

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.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, 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.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.



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 $1209 \pm 206\text{L}$ (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 dibromotranílico. 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, 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 accidental 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

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



Bisolphar

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
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)