

# **BISOLPHAR**

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Xarope Infantil – 0,8 mg/mL

Xarope Adulto – 1,6 mg/mL

Frasco com 120 mL + copo-medida graduado

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### BISOLPHAR

cloridrato de bromexina

### APRESENTAÇÕES

**Xarope infantil de 0,8 mg/mL:** embalagem contendo 1 frasco com 120 ml + copo medidor graduado ou embalagem com 50 frascos com 120 ml + copo medidor graduado.

#### USO ORAL

#### USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

**Xarope adulto de 1,6 mg/mL:** embalagem contendo 1 frasco com 120 ml + copo medidor graduado ou embalagem 50 frascos com 120 ml + copo medidor graduado.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

#### Xarope infantil

Cada mL do xarope infantil contém:

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

\*equivalente 0,72 mg de bromexina

Excipientes q.s.p. ....1 mL

(hietelose, sorbitol, glicerol, ácido cítrico, metabissulfito de sódio, ácido benzoico, propilenoglicol, aroma de morango e água purificada)

#### Xarope adulto

Cada mL do xarope adulto contém:

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

\*equivalente a 1,46 mg de bromexina

Excipientes q.s.p. ....1 mL

(hietelose, sorbitol, glicerol, ácido cítrico, metabissulfito de sódio, ácido benzoico, 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 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.<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>

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.

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

A administração de BISOLPHAR 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 administração intravenosa, a bromexina foi rápida e extensamente distribuída através do corpo com um volume de distribuição médio no estado de equilíbrio de até  $1209 \pm 206$  L (19 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-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 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 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  $97,4 \pm 1,9\%$  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 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).

### **Linearidade/Não Linearidade**

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.

### **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**

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.

**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 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 cloridrato de 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 após 4 - 5 dias, ou piorarem, ao longo do tratamento.

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

BISOLPHAR xarope adulto contém 5,4 g de sorbitol 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.

BISOLPHAR xarope infantil contém 10,8 g de sorbitol 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.

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

### **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 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, tais como ampicilina, eritromicina ou oxitetraciclina.

Estudos de interação com anticoagulante oral ou digoxina não foram realizados.

BISOLPHAR pode ser ingerido com ou sem alimentos.

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

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

O prazo de validade para o 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 uma solução límpida, incolor, com odor de morango.

BISOLPHAR xarope adulto é uma solução límpida, amarelo claro, com odor de cereja.

**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 (2 mg), 3 vezes ao dia.

Crianças acima de 6 a ≤ 12 anos: 5 mL (4 mg), 3 vezes ao dia.

Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 10 mL (8 mg), 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 (8 mg), 3 vezes ao dia.

### **Dose diária total recomendada para BISOLPHAR xarope:**

Crianças de 2 a ≤ 6 anos: 8 mg/dia

Crianças acima de 6 a ≤ 12 anos: 12 mg/dia

Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 24 mg/dia

## **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 BISOLPHAR nas doses recomendadas e podem 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.: Geraldo Vinícius Elias - CRF/MG-13.661

**Fabricado por:**



Laboratório Globo SA  
Rodovia MG 424, Km 8,8  
CEP: 33350-000 - São José da Lapa – MG

Ou

**Fabricado por:**

Pharmascience Indústria Farmacêutica S.A  
Rua Texaco, N° 640, Jardim Piemonte  
32.689-322 – Betim / MG

**Registrado por:**



PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A  
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva  
35590-174 - Lagoa da Prata/MG  
[www.pharlab.com.br](http://www.pharlab.com.br)  
CNPJ: 02.501.297/0001-02  
Indústria Brasileira



0800 0373322  
[sac@pharlab.com.br](mailto:sac@pharlab.com.br)



Preserve o Meio Ambiente

**SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA**

**BISOLPHAR XPE**

**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/petição</b>	<b>Data da aprovação</b>	<b>Itens alterados</b>	<b>Versões</b>	<b>Apresentações relacionadas</b>
Gerado no momento do peticionamento	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/09/2022	Não se aplica	<b>VP / VPS</b> DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Xarope de 0,8mg/mL e 1,6mg/mL
2650692/21-9	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2021	Não se aplica	<b>VP / VPS</b> DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Xarope de 0,8mg/mL e 1,6mg/mL
0393336/21-9	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2021	30/01/2021	<b>VPS</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	Xarope de 0,8mg/mL e 1,6mg/mL
2489218/20-1	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2020	29/07/2020	<b>VP / VPS</b> DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Xarope de 0,8mg/mL e 1,6mg/mL
2052052/19-2	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2019	26/08/2019	<b>Bula VPS</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS <b>Bulas VP/VPS</b> DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Xarope de 0,8mg/mL e 1,6mg/mL
0352362/18-4	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2018	03/05/2018	<b>Bula VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP / VPS	Xarope de 0,8mg/mL



				<b>Bula VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		
1764913/17-7	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2017	21/08/2017	<b>Bula VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <b>Bula VPS</b> APRESENTAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP / VPS	Xarope de 0,8mg/mL
0446037/17-5	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2017	20/03/2017	<b>Bula VP</b> - COMPOSIÇÃO - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS <b>Bula VPS</b> - COMPOSIÇÃO - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Xarope de 0,8mg/mL e 1,6mg/mL
1329400/16-8	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2016	04/03/2016	<b>Bula VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? <b>Bula VPS</b> 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP / VPS	Xarope de 0,8mg/mL e 1,6mg/mL

				5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
0584797/13-4	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2013	19/07/2013	Notificação da versão inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a bula padrão submetida em 11/04/2013.	VP/VPS	Xarope de 0,8mg/mL e 1,6mg/mL