



BROMIFEN[®]

(bromidrato de fenoterol)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Solução gotas

5mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**Bromifen®**

bromidrato de fenoterol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÃO**

Solução gotas.

Embalagem contendo 1 frasco com 20mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL OU INALATÓRIO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução gotas contém:

bromidrato de fenoterol (equivalente a 3,95mg de fenoterol).....5,0mg

veículo q.s.p.....1mL

(ácido cítrico, sorbitol, ascorbato de sódio, benzoato de sódio, edetato dissódico, metabissulfito de sódio e água).

*Cada mL corresponde a 20 gotas.

Cada gota da solução gotas contém 0,25mg de bromidrato de fenoterol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Bromifen[®] é indicado para o tratamento sintomático da crise aguda de asma e outras enfermidades com constrição reversível das vias aéreas, por exemplo, bronquite obstrutiva crônica. Deve-se considerar a adoção de um tratamento anti-inflamatório concomitante para pacientes com crise de asma e pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) que respondam ao tratamento com esteroides.

Bromifen[®] também é indicado para a profilaxia da asma induzida por exercício.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, Bromifen[®] demonstrou ser altamente eficaz em broncoespasmos¹ prevenindo a broncoconstrição decorrente da exposição a vários estímulos², como exercício físico³, ar frio e a fase precoce após a exposição à alérgenos.

Em um estudo randomizado, placebo controlado, duplo-cego e cruzado, dezoito adultos jovens asmáticos e sem outras comorbidades respiratórias ou prévias, foram divididos em três grupos: o primeiro com 24mg de efedrina, o segundo 10mg de fenoterol e o terceiro, placebo. As medicações foram administradas uma hora antes do exercício, havendo avaliações em 1, 3, 5, 7 e 9 horas após a administração da dose inicial. O fenoterol utilizado como medicação pré-exercício inibiu a broncoconstrição, enquanto efedrina e placebo não apresentaram efeitos significativos⁴.

Leclerc e cols (1997) demonstraram por meio de estudo clínico randomizado, duplo cego, cruzado, de curto prazo e comparativo entre 2 grupos de pacientes asmáticos (n=37 em cada grupo) de moderada a grave intensidade do quadro, a equivalência em relação à eficácia e segurança, assim como comportamento farmacocinético e farmacodinâmico comparáveis entre as duas apresentações com gás propelente diferentes: fenoterol 100 HFC e fenoterol CFC⁶.

Goldberg e cols (2000) em outro estudo comparativo duplo-cego, randomizado, com duração de 14 semanas objetivando avaliar segurança e eficácia de ambas as apresentações de fenoterol 100 aerossol (HFA e CFC), verificaram que não há diferenças estatisticamente significativas, na população de 291 pacientes, entre ambas apresentações em relação à incidência de eventos adversos e curvas de VEF1 (5 e 30 minutos após inalação) durante o período estudado⁷.

Debelic e cols (1998) demonstraram eficácia e segurança comparáveis entre o formoterol e o fenoterol na prevenção do broncoespasmo secundário a exercícios em 14 asmáticos jovens com idade média de 14,5 anos em estudo duplo-cego, randomizado e cruzado. Os autores concluíram que a eficácia e segurança de fenoterol e formoterol são comparáveis nas 24h (com doses equivalentes de 400mcg e 24mcg, respectivamente) quando usados 15 minutos antes dos exercícios, com efeito prolongado do formoterol em razão de seu tempo de meia vida maior⁸.

Um estudo realizado com crianças de 6 a 13 anos demonstrou que a dose de 0,1mg de fenoterol por via inalatória produziu broncodilatação eficaz, com aumento estatisticamente significativo no VEF1 em comparação com o basal (p<0,01). Tal resultado valida o intervalo de dose de 0,1-0,8mg de fenoterol como eficaz e seguro, pois não se observou aumento na frequência cardíaca com o uso dessas doses⁹. Outro estudo comprovou eficácia no tratamento sintomático da crise aguda de asma com fenoterol administrado por via inalatória em crianças de 7 a 14 anos¹⁰. Tal estudo evidenciou broncodilatação das vias áreas, incluindo as vias aéreas de pequeno calibre (medida pelo FEF25-75) e com rápido início de ação, de cerca de 5 minutos, nessa população¹⁰. Ressalta-se que a evidência científica da eficácia e segurança de Bromifen[®] em crianças com idade inferior a 6 anos é limitada, porém a ampla experiência clínica e artigos de revisão embasam o uso do medicamento nessa faixa etária¹¹.

1. Emirgil C, Palmer K, Voorhies L van, Wesson C, Sobol BJ. Fenoterol: clinical trial of a new long acting bronchodilator. *Ann Allergy* 1977; 39:415-417.

2. Magnussen H, Rabe KF. The protective effect of low-dose inhaled fenoterol against methacholine and exercise-induced bronchoconstriction in asthma: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(5):846-851.

3. Gehrke I, Boehm E, Sybrecht GW. Exercise induced asthma - prevention using fenoterol, disodium cromoglycate and in combination, a placebo controlled, double-blind comparison. *Prax Klin Pneumol* 1986; 40, 129-134

4. Eggleston PA, McMahan SA. The effects of fenoterol, ephedrine and placebo on exercise-induced asthma. *Chest*. 1978 Jun; 73(6 Suppl):1006-8.

5. Vermeulen J, Boshof L, Lowe LS. Fenoterol delivered via HFA metered dose inhaler (MDI) is as safe and effective as CFC delivery in the long-term treatment of children with asthma. 1999 Ann Cong of the European Respiratory Society, Madrid, 9 - 13 Oct 1999 Eur Respir J 14 (Suppl 30), 180S, Abstr P1267.
6. Leclerc V, Thebault JJ, Iacono P, Jirou-Najou JL. Dose-response to fenoterol MDI with non-CFC propellant HFA 134a is equivalent to CFC-MDI in patients with asthma. Ann Cong of the European Respiratory Society (ERS), Berlin, 20 - 24 Sep 1997 (Poster) 1997;
7. Goldberg J, Boehning W, Schmidt P, Freund E. Fenoterol hydrobromide delivered via HFA-MDI or CFC-MDI in patients with asthma: a safety and efficacy comparison. Respir Med 2000; 94 (10) :948 -953
8. Debelic M, Wegsollek I. Prevention of exercise-induced asthma by inhalation of formoterol and fenoterol. 3rd Int Cong on Pediatric Pulmonology, Monaco, Jun 1998 Pediatr Pulmonol 1999; (Suppl 18) :247
9. Blackhall MI, Macartney B, O'Donnell SR. A dose-response study on fenoterol solution by inhalation in asthmatic children. Dev Pharmacol Ther. 1983; 6(6):374-80.
10. Scalabrin M.F.D, Solé D., Naspitz, C.K. Efficacy and Side Effects of Beta2-Agonists by Inhaled Route in Acute Ashtma in Children: Comparison of Salbutamol, Terbutaline and Fenoterol. Journal of Asthma, 33(6), 407-415, 1996.
11. Gleiter CH. Fenoterol: Pharmacology and Clinical Use. Cardiovascular Drug Reviews 1999; 17: 87 106.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Bromifen[®] é um broncodilatador eficaz para uso em asma aguda e em outras condições nas quais haja constrição reversível das vias aéreas, tais como bronquite obstrutiva crônica (com ou sem enfisema pulmonar). Após a administração oral, Bromifen[®] age dentro de poucos minutos, com uma duração de ação de até 8 horas. Na administração de Bromifen[®] por inalação, a broncodilatação também ocorre em poucos minutos e dura de 3 a 5 horas.

Bromifen[®] tem como princípio ativo o bromidrato de fenoterol, que é um agente simpaticomimético de ação direta, estimulando seletivamente os receptores beta₂ em doses terapêuticas. A estimulação dos receptores beta₁ ocorre em dose mais alta (ex.: como administrado em tocolise). A ocupação de um receptor beta₂ ativa a adenilciclase por meio de uma proteína estimulante Gs. O aumento do AMP cíclico (adenosina-monofosfato) ativa a proteína quinase A e esta então fosforila as proteínas-alvo nas células da musculatura lisa. Em resposta a isso, ocorre a fosforilação da quinase da cadeia leve da miosina, inibição da hidrólise da fosfoinositida e a abertura dos canais largos de condutância de potássio-cálcio ativados. Existem algumas evidências de que o canal máximo de K⁺ possa ser ativado diretamente via proteína Gs.

Farmacodinâmica

Bromifen[®] relaxa a musculatura lisa brônquica e vascular e previne contra estímulos broncoconstritores tais como, histamina, metacolina, ar frio e exposição à alérgenos (fase precoce). Após administração aguda, a liberação de mediadores broncoconstritores e pró-inflamatórios dos mastócitos são inibidas. Além disso, demonstrou-se um aumento no clearance mucociliar após a administração de doses de fenoterol (0,6mg).

Concentrações plasmáticas mais elevadas, as quais são mais frequentemente atingidas com administração oral ou ainda mais com administração I.V. inibem a motilidade uterina. Também são observados, em doses mais elevadas, efeitos metabólicos como lipólise, glicogenólise, hiperglicemia e hipocalcemia, sendo este último causado pelo aumento de captação de K⁺, principalmente para dentro do músculo esquelético. Os efeitos beta-adrenérgicos no coração, tais como aumento do ritmo cardíaco e da contratilidade, são causados pelos efeitos vasculares do fenoterol, pela estimulação do receptor beta₂ cardíaco e, em doses supra terapêuticas, pelo estímulo do receptor beta₁. Tal como com outros agentes beta-adrenérgicos, foi relatado prolongamento do intervalo QTc. Para soluções pressurizadas para inalação contendo fenoterol, estes acontecimentos foram discretos e observados em doses superiores às recomendadas. No entanto, a exposição sistêmica após a administração do fármaco com solução para nebulização pode ser maior do que com doses recomendadas de solução pressurizada para inalação. O significado clínico ainda não foi estabelecido. Tremor é o efeito dos beta-agonistas mais frequentemente observado.

Farmacocinética

A farmacocinética do fenoterol foi estudada após doses intravenosas, inalatórias e orais.

O efeito terapêutico de Bromifen[®] é produzido por ação local nas vias aéreas. Dessa forma, a concentração plasmática da droga não é necessariamente correlacionada com um efeito broncodilatador.

Absorção: após inalação cerca de 10-30% do fármaco liberado pela preparação aerossol alcançam o trato respiratório inferior, dependendo do método de inalação e do sistema utilizado.

O restante é depositado no trato respiratório superior e boca sendo posteriormente engolido.

A biodisponibilidade absoluta do fenoterol após a inalação de Bromifen® solução pressurizada para inalação é de 18,7%. A absorção a partir do pulmão segue um curso bifásico. Trinta por cento (30%) da dose de bromidrato de fenoterol é rapidamente absorvida, com uma meia-vida de 11 minutos, e 70% é absorvida, vagarosamente, com meia-vida de 120 minutos.

A concentração plasmática máxima (média geométrica) após inalação de dose única de 200mcg de fenoterol pela solução pressurizada para inalação (HFA) foi de 66,9 pg/mL, com um valor de t_{max} de 15 minutos.

Após administração oral, aproximadamente 60% da dose do bromidrato de fenoterol é absorvida. A quantidade absorvida sofre extenso metabolismo de primeira passagem resultando em uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 1,5%. As concentrações máximas plasmáticas são alcançadas após 1-2 horas. Assim, a contribuição da porção deglutida do fármaco para a concentração plasmática é menor após a inalação.

Distribuição: o fenoterol é distribuído amplamente em todo o corpo. O volume de distribuição no estado de equilíbrio após administração intravenosa (V_{ss}) é 1,9 - 2,7L/kg. A disposição de fenoterol no plasma seguinte à administração intravenosa é adequadamente descrita por um modelo farmacocinético compartimentado. As meias-vidas são t_{α} =0,42 minutos, t_{β} =14,3 minutos, e t_{γ} =3,2 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é 40 a 55%.

Biotransformação: o fenoterol sofre extenso metabolismo pela conjugação de glucuronidas e sulfatos em seres humanos. Após administração oral, o fenoterol é metabolizado, predominantemente, por sulfonação. Esta inativação metabólica do composto original começa já na parede intestinal.

Excreção: biotransformação, incluindo excreção biliar, é responsável pela maior parte (aproximadamente 85%) do total médio depurado (clearance) que é 1,1-1,8L/min, após administração intravenosa. O clearance renal de fenoterol (0,27L/min) corresponde a aproximadamente 15% da média total de depuração de uma dose sistemicamente disponível. Tendo em conta a fração da droga ligada às proteínas plasmáticas, o valor do clearance renal de fenoterol sugere secreção tubular de fenoterol em adição à filtração glomerular.

A radioatividade total excretada na urina após a administração oral e intravenosa é de aproximadamente 39% e 65% da dose, e a radioatividade total excretada nas fezes é 40,2% e 14,8% da dose dentro de 48 horas, respectivamente. 0,38% da dose é excretada na urina como composto original após a administração oral, enquanto 15% é excretada inalterada após administração endovenosa. Após a inalação de uma dose do aerossol, 2% da dose é excretada inalterada pelos rins dentro de 24 horas.

No seu estado não metabolizado, o bromidrato de fenoterol pode passar através da placenta e passar para o leite materno. Não há dados suficientes sobre os efeitos do bromidrato de fenoterol no estado metabólico diabético.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Bromifen® é contraindicado para pacientes portadores de cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, taquiarritmia, hipersensibilidade ao bromidrato de fenoterol e/ou a quaisquer outros componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes com *diabetes mellitus* descompensado, infarto do miocárdio recente, graves alterações vasculares ou cardíacas de origem orgânica, hipertireoidismo e feocromocitoma, Bromifen® deve ser utilizado somente após minuciosa análise de risco/benefício, sobretudo quando as maiores doses recomendadas forem utilizadas.

Broncoespasmo paradoxal

Tal como acontece com outros medicamentos inalatórios Bromifen® pode resultar em broncoespasmo paradoxal que pode ser fatal. Se ocorrer broncoespasmo paradoxal Bromifen® deve ser imediatamente descontinuado e substituído por uma terapia alternativa.

Efeitos cardiovasculares

Efeitos cardiovasculares podem ser vistos com medicamentos simpaticomiméticos, inclusive Bromifen®. Há alguma evidência de dados pós-comercialização e literatura publicada de raras ocorrências de isquemia do miocárdio associada com beta agonistas.

Pacientes com doença cardíaca grave subjacente (ex.: doença isquêmica cardíaca, arritmia ou insuficiência cardíaca grave) que estão recebendo Bromifen® devem ser advertidos a procurar assistência médica se surgirem dor torácica ou outros sintomas de agravamento de doença cardíaca.

Deve ser dada atenção à avaliação de sintomas como dispneia e dor torácica, uma vez que podem ser tanto de origem cardíaca quanto respiratória.

Hipocalcemia

O tratamento com beta2-agonistas pode provocar hipocalcemia potencialmente grave. Recomenda-se precaução em asma grave, pois a hipocalcemia pode ser potencializada pela administração concomitante de derivados da xantina (como teofilina), glicocorticosteroides (como hidrocortisona) e diuréticos (como furosemida). Além disso, a hipóxia pode agravar os efeitos da hipocalcemia sobre o ritmo cardíaco.

Hipocalcemia pode resultar em um aumento da susceptibilidade a arritmias em pacientes recebendo digoxina. Nestas situações, aconselha-se monitorar os níveis séricos de potássio.

Dispneia aguda progressiva

O paciente deve ser orientado a consultar um médico imediatamente em caso de dispneia aguda ou de piora rápida da dispneia.

Advertências especiais no uso prolongado

- O uso sob demanda é preferível ao uso regular.

- Os pacientes devem ser avaliados para a administração ou intensificação de tratamento anti-inflamatório (ex.: inalação de corticosteroides), a fim de controlar a inflamação das vias aéreas e prevenir os danos pulmonares em longo prazo.

Se a obstrução brônquica piorar, é pouco apropriado e eventualmente perigoso simplesmente aumentar o uso de beta₂-agonistas como o Bromifen® além da dose recomendada e por períodos de tempo prolongados.

O uso regular de quantidades aumentadas de Bromifen® pode controlar sintomas de obstrução brônquica pode significar um controle inadequado da doença. Nesta situação, o esquema terapêutico do paciente e, em particular, a adequação do tratamento anti-inflamatório, deverão ser reavaliados, a fim de prevenir uma potencial ameaça à vida pela deterioração do controle da doença.

Uso concomitante com broncodilatadores simpaticomiméticos e anticolinérgicos

Outros broncodilatadores simpaticomiméticos só devem ser utilizados com Bromifen® sob rigorosa supervisão médica, sendo que broncodilatadores anticolinérgicos podem ser inalados simultaneamente.

Interferência com exames laboratoriais ou de diagnóstico

O uso de Bromifen® pode levar a resultados positivos para a presença de fenoterol em testes para avaliação de abuso de substâncias ilícitas, por exemplo, no contexto de aumento de desempenho atlético (doping).

Este medicamento pode causar doping.

Bromifen® solução para nebulização para uso oral e inalatório (gotas) contém o estabilizante edetato dissódico. Quando inalado este componente pode causar broncoconstrição em pacientes sensíveis com vias aéreas hiper-reativas.

Para administração exclusivamente por via oral deve-se considerar que este medicamento sódio, e deve ser levado em consideração por pacientes com uma dieta controlada de sódio.

Gravidez, lactação e fertilização

Gravidez

Dados pré-clínicos combinados com experiências disponíveis em humanos não mostraram evidência de efeitos adversos durante a gravidez. Todavia, devem ser observadas as precauções usuais referentes à administração de medicamentos durante a gravidez, principalmente nos três primeiros meses.

No período imediatamente anterior ao parto deve-se considerar o efeito inibidor de Bromifen® sobre as contrações uterinas.

Lactação

Estudos pré-clínicos mostraram que o fenoterol é excretado pelo leite materno. Até o momento não está comprovada sua segurança durante a lactação. Deve-se ter cautela quando Bromifen® for administrado durante a amamentação.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis sobre fertilidade com o uso do bromidrato de fenoterol e estudos pré-clínicos não mostraram efeito adverso sobre a fertilidade.

Bromifen® está classificado na categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos; no entanto, os pacientes devem ser informados que tontura foi relatada nos estudos clínicos. Portanto, deve-se recomendar cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito de Bromifen® pode ser potencializado por beta-adrenérgicos (como fumarato de formoterol e salbutamol), anticolinérgicos (como tiotrópio, ipratrópio), e derivados da xantina (como teofilina). A administração concomitante de outros betamiméticos, anticolinérgicos de absorção sistêmica e derivados da xantina pode aumentar os efeitos colaterais.

Hipocalcemia induzida por beta-2-agonistas pode ser aumentada pelo tratamento concomitante com derivados da xantina, corticosteroides e diuréticos. Isso deve ser levado em consideração particularmente em pacientes com obstrução grave das vias aéreas.

A administração simultânea de beta-bloqueadores pode causar uma redução potencialmente grave na broncodilatação.

Agonistas beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela a pacientes sob tratamento com inibidores da MAO (monoaminoxidase, como moclobemida e tranilcipromina) ou antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina, imipramina), uma vez que a ação dos agonistas beta-adrenérgicos pode ser potencializada. A inalação de anestésicos halogenados tais como halotano, tricloroetileno e enflurano pode aumentar a susceptibilidade aos efeitos cardiovasculares dos beta-agonistas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz.

O prazo de validade: 24 meses.

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.

Bromifen® apresenta-se como uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Bromifen® solução para nebulização para uso oral e inalatório (gotas)

Para fins de cálculo da dosagem, considerar que 1 gota contém 0,25mg de bromidrato de fenoterol (equivalente a 0,05mL).

As doses devem ser adaptadas às necessidades individuais do paciente; os pacientes deverão ser mantidos sob supervisão médica durante o tratamento.

O frasco de Bromifen® solução gotas vem acompanhado de um moderno gotejador, de fácil manuseio: basta colocar o frasco em posição vertical e deixar gotejar a quantidade desejada.

Para usar rompa o lacre da tampa, vire o frasco e mantenha-o na posição vertical. Para começar o gotejamento, bata levemente com o dedo no fundo do frasco e deixe gotejar a quantidade desejada.

Bromifen® solução gotas pode ser administrado por via oral ou diluído para inalação.

Uso oral

Bromifen® solução para nebulização para uso oral é administrado como tratamento sintomático da crise aguda de asma e outras enfermidades com estreitamento reversível das vias aéreas, por exemplo, bronquite crônica, se a opção de tratamento por inalação não puder ser considerada.

As doses recomendadas são:

- **Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos:** 10 a 20 gotas (2,5 a 5mg), 3 vezes ao dia.
- **Crianças de 6 a 12 anos:** 10 gotas (2,5mg), 3 vezes ao dia.
- **Crianças de 1 a 6 anos:** 5 a 10 gotas (1,25 a 2,5mg), 3 vezes ao dia.
- **Crianças de até 1 ano:** 3 a 7 gotas (0,75 a 1,75mg), 2 a 3 vezes ao dia.

Modo de administração:

Bromifen[®] solução gotas para nebulização gotas para uso oral deve ser administrado preferencialmente antes das refeições.

Uso inalatório

Bromifen[®] solução gotas para nebulização para inalação é administrado como tratamento sintomático da crise de asma aguda e outras condições com constrição reversível das vias aéreas tais como bronquite obstrutiva crônica e profilaxia da asma induzida por exercício.

Se necessário, a dose pode ser repetida após intervalos de 4 horas, no mínimo.

As doses recomendadas são:

a) Crises agudas de asma e outras condições com constrição reversível das vias aéreas

– **Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos:** na maioria dos casos, 0,1mL (2 gotas = 0,5mg) é suficiente para o alívio imediato dos sintomas. Em casos graves, por exemplo, na maioria dos casos em tratamento hospitalar, doses mais altas, de até 0,25mL (5 gotas = 1,25mg), podem ser necessárias. Nestes casos doses totais diárias de até 0,4mL (8 gotas, 2mg) podem ser administradas sob supervisão médica.

– **Crianças de 6 a 12 anos:** 0,05-0,1mL (1 a 2 gotas = 0,25 a 0,5mg) é suficiente, em muitos casos, para o alívio imediato dos sintomas. Em casos graves, por exemplo, na maioria dos casos em tratamento hospitalar, doses mais altas, de até 0,2mL por dose (4 gotas = 1mg) podem ser necessárias. Em casos particularmente graves, até 0,3mL por dose (6 gotas = 1,5mg) até 3 vezes ao dia, a ser administrado sob supervisão médica.

b) Profilaxia da asma induzida por exercício

– **Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos:** 0,1mL (2 gotas = 0,5mg) por administração, antes do exercício.

– **Crianças de 6 a 12 anos:** 0,1mL (2 gotas = 0,5mg) por administração, antes do exercício.

– **Crianças menores de 6 anos: (pesando até 22kg)**

Como a informação existente para este grupo etário é limitada, recomenda-se 0,05mg de bromidrato de fenoterol por Kg de peso corporal por dose, e não mais que 0,2mL (4 gotas = 1mg) por dose, até 3 vezes ao dia, a ser administrado unicamente sob supervisão médica. A dose diária de 0,15mg/kg não deve ser excedida.

Modo de administração:

A dosagem pode depender do modo de inalação e das características do nebulizador utilizado. A duração da inalação pode ser controlada pelo volume de diluição. O tratamento sempre deve ser iniciado com a menor dose recomendada.

Bromifen[®] solução gotas para nebulização pode ser usado com os diversos nebulizadores disponíveis no mercado. As exposições sistêmica e pulmonar do medicamento são dependentes do nebulizador utilizado. Onde houver oxigênio instalado, a solução é melhor administrada com um fluxo de 6 a 8 litros/minuto.

Bromifen[®] solução gotas para nebulização pode ser inalado com agentes anticolinérgicos e secretomucolíticos compatíveis, como, por exemplo, brometo de ipratrópio, cloridrato de ambroxol e cloridrato de bromexina soluções para inalação.

A dose recomendada deve ser diluída até um volume final de 3-4mL de soro fisiológico e nebulizada e inalada até que se obtenha suficiente alívio dos sintomas. Não diluir o produto com água destilada. A solução sempre deve ser diluída antes da utilização; as sobras devem ser descartadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como em toda terapia inalatória, Bromifen[®] solução gotas pode provocar sinais de irritação local.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$): tremor, tosse.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$): hipocalcemia, agitação, arritmia, broncoespasmo paradoxal, náuseas, vômitos, prurido.

Reação com frequência desconhecida: hipersensibilidade, nervosismo, cefaleia, tonturas, isquemia miocárdica, taquicardia, palpitações, irritação da garganta, hiperidrose, reações cutâneas, rash, urticária, câibra muscular, mialgia, fraqueza muscular, aumento da pressão arterial sistólica, diminuição da pressão arterial diastólica.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: os sintomas esperados em superdosagem são os mesmos de uma estimulação beta-adrenérgica excessiva, sendo os mais proeminentes a taquicardia, palpitações, tremores, alargamento da pressão de pulso, dor tipo angina, hipertensão, hipotensão, arritmias e rubor. Também foi observada acidose metabólica e hipocalcemia relacionada ao fenoterol, quando utilizado em doses superiores àquela recomendada para as indicações de Bromifen®.

Tratamento: o tratamento com Bromifen® solução gotas deve ser interrompido. Deve ser considerado o monitoramento de equilíbrio ácido-base eletrolítico.

Administrar sedativos e; em casos graves, medidas de tratamento intensivo podem ser necessárias. Como antídoto específico, recomendam-se bloqueadores dos beta-receptores; de preferência bloqueadores seletivos dos β_1 -receptores, entretanto, nos pacientes com asma brônquica deve-se considerar um possível aumento da obstrução brônquica e, portanto, deve-se ajustar cuidadosamente a dose.

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



III – DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5584.0244

Farm. Responsável: Rodrigo Molinari Elias - CRF-GO nº 3.234.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

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

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

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



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/12/2013	1057207/13-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2013	1057207/13-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2013	Versão inicial	VP/VPS	Solução gotas
25/06/2015	0562103/15-8	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	25/06/2015	0562103/15-8	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	25/06/2015	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Adição da frase sobre intercambialidade, segundo RDC nº 58/2014.	VP/VPS	Solução gotas
01/03/2018	0159208/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	01/03/2018	0159208/18-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	01/03/2018	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP	Solução gotas
							9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VPS	
07/05/2019		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	07/05/2019		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	07/05/2019	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Solução gotas
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	