

BISOLVON[®]
(cloridrato de bromexina)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

solução (gotas)

2 mg/ml

xarope adulto

8 mg/5ml

xarope infantil

4 mg/5ml

Bisolvon®

cloridrato de bromexina

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 40 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: maltitol líquido, sucralose, ácido benzoico, hietelose, a roma de morango, a roma de cereja e água purificada.

Xarope adulto

Cada 5 ml contém 8 mg de cloridrato de bromexina, correspondentes a 7,3 mg de bromexina.

Excipientes: maltitol líquido, sucralose, ácido benzoico, aroma de cereja, a roma de cacau, levomentol, água purificada.

Solução (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, água purificada.

1. INDICAÇÕES

BISOLVON é indicado como secretolítico e expectorante no tratamento de doenças broncopulmonares agudas e crônicas associadas à 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, BISOLVON 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; Kjær J; Ryskjær 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 *va sicina*. 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 coadministração 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 BISOLVON solução. Aproximadamente 75 a 80% do fármaco sofre metabolismo de primeira passagem.

A administração de BISOLVON 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 a 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-bronquiais e entre 2,4 e 5,9 vezes maiores no parênquima pulmonar comparado às concentrações plasmáticas. A distribuição no tecido pulmonar foi investigada após a 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 se liga 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 a administração intravenosa na variação do fluxo de sangue hepático, $843\text{--}1073\text{ ml/min}$), resultando em grande variabilidade intra e interindividual ($CV > 30\%$). Após a 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 a 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 a 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 a 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

BISOLVON é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à bromexina ou a os 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 a o 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 o 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 BISOLVON 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.

BISOLVON xarope adulto contém 7,5 g de maltitol líquido por dose diária total recomendada (15 ml).

Pacientes com intolerância à frutose não devem usar esse medicamento. Este medicamento pode causar um leve efeito laxativo.

BISOLVON xarope infantil contém 15 g de maltitol líquido por dose diária 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.

BISOLVON 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 BISOLVON.

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 BISOLVON 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. BISOLVON não deve ser usado durante a amamentação.

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

BISOLVON pode ser ingerido com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantém em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Protegido da luz e umidade.

O prazo de validade para BISOLVON 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.

BISOLVON xarope infantil é uma solução límpida a quase límpida e incolor a quase incolor frutado, aromático com odor de morango.

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

BISOLVON 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.

BISOLVON 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.

BISOLVON 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 BISOLVON 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

BISOLVON solução (gotas)

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

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

Para usar (1) romper o laço 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 BISOLVON 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 broncoespasmolítica habitual.

As gotas podem ser diluídas com uma solução salina fisiológica, numa proporção de 1:1. Para evitar precipitação, a solução deve ser inalada imediatamente após a mistura.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): dor abdominal superior, náusea, vômitos, diarreia.
- Reações raras ($\geq 1/10.000$ 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 BISOLVON nas doses recomendadas e podem requerer tratamento sintomático.

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

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.8326.0383

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP 40.796

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Pa paiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapeerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

ou

Fabricado por

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Pa paiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

ou

Registrado e Importado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Pa paiz,
413 – Suzano – SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Industria Brasileira

Fabricado por:

Istituto de Angeli S.R.L.
Località Prulli, 103/C - 50066 - Reggello (FI)
- Itália

IB261020

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/06/2021.

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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2021	Gerado no momento do peticionamento	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/04/2020	1382899/20-1 1382905/20-0	11023-RDC 73/2016-NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional 11092-RDC 73/2016-NOVO - Inclusão de nova apresentação	26/10/2020	Apresentações Dizeres Legais	VP/VPS	2 MG/ML SOL CT FR VD AMB X 40 ML
28/09/2020	3319703/20-2	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/09/2020	3319703/20-2	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/09/2020	Dizeres Legais	VPS	0,8 MG/ML XPE EXPINF CT FR VC AMB X 120 ML 1,6 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML 2 MG/ML SOL CT FR VD AMB X 50 ML
20/12/2019	3524344/19-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/07/2019	0630563/19-6	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	09/09/2019	Dizeres Legais	VPS	0,8 MG/ML XPE EXPINF CT FR VC AMB X 120 ML 1,6 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML 2 MG/ML SOL CT FR VD AMB X 50 ML
			13/12/2019	3446856/19-1	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	13/12/2019	Dizeres Legais	VPS	0,8 MG/ML XPE EXPINF CT FR VC AMB X 120 ML
19/08/2019	2002516/19-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	23/07/2019	0798903/19-2	11023-RDC 73/2016-NOVO - Inclusão de local de fabricação de	23/07/2019	Dizeres legais: Inclusão do fabricante adicional.	VPS	0,8 MG/ML XPE EXPINF CT FR VC AMB X 120 ML

		Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			medicamento de liberação convencional				
18/03/2019	0237946/19-5	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/01/2019	0093842/19-4	11023 -RDC 73/2016-NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	30/01/2019	Dizeres legais: Inclusão do fabricante adicional.	VPS	1,6 MG/ML XPE EXP ADU CT FR VC AMB X 120 ML
22/12/2017	2312595/17-1	10451- MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/06/2017	1289931/17-3	11200- MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	10/12/2017	Dizeres legais: Atualização de dados do novo titular do registro.	VPS	2 MG/ML SOL CT FR VD AMB X 50 ML 1,6 MG/ML XPE EXP ADU CT FR VC AMB X 120 ML 0,8 MG/ML XPE EXP INF CT FR VC AMB X 120 ML