



Cloridrato de bromexina

Laboratório Globo Ltda.

Xarope Infantil – 4 mg/5 mL

Xarope Adulto – 8 mg/5 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de bromexina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Xarope infantil de 4 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco com 120 mL + 1 copo-medida graduado.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

Xarope adulto de 8 mg/5 mL. Embalagem contendo 1 frasco com 120 mL + 1 copo-medida graduado.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Xarope infantil:

Cada 5 mL contém:

cloridrato de bromexina 4 mg

(equivalente a 3,6 mg de bromexina)

excipientes (hietelose, sorbitol, glicerol, ácido cítrico, metabissulfito de sódio, ácido benzoico, propilenoglicol, aroma de morango e água purificada) q.s.p..... 5 mL

Xarope adulto:

Cada 5 mL contém:

cloridrato de bromexina 8 mg

(equivalente a 7,3 mg de bromexina)

excipientes (hietelose, sorbitol, glicerol, ácido cítrico, metabissulfito de sódio, ácido benzoico, propilenoglicol, mentol, aroma de cacau, aroma de cereja e água purificada) q.s.p..... 5 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O **cloridrato de bromexina** 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.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.

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 a forma farmacêutica de 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 ± 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 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

O **cloridrato de bromexina** 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.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

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 **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 após 4-5 dias, ou piorarem, ao longo do tratamento.

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

O **cloridrato de bromexina** xarope adulto contém 5,4 g de sorbitol por dose diária total recomendada (15 mL). Pacientes com intolerância à frutose não devem usar esse medicamento. Este medicamento pode causar um leve efeito laxativo.

O **cloridrato de bromexina** xarope infantil contém 6,8 g de sorbitol por dose diária total 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.

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

Fertilidade, Gravidez e Lactação

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 de **cloridrato de bromexina** durante a gravidez.

O cloridrato de bromexina 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. O cloridrato de bromexina não deve ser usado durante a amamentação.

Não foram realizados estudos sobre o efeito de **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, tais como ampicilina, eritromicina ou oxitetraciclina.

Estudos de interação com anticoagulante oral ou digoxina não foram realizados.

O **cloridrato de bromexina** pode ser ingerido com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade para cloridrato de bromexina 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.

O **cloridrato de bromexina** xarope infantil é uma solução límpida, incolor, com odor de morango.

O **cloridrato de bromexina** xarope adulto é uma solução límpida, amarelo claro, com odor de cereja.

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.

Cloridrato de bromexina xarope infantil

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

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

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

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

Cloridrato de bromexina xarope adulto

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

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

Dose diária total recomendada para cloridrato de bromexina xarope:

Crianças de 2 a ≤ 6 anos: 8 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 casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até o momento, nenhum sintoma específico de superdose em humanos 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”.

MS 1.0535.0141

Farmacêutico Responsável:

Dr. Cláudio H. D. Cabral

CRF-MG N° 42.121

LABORATÓRIO GLOBO LTDA.

Rodovia MG 424, Km 8,8

São José da Lapa – MG

Cep: 33.350-000

www.laboratorioglobo.com.br

CNPJ: 17.115.437/0001-73

Indústria Brasileira

SIG – 0800 031 21 25

Serviço de Informações Globo

sig@laboratorioglobo.com.br



Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/09/2016	2338819/16-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à nova bula padrão, publicada em 04/07/2016.	VP/VPS	Xarope Infantil – 4 mg/5 mL Xarope Adulto – 8 mg/5 mL
10/07/2017	1413102/17-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à Bula Padrão e Correção das Frases de Alerta	VP/VPS	Xarope Infantil – 4 mg/5 mL Xarope Adulto – 8 mg/5 mL
06/10/2017	2089555/17-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à nova bula padrão, publicada em 20/06/2017.	VP/VPS	Xarope Infantil – 4 mg/5 mL Xarope Adulto – 8 mg/5 mL
20/09/2018	0914734/18-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2012	0679310/12-0	10200 - GENÉRICO - Alteração moderada de excipiente	10/09/2018	Adequação de Bula conforme publicação da Aprovação Condicional da petição “10200 - GENÉRICO - Alteração moderada de excipiente” em 10/09/2018	VP/VPS	Xarope Infantil – 4 mg/5 mL Xarope Adulto – 8 mg/5 mL
25/09/2018	0927202/18-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Correção das Frases de Alerta do produto.	VP/VPS	Xarope Infantil – 4 mg/5 mL Xarope Adulto – 8 mg/5 mL
NA	NA	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização dos Dizeres Legais	VP/VPS	Xarope Infantil – 4 mg/5 mL Xarope Adulto – 8 mg/5 mL