

# Cloridrato de bromexina

**Prati-Donaduzzi**

Xarope

0,8 mg/mL e 1,6 mg/mL

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

cloridrato de bromexina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

### APRESENTAÇÕES

Xarope de 0,8 mg/mL ou 1,6 mg/mL em embalagem com 1 ou 50 frascos de 120 mL acompanhado de copo-medida ou com 50 frascos de 100 mL acompanhado de copo-medida.

### USO ORAL

**PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS (0,8 mg/mL)**

**USO ADULTO (1,6 mg/mL)**

### COMPOSIÇÃO

**Cada mL do xarope pediátrico (0,8 mg/mL) contém:**

cloridrato de bromexina.....0,8 mg\*

\*equivalente a 0,72 mg de bromexina.

veículo q.s.p.....1 mL

Excipientes: ácido benzoico, metabissulfito de sódio, ácido tartárico, glicerol, sorbitol, hietelose, aroma de cereja, álcool etílico e água purificada.

**Cada mL do xarope adulto (1,6 mg/mL) contém:**

cloridrato de bromexina.....1,6 mg\*

\*equivalente a 1,46 mg de bromexina.

veículo q.s.p.....1 mL

Excipientes: hietelose, sorbitol, ácido benzoico, ácido tartárico, mentol, álcool etílico, glicerol, metabissulfito de sódio, aroma de cereja e água purificada.

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como secretolítico e expectorante no tratamento de doenças broncopulmonares agudas e crônicas associadas a secreção mucosa anormal e transtornos do transporte mucoso.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo com seis meses de duração envolvendo 61 pacientes adultos com bronquite crônica de intensidade leve a grave, 83% (25 pacientes, incluindo 8 classificados como graves) do grupo de 30 pacientes que recebeu diariamente 24 mg de bromexina obteve melhora subjetiva (sentiram-se melhor), contra 19% (6 pacientes) dos 31 voluntários que receberam placebo.<sup>1</sup>

Em um estudo que avaliou a redução da viscosidade do muco em pacientes com bronquite crônica com bromexina 16 mg, três vezes ao dia, durante 11 dias, em comparação duplo-cega com o placebo, o cloridrato de bromexina reduziu a viscosidade em 39% (em relação ao início do estudo), enquanto o grupo placebo teve uma piora de 7% na viscosidade do muco.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Christensen F; Kjer J; Ryskjaer S; Arseth-Hansen P *Bromhexine in chronic bronchitis*. Br Med J 4, 117 (1970).

<sup>2</sup>Hamilton WFD; Palmer KNV; Gent M *Expectorant action of bromhexine in chronic obstructivebronchitis*. Br Med J 3, 260-261 (1970).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A bromexina é um derivado sintético do princípio ativo vegetal vasicina. Em estudos pré-clínicos, foi demonstrado um aumento na proporção da secreção serosa brônquica. A bromexina reduz a viscosidade do muco e ativa o epitélio ciliar (*clearance* mucociliar), facilitando desta maneira o transporte e a eliminação do muco. Estudos clínicos demonstraram um efeito secretolítico e secretomotor da bromexina na região dos brônquios, o que facilita a expectoração e alivia a tosse. Após a administração de bromexina, ocorre um aumento da concentração de antibióticos (amoxicilina, eritromicina, oxitetraciclina) no catarro e nas secreções broncopulmonares. A farmacocinética de bromexina não foi afetada de forma relevante por co-administração com ampicilina ou oxitetraciclina. Também não existe nenhuma interação relevante entre bromexina e eritromicina de acordo com o histórico comparativo. A falta de relatos de qualquer interação relevante durante o longo período de comercialização sugere que não há potencial de interação substancial com essas drogas.

#### Farmacocinética

##### Absorção

A bromexina é rápida e completamente absorvida pelo trato gastrointestinal. A biodisponibilidade absoluta do cloridrato de bromexina é de cerca de  $26,8 \pm 13,1\%$  para cloridrato de bromexina solução. Aproximadamente 75 a 80% do fármaco sofre metabolismo de primeira passagem.

A administração de cloridrato de bromexina durante as refeições tende a aumentar a concentração plasmática de bromexina, provavelmente devido à inibição parcial do efeito de primeira passagem. Seu início de ação ocorre em aproximadamente 5 horas após a administração oral.

### **Distribuição**

Após administração intravenosa, a bromexina foi rápida e extensamente distribuída através do corpo com um volume de distribuição médio no estado de equilíbrio de até  $1209 \pm 206L$  (19L/Kg). A distribuição no tecido pulmonar (brônquico e parenquimatoso) foi investigada após administração oral de 32 mg e 64 mg de bromexina. Duas horas após a administração de bromexina, as concentrações nos tecidos pulmonares foram de 1,5–4,5 vezes maiores nos tecidos bronquíolo-bronquial e entre 2,4 e 5,9 vezes maiores no parênquima pulmonar comparado às concentrações plasmáticas. A distribuição no tecido pulmonar foi investigada após administração de formulação para uso intravenoso de 8 mg e 16 mg de bromexina. Duas horas após a administração, as concentrações nos tecidos pulmonares foram 4,2–4,3 vezes maiores nos tecidos dos brônquios e dos bronquíolos e entre 3,0 e 4,3 vezes maiores no parênquima pulmonar, em comparação com as concentrações plasmáticas. 95% da bromexina inalterada liga-se às proteínas plasmáticas (ligação não-restritiva).

### **Metabolismo**

A bromexina é quase completamente metabolizada para uma variedade de metabólitos hidroxilados e ácido dibromantranílico. Todos os metabólitos e a própria bromexina são conjugados muito provavelmente nas formas de N-glucuronídeos e O-glucuronídeos. Não há nenhum indício fundamentado de uma modificação do padrão metabólico devido a sulfonamida, oxitetraciclina ou eritromicina. Desse modo, interações relevantes com substratos de CYP 450 2C9 ou 3A4 são improváveis.

### **Eliminação**

A bromexina é uma droga de elevada razão de extração (*clearance* após administração intravenosa na variação do fluxo de sangue hepático, 843–1073 mL/min), resultando em grande variabilidade intra e interindividual (CV > 30%). Após administração de bromexina marcada radioativamente, cerca de  $97,4 \pm 1,9\%$  da dose foi recuperada como radioatividade na urina, com menos de 1% como composto inalterado. A concentração plasmática de bromexina apresenta um declínio multiexponencial. Após administração oral de doses únicas entre 8 e 32 mg, a meia-vida terminal de eliminação variou entre 6,6 e 31,4 horas. Após administração intravenosa de 15-100 mg, a meia-vida terminal de eliminação variou entre 7,1 e 15,4 horas. A meia-vida relevante para prever a farmacocinética de doses múltiplas é de cerca de 1 hora. Desse modo, não se observou acumulação após administração múltipla (fator de acumulação: 1,1).

### **Linearidade/não linearidade**

A bromexina apresenta farmacocinética proporcional à dose na faixa de 8-32 mg após administração oral. Após administração intravenosa, a bromexina apresenta farmacocinética proporcional à dose na faixa de 15-100 mg.

### **Populações especiais**

Não há dados farmacocinéticos da bromexina em idosos e pacientes com insuficiências renal e hepática. A ampla experiência clínica não demonstrou necessidade de estudos de segurança nessas populações.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à bromexina ou aos outros componentes da fórmula. Os xaropes adulto e pediátrico são contraindicados para pacientes com intolerância à frutose.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Muitos poucos casos de lesões graves na pele como a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET) têm sido relatados em associação temporal com a administração de expectorantes como cloridrato de bromexina. Muitos deles poderiam ser explicados pela gravidade da doença subjacente do paciente e/ou medicação concomitante. Além disto, durante a fase inicial da síndrome de Stevens-Johnson ou NET, o paciente pode apresentar sintomas inespecíficos semelhantes ao de gripe como febre, dores no corpo, rinite, tosse e dor de garganta. Pode ocorrer que, confundido por estes sintomas inespecíficos semelhantes ao de gripe, seja iniciado tratamento sintomático com uso de medicação para tosse e resfriado. Por esta razão, se aparecerem novas lesões na pele ou mucosas, como precaução o tratamento com cloridrato de bromexina deve ser descontinuado e o médico consultado imediatamente. Pacientes sendo tratados com este medicamento devem ser alertados de um esperado aumento no fluxo das secreções. Nas indicações respiratórias agudas, o médico deve ser consultado se os sintomas não melhorarem após 4-5 dias, ou piorarem, ao longo do tratamento.

Este medicamento contém sorbitol. Pacientes com intolerância à frutose não devem usar esse medicamento. Este medicamento pode causar um leve efeito laxativo.

**Este medicamento não contém açúcar, portanto pode ser utilizado por diabéticos.**

**Este medicamento não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos de idade.**

### **Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas não foram realizados com este medicamento.

### **Gravidez**

Existem dados limitados sobre o uso de bromexina em mulheres grávidas. Os estudos pré-clínicos não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. Como medida preventiva, é preferível evitar o uso deste medicamento durante a gravidez.

### **Categoria B de risco de gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **Lactação**

Não se sabe se a bromexina e seus metabólitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacológicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de bromexina e seus metabólitos no leite materno. O risco para o lactente não pode ser excluído. Este medicamento não deve ser usado durante a amamentação.

#### **Fertilidade**

Não foram realizados estudos sobre o efeito deste medicamento na fertilidade humana. Com base em experiências pré-clínicas disponíveis, não há indício de possíveis efeitos do uso deste medicamento na fertilidade.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram relatadas interações desfavoráveis relevantes com outras medicações, tais como ampicilina, eritromicina ou oxitetraciclina. Estudos de interação com anticoagulante oral ou digoxina não foram realizados. Este medicamento pode ser ingerido com ou sem alimentos.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em lugar seco e ao abrigo da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

**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.**

Este medicamento apresenta-se na forma de um xarope límpido, incolor, com sabor e aroma característicos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Use a marcação do copo-medida para obter a dose correta. A dose pode ser calculada à razão de 0,1 mg de cloridrato de bromexina por quilograma de peso corpóreo, repetida 3 vezes ao dia para uso via oral.

#### **Xarope pediátrico**

Cada 1 mL contém 0,8 mg de cloridrato de bromexina.

Crianças de 2 a ≤ 6 anos: 2,5 mL, (2mg) 3 vezes ao dia.

Crianças acima de 6 anos a ≤ 12 anos: 5 mL, (4mg) 3 vezes ao dia.

Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 10 mL, (8mg) 3 vezes ao dia.

#### **Xarope adulto**

Cada 1 mL contém 1,6 mg de cloridrato de bromexina.

Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 5 mL, (8mg) 3 vezes ao dia.

#### **Dose diária total recomendada para este medicamento**

Crianças de 2 a ≤ 6 anos: 6 mg/dia

Crianças acima de 6 a ≤ 12 anos: 12 mg/dia

Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 24 mg/dia

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

- Reações incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): dor abdominal superior, náusea, vômitos, diarreia.

- Reações raras ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): hipersensibilidade, erupção cutânea.

- Reações com frequência desconhecida (não foi possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis): reação anafilática, choque anafilático, broncoespasmo, edema angioneurótico, urticária, prurido.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

### **10. SUPERDOSE**

Até o momento, nenhum sintoma específico de superdose foi relatado. Baseado em casos de superdose acidental e/ou relatos de erro de medicação, os sintomas observados são consistentes com as reações adversas conhecidas deste medicamento nas doses recomendadas e podem requerer tratamento sintomático.

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

### **DIZERES LEGAIS**

**MS - 1.2568.0099**

**Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi**

**CRF-PR 5842**

**Registrado e fabricado por:**

**PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA**  
**Rua Mitsugoro Tanaka, 145**  
**Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo – PR**  
**CNPJ 73.856.593/0001-66**  
**Indústria Brasileira**

**CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor**  
**0800-709-9333**  
**cac@pratidonaduzzi.com.br**  
**www.pratidonaduzzi.com.br**

**Siga corretamente o modo de usar; não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.**

**VENDA PROIBIDA NO COMÉRCIO**



## Anexo B

### Histórico de alteração para a 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
-	-	10452 – GENÉRICO Alteração de texto de bula - RDC 60/12	-	-	-	-	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS  5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS  8. POSOLOGIA E MODO DE USAR  9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Xarope de 0,8 mg/mL e 1,6 mg/mL
21/03/2014	0209989/14-6	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-