

# **Bisolphar**

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Xarope infantil – 0,8 mg/mL

Xarope adulto – 1,6 mg/mL



**BISOLPHAR**  
cloridrato de bromexina

**APRESENTAÇÕES**

**Xarope infantil de 0,8 mg/mL:** frascos com 120 ml + copo-medida graduado

**USO ORAL**

**USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS**

**Xarope adulto de 1,6 mg/mL:** frascos com 120 ml + copo-medida graduado

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO:**

**Xarope infantil**

Cada mL contém 0,8 mg de cloridrato de bromexina (correspondente a 0,72 mg de bromexina)

Excipientes: hietelose, sorbitol, glicerol, ácido cítrico, edetato dissódico, ácido benzóico, propilenoglicol, aroma de morango, corante vermelho ponceau, ciclamato de sódio e água purificada.

**Xarope adulto**

Cada mL contém 1,6 mg de cloridrato de bromexina (correspondente a 1,46 mg de bromexina)

Excipientes: hietelose, sorbitol, glicerol, ácido cítrico, metabissulfito de sódio, ácido benzóico, propilenoglicol, mentol, aroma de cacau, aroma de cereja e água purificada.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

BISOLPHAR 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, BISOLPHAR 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.

A biodisponibilidade absoluta do cloridrato de bromexina é de cerca de  $26,8 \pm 13,1\%$  para a solução.

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

A administração de BISOLPHAR durante as refeições acarreta aumento da concentração plasmática 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  $1209 \pm 206\text{L}$  ( $19\text{L/Kg}$ ). 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 inter-individual ( $\text{CV} > 30\%$ ). 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 de doses 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**

BISOLPHAR 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.

## 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 BISOLPHAR 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.

**BISOLPHAR xarope não contém açúcar, portanto pode ser utilizado por diabéticos.**

BISOLPHAR xarope adulto contém 7,7 g de sorbitol por dose diária máxima recomendada (15 mL). Pacientes com intolerância à frutose não devem usar esse medicamento. Este medicamento pode causar um leve efeito laxativo.

BISOLPHAR xarope infantil contém 9,6 g 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. Este medicamento pode causar um leve efeito laxativo.

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

**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 BISOLPHAR 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. BISOLPHAR não deve ser usado durante a amamentação.

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações desfavoráveis relevantes com outras medicações.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade para BISOLPHAR xarope infantil e adulto 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.**

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

BISOLPHAR xarope adulto é um líquido límpido, incolor com odor de frutas.

**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.

**BISOLPHAR xarope 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.

**BISOLPHAR xarope 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.

**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. Baseados em casos de superdose acidental e/ou relatos de erro medicação, os sintomas observados são consistentes com as reações adversas conhecidas de BISOLPHAR nas doses recomendadas e pode requerer tratamento sintomático.

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

**DIZERES LEGAIS**

Registro M.S.: 1.4107.0079

Farm. Resp.: Domingos J. S. Iannotti - CRF/MG-10645

**Fabricado por:**

Laboratório Globo Ltda  
Rodovia MG 424, Km 8,8 - Distrito Industrial  
CEP: 33350-000 - São José da Lapa - MG  
CNPJ: 17.115.437/0001-73  
Indústria Brasileira

**Registrado por:**

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.  
Rua São Francisco, 1300 - Américo Silva  
CEP 35590-000 - Lagoa da Prata - MG  
CNPJ 02.501.297/0001-02  
Indústria Brasileira

SAC: 0800 0373322

[www.pharlab.com.br](http://www.pharlab.com.br)

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



**Bisolphar**

**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>
Gerado no momento do peticionamento	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2013	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)