

Bisuran[®]
cloridrato de bromexina

EMS S/A

Xarope infantil
0,8 mg/ ml

Xarope adulto
1,6 mg/ ml

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bisuran®
cloridrato de bromexina

APRESENTAÇÕES

Xarope de 0,8 mg/mL. Embalagens contendo 1 frasco contendo 80, 100 ou 120 mL + copo dosador

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

USO ORAL

Xarope de 1,6 mg/mL. Embalagens contendo 1 frasco contendo 80, 100 ou 120 mL + copo dosador

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope contem:

cloridrato de bromexina.....0,8 mg
veículo*q.s.p.....1 mL

*sorbitol xarope, glicerina, hietelose, ácido benzóico, ácido tartarico anidro, ciclamato sódio, essência de morango, corante vermelho de ponceau, água purificada.

Cada mL do xarope contem:

cloridrato de bromexina.....1,6 mg
veículo*q.s.p.....1 mL

* sorbitol xarope, glicérol, hietelose, metabissulfito de sódio, ácido benzóico, ácido tartárico, mentol, essência de cereja, álcool etílico, água purificada.

II- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BISURAN® 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.

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, o 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.

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 o cloridrato de bromexina solução. Aproximadamente 75 a 80% do fármaco sofre metabolismo de primeira passagem.

A administração do cloridrato de bromexina 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 $1209 \pm 206L$ (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-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 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

BISURAN[®] 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 o 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 o 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.

BISURAN[®] adulto contém sorbitol. Pacientes com intolerância à frutose não devem usar esse medicamento. BISURAN[®] pode causar um leve efeito laxativo. Estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas não foram realizados com o cloridrato de bromexina.

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 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 BISURAN[®] 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. O cloridrato de bromexina não deve ser usado durante a amamentação. Não foram realizados estudos sobre o efeito do cloridrato de bromexina na fertilidade humana. Com base em experiências pré-clínicas disponíveis, não há indício de possíveis efeitos do uso do cloridrato de bromexina 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. O cloridrato de bromexina pode ser ingerido com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade para Bisuran 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.

Características organolépticas

Bisuran[®] infantil é uma solução límpida, de coloração vermelha a alaranjada, transparente, isenta de impurezas, com sabor e odor característico de morango.

Bisuran[®] adulto é uma solução límpida, incolor, transparente, isenta de impurezas, com sabor e odor característico de cereja mentolada.

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-dosador 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.

BISURAN[®] 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.

BISURAN[®] 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 BISURAN[®] 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

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 do cloridrato de bromexina nas doses recomendadas e podem requerer tratamento sintomático.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro M.S. n°. 1.0235.0893

Farm. Resp.: Telma Elaine Spina

CRF - SP n° 22.234

EMS S/A

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/n°, Km 08

Chácara Assay – Hortolândia - SP - CEP 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

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

SAC: 0800 019 19 14

www.ems.com.br



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/09/2020
Bula-prof-400988-EMS-28092020**

Histórico de alteração para a 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 de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/06/2013	0464119/13-1	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	0,8 mg/ml xarope 80ml, 100 ml, 120 ml 1,6 mg/ml xarope 80ml, 100 ml, 120 ml + copo dosador
08/01/2016	1143949/16-1	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Alterações conforme atualização do medicamento de referência.	VP/VPS	0,8 mg/ml xarope 80ml, 100 ml, 120 ml 1,6 mg/ml xarope 80ml, 100 ml, 120 ml + copo dosador
04/04/2017	0536740/17-9	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação do item 4.	VP/VPS	0,8 mg/ml xarope 80ml, 100 ml, 120 ml 1,6 mg/ml xarope 80ml, 100 ml, 120 ml + copo dosador
11/02/2019	0125794/19-3	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	“Apresentações” 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? Dizeres Legais	VP	0,8 mg/ml xarope 80ml, 100 ml, 120 ml 1,6 mg/ml xarope 80ml, 100 ml, 120 ml + copo dosador
							“Apresentações” 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de Usar Dizeres Legais	VPS	
22/01/2020	0217682/20-3	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações adversas	VP/VPS	0,8 mg/ml xarope 80ml, 100 ml, 120 ml 1,6 mg/ml xarope 80ml, 100 ml, 120 ml + copo dosador
23/12/2020	NA	(10450) – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	I-Dizeres Legais 9. Reações Adversas 8. Posologia E Modo De Usar 5. Advertências E Precauções 4. Contraindicações 3. Características Farmacológicas 2. Resultados De Eficácia II-Identificação Do Medicamento	VPS	Xarope de 0,8 mg/mL. Caixa Embalagens com contendo 1 frasco contendo 80, 100 e ou 120 mL + copo dosador Xarope de 1,6 mg/mL. Caixa com Embalagens contendo 1 frasco contendo 80, 100 e ou 120 mL + copo dosador

							6. Como devo usar este medicamento? Dizeres legais	VP	
--	--	--	--	--	--	--	---	----	--