



COMPRIMIDOS

Clorhidrato de Bromhexina
8mg

Lea cuidadosamente este inserto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este inserto, puede necesitar leerlo nuevamente.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene 8 mg de Clorhidrato de N-ciclohexil-N-metil-(2-amino-3,5-dibromobenzil)amino (= clorhidrato de bromhexina)

Excipientes:

Lactosa monohidratada, almidón de maíz desecado, estearato de magnesio, agua purificada.

INDICACIONES / USO

Terapia secretolítica en enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas asociadas a secreción mucosa anormal y deterioro del transporte mucoso.

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Adultos y niños mayores de 12 años:	1 comprimido (8 mg) 3 veces al día
Niños mayores de 6 a ≤ 12 años:	1/2 comprimido (4 mg) 3 veces al día
Niños de 2 a ≤ 6 años:	1/2 comprimido (4 mg) 2 veces al día

BISOLVON puede tomarse con o sin alimentos.

Los pacientes tratados con BISOLVON deben ser advertidos sobre el aumento esperado del flujo de secreciones.

Dosis diaria total recomendada:

Niños de 2 a ≤ 6 años	8 mg/día
Niños mayores de 6 a ≤ 12 años	12 mg/día
Adultos y niños mayores de 12 años	24 mg/día

Dosis diaria máxima recomendada:

La dosis diaria máxima, que puede ser necesaria al iniciar el tratamiento, no debe exceder 2 veces la dosis diaria recomendada en adultos y niños.

Duración del tratamiento

En los cuadros respiratorios agudos, debe realizarse una consulta médica si los síntomas no mejoran después de 4-5 días o empeoran durante el tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

BISOLVON está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la bromhexina o a otros componentes de la formulación. El uso de este producto está contraindicado en el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Hubo un número muy reducido de informes de lesiones cutáneas severas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET), en asociación temporal con la administración de expectorantes como el clorhidrato de bromhexina. En su mayoría, estas lesiones pueden ser explicadas por la severidad de la enfermedad subyacente y/o la medicación concomitante del paciente. Además, durante la fase inicial del síndrome de Stevens-Johnson o de la NET, el paciente puede experimentar pródromos inespecíficos de tipo pseudogripal, como fiebre, dolor corporal,

rinitis, tos y dolor de garganta. La presencia de estos pródromos pseudogripales inespecíficos puede confundir el diagnóstico y llevar al inicio de un tratamiento sintomático con un medicamento contra la tos y el resfriado. Por lo tanto, si se observan lesiones nuevas en la piel o en las mucosas, se debe realizar una consulta médica de inmediato y suspender el tratamiento con clorhidrato de bromhexina como medida de precaución.

Un comprimido BISOLVON de 8 mg contiene 74 mg de lactosa, equivalente a 222 mg de lactosa por dosis diaria total recomendada (es decir, 444 mg de lactosa en caso de dosis doble en adultos y niños mayores de 12 años al inicio del tratamiento).

Los pacientes afectados por el trastorno hereditario raro de intolerancia a la galactosa, p. ej., galactosemia, no deben tomar este medicamento.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de bromhexina en mujeres embarazadas son limitados.

Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de BISOLVON durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la bromhexina y sus metabolitos se excretan en la leche humana.

Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles obtenidos en estudios preclínicos han demostrado la excreción de bromhexina y sus metabolitos en la leche materna.

No se puede excluir un riesgo para el lactante.

BISOLVON no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios del efecto de BISOLVON sobre la fertilidad humana.

A partir de la experiencia preclínica disponible, no hay indicios de posibles efectos del uso de bromhexina sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto de BISOLVON sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

INTERACCIONES

No se han informado interacciones desfavorables clínicamente importantes con otros medicamentos, tales como ampicilina, oxitetraciclina o eritromicina. No se han realizado estudios de interacción con anticoagulantes orales o digoxina.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Trastornos del sistema inmunitario

Hipersensibilidad, shock anafiláctico, reacción anafiláctica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal superior

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Exantema, angioedema, urticaria, prurito.

File information

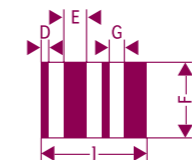
GMID code:	651890
Plant PM code:	1060033576
Second Plant PM code:	321725-04
Version of artwork:	V1
PM type:	PI
Market:	EC
Format:	160 x 210 mm
Issue date of artwork:	14/May/2021
Print colors:	Black
Number of print colors:	1
Used font:	Dax
Min. font size:	6,25 pt
p2e number:	931641-U05

Technical colors

Diecut-Legendcase	Free area	Glue points
-------------------	-----------	-------------

ADDITIONAL REQUIREMENT OF PACKAGING LINE

Description :	PI BISOLVON 8MG CP 20 EC
Dimension :	160 x 210 mm
No. of code :	578
Ref. drawing :	PR30
Issue date of TD:	10/05/2021



MASS D 0,5 mm

MASS E 1,5 mm

MASS G 1,0 mm

MASS F 6,0 mm

Example
Technical information
control code

SOBREDOSIS

A la fecha, no se han informado síntomas específicos de la sobredosis en los seres humanos.

Según los informes de sobredosis accidental y/o errores de medicación, los síntomas observados son compatibles con los efectos secundarios conocidos de BISOLVON en las dosis recomendadas, y pueden requerir tratamiento sintomático.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Expectorantes, incluidas las combinaciones con antitusígenos.

Código ATC: R05CB02

Modo de acción

La bromhexina es un derivado sintético del fitoingrediente activo vasicina. En estudios preclínicos, se ha demostrado que incrementa la proporción de secreción serosa bronquial. La bromhexina mejora el transporte mucoso reduciendo la viscosidad del moco y activando al epitelio ciliado (depuración mucociliar).

Estudios clínicos

En estudios clínicos, la bromhexina demostró un efecto secretolítico y secretomotor en el área del tracto bronquial que facilita la expectoración y alivia la tos.

Farmacodinamia

Interacciones medicamentosas en farmacodinamia y farmacocinética

Luego de la administración de bromhexina, las concentraciones de antibióticos (amoxicilina, eritromicina, oxitetraciclina) en el esputo y en las secreciones broncopulmonares se incrementan.

La farmacocinética de la bromhexina no se ve afectada de forma relevante por la coadministración de ampicilina u oxitetraciclina. De acuerdo a una comparación histórica, tampoco existen interacciones importantes entre la bromhexina y la eritromicina.

La ausencia de informes de interacciones importantes durante la comercialización en el largo plazo sugiere que no existe un potencial de interacción sustancial con estos fármacos.

Farmacocinética

Absorción

La bromhexina se absorbe rápida y completamente en el aparato gastrointestinal.

Después de la administración oral, las formulaciones sólida y líquida evidenciaron una biodisponibilidad similar. La biodisponibilidad absoluta del clorhidrato de bromhexina fue de aproximadamente 22,2 ± 8,5 % y 26,8 ± 13,1 % para BISOLVON® comprimidos y solución, respectivamente. El metabolismo de primer paso representa aproximadamente el 75-80 %. La ingesta concomitante de alimentos tendió a incrementar las concentraciones plasmáticas de bromhexina probablemente debido a la inhibición parcial del efecto del primer paso.

Distribución

Después de la administración intravenosa, la bromhexina se distribuyó rápida y ampliamente en todo el cuerpo, con un volumen medio de distribución (V_d) de hasta 1209 ± 206 L (19 L/kg) [59]. La distribución en el tejido pulmonar (bronquial y parenquimatoso) fue investigada después de la administración oral de 32 y 64 mg de bromhexina. Las concentraciones en el tejido pulmonar dos horas después de la dosis fueron de 1,5 a 4,5 veces mayores en el tejido de bronquios y bronquiolos y entre 2,4 y 5,9 veces mayores en el parénquima pulmonar, comparadas con las concentraciones plasmáticas.

La bromhexina inalterada se une a las proteínas plasmáticas en un 95 % (unión no restrictiva).

Metabolismo

La bromhexina es metabolizada casi en su totalidad en diversos metabolitos hidroxilados y en ácido dibromantranílico. Todos los metabolitos y la bromhexina en sí son conjugados muy probablemente en forma de N-glucuronidos y O-glucuronidos. No existen indicios sustanciales de un cambio en el patrón metabólico por las sulfonamidas, la oxitetraciclina o la eritromicina. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones relevantes con los sustratos de CYP 450 2C9 o 3A4.

Eliminación

La bromhexina es un fármaco con un alto índice de extracción después de la administración intravenosa en el rango del flujo sanguíneo hepático, de 843 a 1073 ml/min, lo que redundó en una alta variabilidad inter e intra-individual (CV > 30 %). Después de la administración de bromhexina radiomarcada, cerca del 97,4 ± 1,9 % de la dosis fue recuperada como radioactividad en la orina, con menos del 1 % excretada como compuesto original.

Las concentraciones plasmáticas de bromhexina evidenciaron un descenso multiexponencial. Tras la administración de dosis orales únicas de entre 8 y 32 mg, la semivida de eliminación terminal osciló entre 6,6 y 31,4 horas. La semivida relevante para predecir la farmacocinética de dosis múltiples es de aproximadamente 1 hora; por lo tanto, no se observó acumulación luego de dosis múltiples (factor de acumulación 1,1).

Linealidad/No linealidad

La bromhexina evidencia una farmacocinética proporcional a la dosis en el rango de 8 a 32 mg tras la administración oral.

Poblaciones especiales

No existen datos sobre la farmacocinética de la bromhexina en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La amplia experiencia clínica disponible no ha suscitado inquietudes importantes en torno a la seguridad en estas poblaciones.

TOXICOLOGÍA

El clorhidrato de bromhexina evidenció una baja toxicidad aguda: los valores de la Dosis Letal (LD_{50}) oral fueron > 5 g/kg en ratas, > 4 g/kg en conejos, > 10 g/kg en perros y > 1 g/kg en ratas neonatas. Los valores de LD_{50} para la administración por vía intraperitoneal en las ratas fue 2 g/kg. Los valores de LD_{50} para la formulación en jarabe fueron >10 ml/kg en ratones y ratas. No se observaron signos clínicos específicos de toxicidad con estas dosis.

En estudios de toxicidad de administración de dosis orales repetidas durante 5 semanas, los ratones toleraron 200 mg/kg de clorhidrato de bromhexina, valor éste que representa la "Dosis (máxima) sin efectos adversos observados" (NOAEL). En el nivel de dosis de 2000 mg/kg, la mortalidad fue alta. Los pocos animales que sobrevivieron tuvieron un incremento reversible del peso del hígado y del colesterol sérico. Las ratas toleraron 25 mg/kg durante 26 ó 100 semanas, mientras que con dosis de 500 mg/kg, se produjeron convulsiones y muertes. Los hepatocitos centrolobulillares estaban agrandados como consecuencia de cambios vacuolares. Otro estudio a 2 años confirmó que dosis de hasta 100 mg/kg son bien toleradas, mientras que con el nivel de dosis de 400 mg/kg se produjeron convulsiones esporádicamente en un número reducido de animales. Los perros toleraron 100 mg/kg (NOAEL) por vía oral durante 2 años.

El clorhidrato de bromhexina no fue embriotóxico ni teratógeno (segmento II) en dosis orales de hasta 300 mg/kg en ratas y 200 mg/kg en conejos. No se observó ningún deterioro de la fertilidad (segmento I) con dosis de hasta 300 mg/kg. La "NOAEL" durante el desarrollo peri- y postnatal (segmento III) fue de 25 mg/kg.

El clorhidrato de bromhexina no tuvo potencial mutagénico en el ensayo de mutación bacteriana ni en la prueba de micronúcleos en médula ósea de ratón.

El clorhidrato de bromhexina no evidenció potencial tumorigénico en estudios de 2 años de duración en ratas a las cuales se les administraron dosis de hasta 400 mg/kg, y tampoco en perros que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg.

Condiciones de conservación y almacenamiento.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños. Consérvese en un lugar fresco y seco a temperatura no mayor a 30°C.

Presentación comercial:

Caja x 2 blisters x 10 comprimidos c/u

VENTA LIBRE

Fabricado por: Delpharm Reims, Francia.

Importado y Distribuido por:

Opella Healthcare Ecuador S.A.S., Quito-Ecuador.

CCDS N° 0052-09