

# 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, metabisulfito de sódio, ácido tartárico, glicerol, sorbitol 70%, 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 70%, ácido benzoico, ácido tartárico, mentol, álcool etílico, glicerol, metabisulfito 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.

#### 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 do cloridrato de bromexina durante as refeições acarreta aumento da concentração plasmática de bromexina. 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  $1209 \pm 206$  L (19 L/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, 843–1.073 mL/min), resultando em grande variabilidade intra e interindividual (CV > 30%). Após administração de bromexina marcada radioativamente, cerca de 97,4 ± 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).

#### **Gerais**

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. 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. A farmacocinética da bromexina não é afetada de maneira relevante pela administração concomitante de ampicilina ou oxitetraciclina. De acordo com a comparação de dados anteriores, não existem interações entre bromexina e eritromicina. Também não se realizaram estudos de interações com anticoagulantes orais e digoxina. A ausência de relatos relevantes de interação durante o longo período de comercialização da droga sugere que não existe interação potencial importante com essas drogas.

### **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 a bromexina. Muitos deles poderiam ser explicados pela 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 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, 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 e operar máquinas**

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

#### **Gravidez**

Existem dados limitados sobre o uso de bromexina em mulheres grávidas. 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 ou do cirurgião-dentista.**

#### **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**

Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva.

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.

### **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.**

Cloridrato de bromexina 0,8 mg/mL apresenta-se na forma de um xarope límpido, incolor, com sabor e aroma característicos.

Cloridrato de bromexina 1,6 mg/mL 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.

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

Crianças de 2 a 6 anos: 2,5 mL, 3 vezes ao dia.

Crianças de 6 a 12 anos: 5 mL, 3 vezes ao dia.

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

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

- Reações raras ( $> 1/10.000$  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
-	-	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula							