

Bisoltussin[®]

(bromidrato de dextrometorfano)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Bisoltussin[®] Xarope 2mg/mL

Bisoltussin®
bromidrato de dextrometorfano

APRESENTAÇÕES

Xarope de 2mg/ml: embalagens com 120 ml, acompanhado de copo-medida.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada ml contém 2 mg de bromidrato de dextrometorfano monoidratado, correspondentes a 1,47 mg de dextrometorfano.

Excipientes: maltitol líquido, sacarina sódica di-hidratada, propilenoglicol, aroma de baunilha, aroma de damasco, metilparabeno e água purificada.

1. INDICAÇÕES

BISOLTUSSIN é indicado para tratamento sintomático da tosse seca irritativa (não produtiva) de diferentes origens, inclusive infecciosas (como gripes e resfriados).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo-cego, randomizado e em grupos paralelos, foi estudada a eficácia de uma única dose de 30 mg de dextrometorfano (n=21) versus placebo n=22) no tratamento de tosse associada à infecção aguda das vias aéreas superiores. Houve uma diferença estatisticamente significativa favorável ao dextrometorfano em relação às alterações médias na CSPL (Cough Sound Pressure Level) desde o basal até os 90 min [placebo 1,86 (3,3); dextrometorfano 5,24 (5,24)]¹.

Em uma metanálise de seis estudos randomizados, duplo-cegos, em grupos paralelos, com dose única e controlados com placebo com um total de 710 pacientes, foram avaliados os efeitos antitussígenos de uma única dose de dextrometorfano (30 mg) vs placebo em um período de tratamento de 3 horas em pacientes com tosse por infecção das vias aéreas superiores. Demonstrou-se que houve reduções gerais significativamente maiores nos acessos de tosse, componentes da tosse, esforço de tosse e um aumento da latência para tosse nos pacientes tratados com dextrometorfano em comparação aos tratados com placebo.²

A ação antitussígena do dextrometorfano (15 e 30 mg quatro vezes ao dia), cloridrato de I-propoxifeno (25, 50 e 100 mg q.i.d.) e sulfonato de I-propoxifeno 2-naftaleno (25, 50 e 100 mg q.i.d.) foram comparados com o placebo em 88 crianças com tosse associada com doença aguda do trato respiratório superior. Foi demonstrado que após 3-5 dias de tratamento o dextrometorfano e as demais substâncias diminuíram a tosse de forma dose-dependente³.

1. Lee PCL, Jawad MS, Eccles R. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharmacol*. 2000 Sep;52(9):1137-42.
2. Pavesi L, Subburaj S, Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. *Chest*. 2001 Oct;120(4):1121-8.
3. Gruber CM, Carter CH. A measure of the effectiveness of propoxyphene antitussives in children. *Am J Med Sci* 1961;242:443-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O bromidrato de dextrometorfano é um derivado 3-metoxi do levorfanol. Tem um efeito antitussígeno, mas em doses terapêuticas não tem propriedades analgésicas, supressoras respiratórias ou psicomiméticas, e considera-se que tenha um mínimo potencial de causar dependência. O dextrometorfano possui propriedades serotoninérgicas fracas.

O início do efeito ocorre em 15-30 minutos após a ingestão oral, e a duração do efeito é de cerca de 3-6 horas.

Farmacocinética

BISOLTUSSIN PROFISSIONAL

Absorção: O dextrometorfano é rapidamente absorvido após administração oral, e os picos de níveis plasmáticos são atingidos dentro de 2 horas, com variação de 5,2-5,8 ng/ml após administração de uma dose de 60 mg de dextrometorfano.

Distribuição: O volume de distribuição no estado de equilíbrio, após a administração de doses de 50 mg de dextrometorfano foi calculada como sendo de $7,3 \text{ L} \pm 4,8 \text{ L}$ (média \pm DP).

Biotransformação: O dextrometorfano é submetido a um efeito de primeira passagem no fígado. Os principais estágios do metabolismo são O- e N-desmetilação oxidativa mediadas pelas CYP3A e CYP2D6 com conjugação subsequente.

O metabólito ativo primário é o dextrorfano; são também formados (+)-3-metoximorfino e (+)-3-hidroximorfino. Como a CYP2D6 é uma enzima polimórfica, o metabolismo do dextrometorfano depende do genótipo do indivíduo. A frequência do fenótipo de mau metabolizador (com comprometimento da atividade da CYP2D6) na população caucasiana é entre 5% e 10% (vide “Populações especiais”).

Eliminação: A proporção excretada por via renal (até 48 horas após a administração oral) pode variar de 20% a 86% da dose administrada. Os metabólitos livres ou conjugados são recuperados na urina e apenas uma pequena proporção do ingrediente ativo é eliminada na forma inalterada. Menos de 0,1% é encontrado nas fezes. Após a administração única ou de doses múltiplas, a meia-vida média de eliminação varia de 3,2 - 4 horas.

Populações especiais: Metabolizadores fracos da CYP2D6 (PM) vs metabolizadores extensivos (EM).

Os valores da $C_{\text{máx}}$, AUC e $t_{1/2}$ para dextrometorfano são maiores entre PMs do que aqueles entre EMs, ou seja, 16 vezes maiores para $C_{\text{máx}}$, 150 vezes para AUC e 8 vezes para $t_{1/2}$ (19,1 vs 2,4 horas).

Os valores de $t_{1/2}$ podem ser estendidos como por 45 horas, em alguns casos de PMs.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BISOLTUSSIN é contraindicado nos seguintes casos:

- pacientes hipersensíveis ao dextrometorfano ou a outros componentes da fórmula;
- tratamento concomitante ou tratamento nas 2 semanas anteriores com inibidores da MAO;
- asma brônquica;
- doença pulmonar obstrutiva crônica;
- pneumonia;
- insuficiência respiratória;
- depressão respiratória;

BISOLTUSSIN é contraindicado para pacientes com intolerância à frutose (contém maltitol). Este medicamento é contraindicado para uso na amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O dextrometorfano tem baixo potencial de causar dependência. Após o seu uso prolongado (isto é, que ultrapassa o período de tratamento recomendado), os pacientes podem desenvolver tolerância, assim como dependência mental e física. Os pacientes com tendência ao uso abusivo ou dependência só devem receber BISOLTUSSIN por curtos períodos, e sob estrita supervisão médica.

Casos de abuso de dextrometorfano foram relatados, predominantemente em adolescentes.

BISOLTUSSIN deve ser usado com precaução em pacientes recebendo medicamentos serotoninérgicos (exceto inibidores da MAO), tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) (por exemplo, fluoxetina, paroxetina) ou antidepressivos tricíclicos (vide “Interações medicamentosas”).

Dados sobre a utilização de dextrometorfano em pacientes com comprometimento da função hepática ou renal são limitados. Portanto, BISOLTUSSIN deve ser usado com precaução nestes pacientes, particularmente naqueles com insuficiências graves.

Devido ao potencial de liberação de histamina, BISOLTUSSIN deve ser evitado no caso de mastocitose.

Tosse crônica pode ser um sinal inicial de asma e, portanto, BISOLTUSSIN não é indicado para supressão da tosse crônica, particularmente em crianças.

BISOLTUSSIN não deve ser utilizado em crianças menores de 12 anos de idade

BISOLTUSSIN PROFISSIONAL

Em casos de tosse produtiva com produção considerável de muco (por exemplo, pacientes com patologias tais como bronquiectasia e fibrose cística) ou em pacientes com doença neurológica associada com uma acentuada diminuição do reflexo de tosse (tais como acidente vascular cerebral, doença de Parkinson e demência), o tratamento antitussígeno com BISOLTUSSIN deve ser administrado com particular cautela e somente após uma cuidadosa avaliação de risco e benefício (vide “Interações medicamentosas”).

BISOLTUSSIN contém 28,6 g de maltitol por dose diária máxima recomendada para adultos e adolescentes acima de 12 anos. Pacientes com condição hereditária rara de intolerância a frutose não devem tomar este medicamento. Pode ocorrer um leve efeito laxativo.

Este medicamento contém metilparabeno, que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Não administrar o medicamento por mais de a 3-5 dias.

Mesmo sob supervisão médica, o tratamento não deve ser continuado por mais de 2 a 3 semanas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Mesmo quando usado conforme recomendado, este medicamento pode provocar leve sonolência e alterar os tempos de reação suficientemente para comprometer a capacidade de dirigir ou de operar máquinas. Este risco aumenta quando é tomado em combinação com álcool ou com outras medicações que podem por si mesmas comprometer os tempos de reação.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez: Os resultados de estudos epidemiológicos de populações limitadas não indicaram um aumento na frequência de malformações em crianças expostas ao dextrometorfano durante o período pré-natal. Porém, esses estudos não documentam adequadamente o tempo e duração do tratamento com dextrometorfano.

Estudos não-clínicos da toxicidade reprodutiva não indicam que o dextrometorfano represente um risco potencial para seres humanos.

Doses elevadas de dextrometorfano podem provocar depressão respiratória em recém-nascidos, mesmo que só administradas por um curto período.

Portanto, o dextrometorfano só deve ser utilizado durante a gravidez após uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios, e apenas em casos excepcionais.

Lactação: Não foram realizados estudos a respeito da passagem do dextrometorfano para o leite materno. O dextrometorfano é contraindicado durante a lactação, uma vez que não se pode afastar a possibilidade de um efeito depressivo respiratório nos bebês.

Fertilidade: Com base na experiência não-clínica disponível, não existem efeitos relatados do uso de dextrometorfano na fertilidade.

BISOLTUSSIN está classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O dextrometorfano possui propriedades serotoninérgicas fracas. Deste modo, o dextrometorfano pode aumentar o risco de toxicidade à serotonina (síndrome serotoninérgica) particularmente se utilizado com outros agentes serotoninérgicos, tais como os inibidores da MAO ou ISRSs. Especialmente no tratamento prévio ou concomitante com medicamentos que prejudicam o metabolismo da serotonina, tais como antidepressivos do tipo dos inibidores da MAO (como tranilcipromina, moclobemida) podem resultar no desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com sintomas característicos como hiperatividade neuromuscular (por exemplo, tremor, clônus, mioclônus, hiper-reflexia, e rigidez piramidal), hiperatividade autonômica (por exemplo, diaforese, febre, taquicardia, taquipneia, midríase) e alteração da condição mental (por exemplo, agitação, excitação, confusão) (vide “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

A administração concomitante de outras substâncias, incluindo o álcool, com efeitos supressores no SNC, como os antidepressivos (por exemplo, fluoxetina) e hipnóticos (por exemplo, clonazepam) pode levar à potencialização mútua.

BISOLTUSSIN PROFISSIONAL

A administração concomitante de medicações que inibem o sistema enzimático do citocromo P450 2D6 no fígado e, portanto, o metabolismo do dextrometorfano – tais como amiodarona, quinidina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, propafenona, tioridazina, cimetidina, ritonavir, berberina, bupropiona, cinacalcete, flecainida e terbinafina – pode aumentar a concentração do dextrometorfano. Estes efeitos podem ocorrer se qualquer um dos medicamentos relacionados foram recentemente administrados, mesmo que não estejam mais sendo usados.

Se o dextrometorfano for utilizado em combinação com secretolíticos (como carbocisteína, ambroxol) em pacientes com doença pré-existente que acomete os pulmões, como a fibrose cística e bronquiectasia que são afetadas pela hipersecreção de muco, uma diminuição do reflexo de tosse pode levar a um (grave) acúmulo de muco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses após a 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.

BISOLTUSSIN é um líquido viscoso, límpido, incolor ou ligeiramente amarelado, com odor de damasco e baunilha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos e pacientes acima de 12 anos:

A dose diária máxima é de 60 ml de xarope (120 mg de bromidrato de dextrometorfano) a ser tomada como:

- 5-10 ml do xarope (10-20 mg de bromidrato de dextrometorfano) a cada 4 horas, ou
- 15 ml do xarope (30 mg de bromidrato de dextrometorfano) a cada 6-8 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): tontura, náusea, vômitos e distúrbios gastrintestinais, fadiga.

- Reações muito raras ($< 1/10.000$): sonolência, alucinações, dependência à droga tem sido descrita em indivíduos que abusam de dextrometorfano,.

- Reações com frequência desconhecida: reações de hipersensibilidade incluindo reação anafilática, angioedema, urticária, prurido, erupção cutânea e eritema, erupção fixa por droga (FDE).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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

Em caso de superdose, conhecidas reações adversas podem ocorrer com maior frequência ou gravidade: náusea, vômito e distúrbios gastrintestinais, tonturas, fadiga e sonolência e alucinações. Da mesma forma, nervosismo e excitação podem evoluir para agitação com o aumento na superdose. Adicionalmente, podem ocorrer sintomas como dificuldade de concentração e consciência até o coma como um sinal de intoxicação grave; alterações de humor, tais como disforia e euforia; distúrbios psicóticos, como delírios e desorientação até estados de confusão ou paranoia; aumento do tônus muscular; ataxia; disartria; nistagmo e distúrbios da visão; bem como depressão respiratória; alterações na pressão arterial e taquicardia.

O dextrometorfano pode aumentar o risco de síndrome da serotonina, e este risco é aumentado pela superdose, especialmente se for tomado com outros agentes serotoninérgicos.

Caso necessário, deve ser iniciado monitoramento próximo intensivo com tratamento relacionado aos sintomas. Pode ser utilizado naloxona como antagonista.

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

BISOLTUSSIN PROFISSIONAL

MS-1.0367.0161

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800 701 6633

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



20141103

X15-00

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/01/2015	-----	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/01/2015	-----	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/01/2015	Contraindicações; Características farmacológicas; Advertências e precauções; Interações medicamentosas; Reações adversas; Superdose.	VPS	Xarope 2mg/mL