns de superdosagem de **AEROTRAT** solução oral são resultados de eventos transitórios farmacologicamente associados aos beta-agonistas (ver Advertências e Precauções e Reações Adversas).

Pode ocorrer hipocalemia na superdosagem de **AEROTRAT** solução oral e, nesse caso, os níveis séricos de potássio devem ser monitorados.

A acidose láctica tem sido relatada na associação com doses terapêuticas elevadas, como nas overdoses de terapia com beta-agonista de curta duração. Portanto, o monitoramento da elevação do lactato sérico e consequente acidose metabólica (especialmente se houver persistência ou agravamento de taquipnêia, apesar da resolução de outros sinais de broncoespasmo, como sibilos) pode ser indicado no cenário de overdose.

Náuseas, vômitos e hiperglicemias foram relatados predominantemente em crianças e quando a superdosagem de **AEROTRAT** se deu por via oral.

#### **Tratamento**

O tratamento deve ser direcionado de acordo com estado clínico do paciente ou conforme indicado pelo centro nacional de intoxicação, quando disponível.

Se ocorrer superdosagem, devem ser considerados a descontinuação do tratamento e a instituição de terapia sintomática apropriada, incluindo-se o uso de agentes betabloqueadores cardiosseletivos nos pacientes que apresentam sintomas cardíacos (taquicardia, palpitações).

As drogas betabloqueadoras devem ser usadas com cuidado nos pacientes com histórico de broncoespasmo.

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

### **III - DIZERES LEGAIS**

Registro MS 1.0715.0015.003-0

Farmacêutico Responsável: Wilson Colombo – CRF-SP 7878

**Venda Sob Prescrição Médica.**

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 134 – Jandira/SP

CNPJ: 44.010.437/0001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800-7706632

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/11/2014.



**Anexo B****Histórico de Alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0513672/14-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	VP/VPS	0,4 mg/ml xpe ct fr vd amb x 100 mL
	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	VP/VPS	0,4 mg/ml sol or ct fr vd amb x 100 mL