

# **Bisuran**

Cloridrato de bromexina

EMS S/A

Xarope adulto e infantil

0,8 mg/ ml  
1,6 mg/ ml

Bisuran xarope profissional

Bisuran  
Cloridrato de bromexina

## APRESENTAÇÕES

Xarope 0,8 mg/mL. Caixa com 1 frasco contendo 80, 100 e 120 mL + copo medida  
Xarope 1,6 mg/mL. Caixa com 1 frasco contendo 80, 100 e 120 mL + copo medida

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

### USO ORAL

#### COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope contem:

cloridrato de bromexina.....0,8 mg

veículo\*q.s.p.....1 mL

\*sorbitol xarope, glicerina, hietelose, ácido benzóico, ácido tartárico anidro, ciclamato sódio, essência de morango, corante vermelho, água purificada.

Cada mL do xarope contem:

cloridrato de bromexina.....1,6 mg

veículo\*q.s.p.....1 mL

\* sorbitol xarope, glicerol, hietelose, metabissulfito de sódio, ácido benzóico, ácido tartárico, mentol, essência de cereja, álcool etílico, água.

#### 1. INDICAÇÕES

Bisuran 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,

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>

<sup>1</sup>. Christensen F; Kjer J; Ryskjaer S; Arseth-Hansen P *Bromhexine in chronic bronchitis*. Br Med J 4, 117 (1970)

<sup>2</sup>. Hamilton WFD; Palmer KN; 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 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  $1209 \pm 206L$  (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 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).

#### **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**

Bisuran é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à bromexina ou aos outros componentes da fórmula. O xarope infantil é contraindicado 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 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.

Cloridrato de bromexina infantil contém sorbitol. Pacientes com intolerância à frutose não devem usar esse medicamento. Cloridrato de bromexina pode causar um leve efeito laxativo.

#### **Cloridrato de bromexina xarope não contém açúcar, portanto pode ser utilizado por diabéticos.**

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

O prazo de validade para Bisuran é de 24 meses a partir da data de fabricação.

#### **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.**

Bisuran infantil é uma solução límpida, de coloração vermelha a alaranjada, transparente, isenta de impurezas, com sabor e odor característico de morango.

Bisuran adulto é uma solução límpida, incolor, transparente, isenta de impurezas, com sabor e odor característico de cereja mentolada.

#### **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.

**Bisuran 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.

**Bisuran 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.

**Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião-dentista.**

#### **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 accidental 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.**

Registro M.S. nº. 1.0235.0893

Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio

CRF - SP nº 19.710

#### **EMS S/A**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08

Chácara Assay – Hortolândia - SP - CEP 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

**Indústria Brasileira**

**Histórico de alteração para a bula**

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/petição</b>	<b>Data de aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>
NA	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	11/06/2013	11/06/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.