

**Anexo A**

**BRONCATAR**

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Xarope

Xarope adulto – 8 mg/5 mL

Xarope infantil – 4 mg/5 mL

Solução – 2 mg/mL

## **BRONCATAR**

**cloridrato de bromexina**

Xarope infantil – 4 mg/5 mL

Xarope adulto – 8 mg/5 mL

Solução – 2 mg/mL

### **I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

#### **Broncatar**

cloridrato de bromexina

### **FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

**Xarope infantil de 4 mg/5mL:** frascos com 120 ml + copo-medida graduado

#### **USO ORAL**

#### **USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS**

**Xarope adulto de 8 mg/5mL:** frascos com 120 ml + copo-medida graduado

#### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

**Solução (gotas) de 2 mg/mL**

Frasco com 50 ml, acompanhado de copo-medida graduado

#### **USO ORAL OU INALATÓRIO**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS**

### **COMPOSIÇÃO**

**Xarope infantil:** Cada 5 ml contém 4 mg de cloridrato de bromexina, correspondentes a 3,6 mg de bromexina.

Excipientes: ácido tartárico, benzoato de sódio, ciclamato de sódio, vermelho amaranço, essência de morango, glicerol, hietelose, sacarina sódica, sorbitol 70% e água purificada.

**Xarope adulto:** Cada 5 ml contém 8 mg de cloridrato de bromexina, correspondentes a 7,3 mg de bromexina.

Excipientes: sorbitol 70%, glicerol, ácido tartárico, hietelose, metabissulfito de sódio, mentol, essência de cereja, extrato natural de cacau, álcool etílico 96°GL, ácido benzóico e água purificada.

**Gotas:** Cada 1 ml (15 gotas) da solução contém 2 mg de cloridrato de bromexina (0,13 mg/gota), correspondentes a 1,8 mg de bromexina.

Excipientes: ácido tartárico, metilparabeno e água purificada.

## II – INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

BRONCATAR 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, 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.

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

A administração de BRONCATAR 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  $1209 \pm 206L$  ( $19L/Kg$ ). 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**

BRONCATAR 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 BRONCATAR 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.

**BRONCATAR xarope e gotas não contém açúcar, portanto pode ser utilizado por diabéticos.**

BRONCATAR adulto contém 2,52g de sorbitol por dose diária máxima recomendada (15 ml), e BRONCATAR infantil contém 9,45g 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. BRONCATAR pode causar um leve efeito laxativo.

BRONCATAR gotas contém metilparabeno que pode causar reações alérgicas (possivelmente tardias).

Estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas não foram realizados com 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 BRONCATAR 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. Bromexina não deve ser usado durante a amamentação.

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

BRONCATAR 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 e umidade.

O prazo de validade para BRONCATAR é de 24 meses a partir da data de fabricação para o xarope infantil e adulto e 36 meses para a solução (gotas).

**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.**

BRONCATAR xarope infantil é um líquido vermelho límpido e viscoso, com odor de morango.

BRONCATAR xarope adulto é um líquido límpido, incolor com odor de cereja.

BRONCATAR gotas é uma solução límpida, incolor com odor apenas perceptível.

**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.

### **BRONCATAR xarope infantil**

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

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

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

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

### **BRONCATAR xarope adulto**

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

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

### **Dose diária total recomendada para BRONCATAR xarope:**

Crianças de 2 a ≤ 6 anos: 8mg/dia

Crianças acima de 6 a ≤ 12 anos: 12mg/dia

Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 24mg/dia

### **BRONCATAR solução (gotas)**

1 ml = 15 gotas, cada gota contém 0,13 mg de cloridrato de bromexina.

O frasco de BRONCATAR gotas apresenta um gotejador, de fácil manuseio: basta colocar o frasco em posição vertical e deixar gotejar a quantidade indicada.

Para usar (1) romper o lacre girando a tampa no sentido anti-horário; (2) virar o frasco e (3) mantê-lo na posição vertical; para começar o gotejamento pode ser necessário bater levemente com o dedo no fundo do frasco.

### **Para USO ORAL:**

**Crianças de 2 a ≤ 6 anos:** 20 gotas (2,7 mg), 3 vezes ao dia.

**Crianças acima de 6 anos a ≤ 12 anos:** 2 ml (4 mg), 3 vezes ao dia.

**Adultos e adolescentes acima de 12 anos:** 4 ml (8 mg), 3 vezes ao dia.

**Dose diária total recomendada para BRONCATAR solução (USO ORAL):**

Crianças de 2 a 6 anos: 8 mg/dia

Crianças de 6 a 12 anos: 12 mg/dia

Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 24 mg/dia

**Para INALAÇÃO:**

**Crianças de 2 a ≤ 6 anos:** 10 gotas (aproximadamente 1,3 mg), 2 vezes ao dia.

**Crianças acima de 6 a ≤ 12 anos:** 1 ml (2 mg), 2 vezes ao dia.

**Adolescentes acima de 12 anos:** 2 ml (4 mg), 2 vezes ao dia.

**Adultos:** 4 ml (8 mg), 2 vezes ao dia.

Recomenda-se aquecer a solução inalante à temperatura corporal antes de iniciar a inalação. Aos pacientes com asma brônquica aconselha-se iniciar a inalação após a administração da medicação broncoespasmodolítica habitual. As gotas podem ser diluídas com uma solução salina fisiológica, numa proporção de 1:1. Para evitar recipitação, a solução deve ser inalada imediatamente após a mistura.

## **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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **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 BRONCATAR nas doses recomendadas e podem requerer tratamento sintomático.

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



### **III – DIZERES LEGAIS**

Xarope Infantil – Registro MS nº 1.0715.0181.002-6

Xarope Adulto – Registro MS nº 1.0715.0181.001-8

Solução - Registro MS nº 1.0715.0181.003-4

Farmacêutico Responsável: João Carlos S. Coutinho – CRF-SP nº 30.349

### **CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA**

Rua Antônio Lopes, 134 – Jandira – São Paulo

CEP: 06612-090 - Tel. (11) 4707-5155 - SAC 0800-7706632

CNPJ: 44.010.437/0001-81 - Indústria Brasileira

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

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/09/2020.**



**Anexo B**

**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/08/2013	0673064/13-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2013	0673064/13-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	1ª submissão	VP/VPS	1,6 mg/mL xpe adu ct fr vd amb x 120 mL + cop med 0,8 mg/mL xpe inf ct fr vd amb x 120 mL + cop med 2 mg/mL sol or ct fr vd amb got x 50 mL
08/11/2017	2185569/17-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2017	2185569/17-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	3. Características farmacológicas  5. Advertências e precauções  6. Interações medicamentosas  8. Posologia e Modo de usar  10. Superdose  III – Dizeres legais (alteração do Responsável Técnico)	VPS	1,6 mg/mL xpe adu ct fr vd amb x 120 mL + cop med 0,8 mg/mL xpe inf ct fr vd amb x 120 mL + copo med 2 mg/mL sol or ct fr vd amb got x 50 mL

06/11/2020		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	06/11/2020		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		4. Contraindicações  8. Posologia e modo de usar  9. reações adversas (adequação a rdc nº 406/2020 e nota técnica nº 60/2020)	VPS	1,6 mg/mL xpe adu ct fr vd amb x 120 mL + cop med  0,8 mg/mL xpe inf ct fr vd amb x 120 mL + cop med  2 mg/mL sol or ct fr vd amb got x 50 mL
------------	--	--	------------	--	--	--	---	-----	--