

# **cloridrato de bromexina**

**Medley Indústria Farmacêutica Ltda.**

**Xarope**

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

**cloridrato de bromexina**

**Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999**

**APRESENTAÇÕES**

Xarope de 4 mg/5 mL: frasco com 120 mL + copo-medida

**USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS**

Xarope de 8 mg/5 mL: frasco com 120 mL + copo-medida

**USO ADULTO**

**USO ORAL**

**COMPOSIÇÃO**

Cada 5 mL de cloridrato de bromexina xarope – 4 mg/5 mL contém:

cloridrato de bromexina ..... 4 mg (correspondentes a 3,6 mg de bromexina)

veículo q.s.p. .... 5 mL

(benzoato de sódio, ciclamato de sódio, metabissulfito de sódio, hietelose, glicerol, sorbitol, ácido tartárico, corante vermelho ponceau 4R, aroma de cereja, aroma de morango, água purificada)

Obs.: cada 2,5 mL de cloridrato de bromexina xarope de 4 mg/ 5 mL contém 700,00 mg do substituto do açúcar – sorbitol.

Cada 5 mL de cloridrato de bromexina xarope – 8 mg/5 mL contém:

cloridrato de bromexina ..... 8 mg (correspondentes a 7,3 mg de bromexina)

veículo q.s.p. .... 5 mL

(benzoato de sódio, metabissulfito de sódio, hietelose, ácido tartárico, glicerol, sorbitol, álcool etílico\*, mentol, aroma de caramelo, aroma de cereja, aroma de menta T/hortelã, água purificada)

Obs.: cada 2,5 mL de cloridrato de bromexina xarope de 8 mg/ 5 mL contém 875,00 mg do substituto do açúcar – sorbitol.

\*contém 0,0625 mL de álcool etílico em 5 mL de xarope

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado como secretolítico e expectorante no tratamento de doenças broncopulmonares agudas e crônicas associadas à 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>

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.

#### Farmacocinética

##### Absorção

A bromexina é rápida e completamente absorvida pelo trato gastrointestinal.

Aproximadamente 75 a 80% do fármaco sofre metabolismo de primeira passagem.

A administração deste medicamento 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  $1209 \pm 206$  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 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 à 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).

### **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 de 4 mg/5 mL e 8 mg/5 mL 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 o cloridrato de bromexina 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 não contém açúcar, portanto pode ser utilizado por diabéticos.**

A fórmula do xarope de cloridrato de bromexina de 4 mg/5 mL e de 8 mg/5 mL contém sorbitol.

Pacientes com intolerância à frutose não devem usar esse medicamento. O xarope de cloridrato de bromexina pode causar um leve efeito laxativo.

Estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas não foram realizados com o cloridrato de bromexina.

**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 deste medicamento durante a gravidez.

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

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.

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações desfavoráveis relevantes com outras medicações.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

### Características físicas e organolépticas

Este medicamento se apresenta na forma de:

- cloridrato de bromexina de 4 mg/5 mL: xarope vermelho com odor de morango.
- cloridrato de bromexina de 8 mg/5 mL: xarope incolor com odor de cereja mentolado.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado por via oral.

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.

**Cada 1 mL do xarope de 4 mg/5 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.

**Cada 1 mL do xarope de 8 mg/5 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 casos de eventos adversos, notifique 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 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 de cloridrato de bromexina 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**

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

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos

CRF-SP nº 10.772

MS – 1.0181.0356

Registrado por:

**Medley Indústria Farmacêutica Ltda.**

Rua Macedo Costa, 55 – Campinas – SP

CNPJ 50.929.710/0001-79

Fabricado por:

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papais, 413 – Suzano - SP

Indústria Brasileira

IB110413a





**Anexo B**

**Histórico de alteração para a bula**

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/petição</b>	<b>Data da aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>
0556688/13-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2013	10/07/2013	Não se aplica (versão inicial)
Gerado no momento do peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/11/2013	27/11/2013	Dizeres Legais