



BONTOSS®

(cloridrato de bromexina)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Xarope

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

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

BONTOSS®
(cloridrato de bromexina)

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Xarope 0,8mg/ mL
Embalagem contendo 1 frasco de 120mL.

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

Xarope 1,6mg/ mL
Embalagem contendo 1 frasco de 120mL.

USO ADULTO
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope infantil contém:

cloridrato de bromexina	0,8mg
(equivalente a 0,72mg de bromexina base).	
veículo q.s.p	1 mL
(ácido cítrico, povidona, ácido benzoico, glicerol, metabissulfito de sódio, sorbitol, essência de morango, ciclamato de sódio, corante vermelhoponceaux, hidróxido de sódio e água de osmose reversa).	

Cada mL do xarope adulto contém:

cloridrato de bromexina	1,6mg
(equivalente a 1,46mg de bromexina base).	
veículo q.s.p	1 mL
(ácido cítrico, povidona, ácido benzoico, mentol, glicerol, metabissulfito de sódio, sorbitol, aroma de cereja, aroma caramelo, sucralose, hidróxido de sódio e água de osmose reversa).	

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BONTOSS® 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.¹

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, 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.²

1. Christensen F; Kjer J; Ryskjaer S; Arseth-Hansen P *Bromhexine in chronic bronchitis*. Br Med J 4, 117 (1970)
2. Hamilton WFD; Palmer KNV; Gent M *Expectorant action of bromhexine in chronic obstructive bronchitis*. 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.

Propriedades Farmacocinéticas

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 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 até $1209 \pm 206\text{L}$ (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 dibromotranfílico. 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 ± 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).

Informações 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

BONTOSS® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à bromexina ou aos outros componentes da fórmula. Os xaropes adulto e infantil são contraindicados para pacientes com intolerância à frutose.

5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Muitos poucos casos de lesões graves na pele com 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 BONTOSS® 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.

“BONTOSS® xarope não contém açúcar, portanto pode ser utilizado por diabéticos.”

BONTOSS® xarope adulto contém 4,8 g de sorbitol e BONTOSS® xarope infantil contém 9,6 g de sorbitol por dose diária máxima recomendada para adultos e adolescentes acima de 12 anos (30 ml). Pacientes com intolerância à frutose não devem usar esse medicamento. Este medicamento pode causar

um leve efeito laxativo.

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

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Existem dados limitados sobre o uso de bromexina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva.

Como medida preventiva, é preferível evitar o uso de cloridrato de bromexina durante a gravidez.

“BONTOSS® está classificado na categoria B de risco na gravidez.”

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

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. BONTOSS® não deve ser usado durante a amamentação.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações desfavoráveis relevantes com outras medicações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Protegido da luz e umidade.

O prazo de validade para BONTOSS® é de 24 meses a partir da data de fabricação para o xarope infantil e adulto.

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.”
BONTOSS® infantil é uma solução de coloração vermelha e BONTOSS® adulto é uma solução incolor a levemente amarelada.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“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 e 2 vezes ao dia para inalação.

BONTOSS® xarope infantil

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.

BONTOSS® 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.

Para USO ORAL:

Crianças de 6 a 12 anos: 2 ml, 3 vezes ao dia.

Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 4 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 casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-

NOTIVISA, disponível em 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 accidental e/ou relatos de erro de medicação, os sintomas observados são consistentes com as reações adversas conhecidas de BONTOSS® nas doses recomendadas e podem requerer tratamento sintomático.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.”

III- DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5584.0255

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

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

Prezado Cliente:

Você acaba de receber um produto **Brainfarma Ind. Quím. e Farm. S.A.**

Em caso de alguma dúvida quanto ao produto, lote, data de fabricação, ligue para nosso SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor.



Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

www.neoquimica.com.br

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (11/04/2013)

