

**CARBOTRAT<sup>®</sup>**

carbocisteína

**NATIVITA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA**

XAROPE ADULTO 50 MG/ML

XAROPE PEDIÁTRICO 20 MG/ML

**CARBOTRAT<sup>®</sup>**  
carbocisteína

## **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

### **Forma Farmacêutica e Apresentações:**

#### **Xarope adulto de 50mg/ml:**

Frascos com 100, 120 ml ou 150 mL + copo-medida. Embalagem com 1, 48, 60 e 80 frascos.

#### **USO ADULTO – xarope adulto**

#### **USO ORAL**

#### **Xarope pediátrico de 20mg/ml:**

Frascos com 100, 120 ml ou 150 mL + copo-medida. Embalagem com 1, 48, 60 e 80 frascos.

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS – xarope pediátrico**

#### **USO ORAL**

### **Composição:**

#### **Xarope adulto:**

Cada mL do xarope adulto contém 50 mg de carbocisteína e veículo (sacarose, álcool etílico, aroma de caramelo, corante marrom, edetato dissódico, hidróxido de sódio, metilparabeno, propilparabeno e água purificada q.s.p. 1 mL).

#### **Xarope pediátrico:**

Cada mL do xarope pediátrico contém 20 mg de carbocisteína e veículo (sacarose, álcool etílico, aroma de framboesa, corante vermelho, edetato dissódico, hidróxido de sódio, metilparabeno, propilparabeno e água purificada q.s.p. 1 mL).

## **II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

**Carbotrat<sup>®</sup>** é indicado, em terapia adjuvante, como mucolítico e fluidificante das secreções, nas afecções agudas ou crônicas do trato respiratório, onde a presença de secreção viscosa e/ou abundante seja um fator agravante.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

As doenças obstrutivas das vias respiratórias, como a bronquite crônica, a fibrose cística e o enfisema, embora apresentem grandes diferenças etiológicas e epidemiológicas, possuem uma importante característica em comum, que é o aumento da secreção brônquica, em algum estágio da doença. Esta secreção, devido às suas propriedades bioquímicas e físicas alteradas, não é eliminada pelos mecanismos mucociliares e pela tosse, determinando a necessidade de uma remoção terapêutica<sup>1</sup>.

Vários estudos clínicos comprovaram a eficácia da carbocisteína nas doenças obstrutivas crônicas das vias respiratórias, levando a alterações reológicas da secreção e o aumento da expectoração, indicando uma melhora primária da função mucociliar<sup>2</sup>.

Estudo duplo-cego comparou o uso da carbocisteína com placebo e com um esquema de nebulização com água em 82 pacientes com bronquite crônica. No grupo que utilizou a carbocisteína, verificou-se uma melhora consistente na viscosidade da secreção e da expectoração, com um aumento de 30% no volume expectorado após 8 horas do tratamento ( $p < 0,02$ )<sup>3</sup>.

A eficácia terapêutica do uso de mucolíticos foi confirmada numa revisão de 23 estudos clínicos randomizados, que comparou a utilização de mucolíticos com placebo, em pacientes adultos com bronquite crônica estável e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Demonstrou-se que os mucolíticos reduzem de forma significativa o número e a duração das exacerbações, além de reduzirem a necessidade do uso de antibióticos<sup>4</sup>.

A carbocisteína também foi comparada com a bromexina em um estudo duplo-cego em 30 pacientes adultos com exacerbações de bronquite crônica e presença de secreção mucóide. Embora ambas as substâncias tenham levado a um aumento significativo do volume e da fluidez da secreção, os efeitos máximos foram observados já no terceiro dia de uso da carbocisteína, e apenas no sétimo dia de uso da bromexina ( $p < 0,05$ ). Houve também melhora nos parâmetros subjetivos (expectoração fácil, severidade da tosse e consistência da secreção). Porém, as respostas obtidas com o uso da carbocisteína foram observadas, no mínimo, quatro dias antes dos verificados com a bromexina. A carbocisteína determinou ainda uma melhora nos índices respiratórios, sendo também superiores aos obtidos com a bromexina<sup>5</sup>.

Em outro estudo duplo-cego, o efeito a longo-prazo da terapia oral com a carbocisteína foi comparado com placebo em 109 pacientes com bronquite crônica. Nos pacientes que utilizaram a carbocisteína, observou-se um aumento significativo no fluxo expiratório máximo (15-20%), associado a melhora clínica importante ( $p < 0,05$ )<sup>6</sup>.

A eficácia da carbocisteína também foi avaliada no tratamento de otite média secretória em crianças. Uma metanálise envolvendo 430 crianças, com idades entre 3 e 12 anos observou que o uso da carbocisteína diminuiu a necessidade de intervenção cirúrgica (timpanostomia) em 2,31 vezes, quando comparada com crianças que receberam placebo ( $p < 0,01$ ). Além disto, a carbocisteína reverteu as alterações dos timpanogramas para a normalidade<sup>7</sup>.

Estes resultados foram confirmados em outro estudo com 60 crianças, onde a utilização de carbocisteína reduziu de forma significativa a necessidade de inserção de tubos à timpanostomia (13%), em comparação com as crianças que não receberam mucolíticos (76,6%)<sup>8</sup>.

Em casos de crianças com otite média secretória, a taxa de sucesso clínico foi de 66% com o uso da carbocisteína<sup>9</sup>.

Além disto, estudos demonstraram que a carbocisteína tem o efeito de inibir a adesão da *Moraxella catarrhalis*, do *Haemophilus influenzae* e do *Streptococcus pneumoniae* às células epiteliais do aparelho respiratório, o que indica que a carbocisteína ajuda no tratamento das infecções respiratórias<sup>10, 11, 12</sup>.

1. Brown DT. Carbocysteine. Drug Intell Clin Pharm 22:603-8, 1988
2. Brown DT, 1988
3. Edwards GF et al. S-carboxy-methyl-cysteine in the fluidification of sputum and treatment of chronic airway obstruction. Chest 70:506-13, 1976
4. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. BMJ 322(7297):1271-4, 2001
5. Aylward M. A between-patient double blind comparison of S-carboxymethylcysteine and bromhexine in chronic obstructive bronchitis. Curr Med Res Opin 1:219-27, 1973
6. Grillage M, Barnard-Jones K. Long-term oral carbocysteine therapy in patients with chronic bronchitis. A double blind trial with placebo control. Br J Clin Pract 39:395-8, 1985
7. Pignataro O et al. Otitis media with effusion and S-carboxymethylcysteine and/or its lysine salt: a critical overview. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 35(3):231-41, 1996
8. Pollastrini L et al. Ruolo della S-carbossimetilcisteina nella terapia dell'otite sieromucosa in età pediatrica. Ped Oggi 11(4):96-9, 1991
9. Brkic F et al. Bronchobos in the therapy of chronic secretory otitis in children. Med Arh 53(2):89-91, 1999
10. Zheng CH et al. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells. Microbiol Immunol 43(2):107-13, 1999
11. Ndour CT et al. Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of *Haemophilus influenzae*. Microb Pathog 30(3):121-7, 2001
12. Cakan G et al. S-carboxymethylcysteine inhibits the attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells. Microb Pathog 34(6):261-5, 2003

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A carbocisteína, cujo nome químico é S-(carboximetil)-L-cisteína, é um aminoácido dibásico, de peso molecular 179,2 e fórmula molecular  $C_5H_9NO_4S$ .

#### Propriedades farmacodinâmicas:

O exato mecanismo de ação da carbocisteína ainda não foi totalmente elucidado. No entanto, sua ação parece estar relacionada à regulação da viscosidade das secreções mucosas do trato respiratório. Estudos em animais e em humanos demonstram que a carbocisteína altera a síntese das glicoproteínas do muco, aumentando, proporcionalmente, a produção de sialoglicoproteínas, o que torna a secreção mais fluida, e assim melhora a depuração mucociliar, tornando a tosse mais efetiva. (Brown DT. Carbocysteine. Drug Intell Clin Pharm 22:603-8, 1988).

#### Propriedades farmacocinéticas:

A carbocisteína é rapidamente absorvida após a administração oral. As concentrações séricas máximas são alcançadas entre 1 a 2 horas após a administração e, após uma dose de 1,5 g, os valores máximos foram de 13 a 16 mg/l. A meia-vida plasmática foi estimada em 1,5 a 2 horas, e o volume aparente de distribuição foi de aproximadamente 60 litros. A carbocisteína parece distribuir-se bem no tecido pulmonar e no muco respiratório, sugerindo ação local.

É metabolizada através de acetilação, descarboxilação e sulfoxidação. A produção do derivado descarboximetilado é muito pequena. A maior parte da droga é eliminada inalterada, por excreção urinária.

Dois terços dos indivíduos excretam um glicuronídeo, como metabólito menor. Não há relatos de atividade farmacológica importante destes metabólitos. (Brown DT. Carbocysteine. Drug Intell Clin Pharm 22:603-8, 1988).

A ação de **Carbotrat**<sup>®</sup> xarope inicia-se aproximadamente 1 a 2 horas após a ingestão.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O produto não deve ser utilizado por pacientes com úlceras gástricas, duodenais ou nos casos de alergia aos componentes da formulação.

**Carbotrat**<sup>®</sup> xarope pediátrico – Este medicamento não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos de idade.

**Carbotrat**<sup>®</sup> xarope adulto – Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se ter cautela em paciente com antecedentes de úlcera gástrica ou duodenal.

Deve-se ter cuidado no uso em pacientes com asma brônquica e insuficiência respiratória.

**Carbotrat**<sup>®</sup> xarope adulto e xarope pediátrico – Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Pacientes idosos: não existem restrições ou precauções especiais com relação ao uso do produto.

Gravidez e Lactação: o efeito de **Carbotrat**<sup>®</sup> na fertilidade humana não é conhecido e não há estudos adequados e bem controlados em gestantes. Não se sabe se a carbocisteína é excretada no leite humano.

Categoria B de Risco na Gravidez - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante o tratamento com **Carbotrat**<sup>®</sup>, não devem ser usados medicamentos que inibem a tosse como os antitussígenos e/ou medicamentos atropínicos (como por exemplo, atropina).

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Carbotrat**<sup>®</sup> xarope deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 - 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade de **Carbotrat**<sup>®</sup> xarope é de 24 meses após a 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.**

**Características físicas e organolépticas**

**Carbotrat**<sup>®</sup> xarope adulto é um líquido límpido, pouco viscoso, de cor marrom; possui odor e sabor artificiais de caramelo.

**Carbotrat**<sup>®</sup> xarope pediátrico é um líquido límpido, pouco viscoso, de cor avermelhada; possui odor e sabor artificiais de framboesa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Carbotrat**<sup>®</sup> xarope adulto: 5 a 10 mL (para medir o volume, utilize o copo-medida) do xarope (o que equivale a 250 a 500 mg de carbocisteína), três vezes ao dia.

**Carbotrat**<sup>®</sup> xarope pediátrico: 0,25 mL/Kg de peso de **Carbotrat**<sup>®</sup> xarope pediátrico, o que equivale a 5 mg de carbocisteína/Kg de peso, três vezes ao dia.



**Atenção:** Para medir o volume de **Carbotrat**<sup>®</sup> xarope, utilize o copo-medida verificando a posologia a ser adotada.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as seguintes reações adversas com o uso do produto:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Distúrbios gastrointestinais, como: náuseas, diarreia e desconforto gástrico.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): Insônia, cefaleia, tontura e erupções cutâneas.

Reações de frequência desconhecida: Sangramento gastrointestinal, palpitações, hipoglicemia leve.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

#### **10. SUPERDOSE**

Nos casos de superdose, distúrbios gastrintestinais como gastralgia, náuseas, vômito e diarreia podem ser mais comumente observados. Deve-se proceder ao controle e observação criteriosa das funções vitais, assim como à lavagem gástrica.

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

#### **III- DIZERES LEGAIS**

MS 1.4761.0018

Farm. Resp.: Dra. Emiliana da Matta Faria – CRF/MG nº31555

**Nativita Indústria e Comércio Ltda.**

Rua Paracatu, 1320 - Bandeirantes - Juiz de Fora /MG

CNPJ 65.271.900/0001-19

Indústria Brasileira

SAC 0800 2853431

[www.nativita.ind.br](http://www.nativita.ind.br)



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

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação / petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
N/A	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	25/08/2014	25/08/2014	Atualização de texto conforme bula padrão.  Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.
N/A	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/08/2014	27/08/2014	Correção de informações do Item 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? – Bula do Paciente
N/A	(10450) Medicamento Similar – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	04/05/2015	04/05/2015	Alteração do Item  <b>II- DIZERES LEGAIS</b>