

No. 0052-06

06 de enero de 2012

## **BISOLVON® \***

### **Composición**

1 comprimido soluble contiene	8 mg
1 comprimido contiene	8 mg
5 ml de jarabe contienen (concentración alta) mg	8
5 ml de jarabe contienen (concentración baja) mg	4

Clorhidrato de N-ciclohexil-N-metil-(2-amino-3,5-dibromobenzil)amino (= clorhidrato de bromhexina)

#### Excipientes\*\*:

Comprimidos solubles 8 mg:

celulosa microcristalina, crospovidona, ácido tartárico, acesulfamo potásico, betacaroteno 1 %, ácido fumárico, macrogol 6000, talco, aroma de limón, aroma de menta, (sucrosa)

Comprimidos 8 mg:

lactosa monohidratada, almidón de maíz anhidro, estearato de magnesio, agua purificada

Jarabe 8 mg/5 ml:

maltitol líquido, sucralosa, ácido benzoico, aroma de cereza, aroma de chocolate, levomentol, agua purificada

Jarabe 4 mg/5

ácido tartárico benzoato de sodio, maltol, sucralosa, carboximetil celulosa sódica, EDTA disódico,

Rojo ponceau No 6, sabor fresa NO 12006, glicerina Q.P, sorbitol al 70%, agua purificada.

### **Indicaciones:**

Mucolítico y expectorante

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

### **Posología y administración**

#### Comprimidos solubles 8 mg

Adultos y niños mayores de 12 años: 8 mg (1 comprimido) 3 veces al día

## **Boehringer Ingelheim GmbH**

Global Regulatory Affairs

El comprimido se debe poner en un vaso. Agregar agua fría o caliente y el comprimido se disolverá en segundos. Agitar el comprimido disuelto con la ayuda de una cuchara y beber inmediatamente.

### \*Comprimidos 8 mg

Adultos y niños mayores de 12 años: 8 mg (1 comprimido) 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 4 mg (1/2 comprimido) 3 veces al día

Niños de 2 a 6 años: 4 mg (1/2 comprimido) 2 veces al día

### Jarabe 8 mg/5 ml

Adultos y niños mayores de 12 años: 5 ml 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 2,5 ml 3 veces al día

### Jarabe 4 mg/5 ml

Adultos y niños mayores de 12 años: 10 ml 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 5 ml 3 veces al día

Niños de 2 a 6 años: 2,5 ml 3 veces al día

Niños menores de 2 años: 1,25 ml 3 veces al día

### Consideraciones generales

Al inicio del tratamiento, puede ser necesario incrementar la dosis diaria total hasta 48 mg en los adultos.

El jarabe no contiene azúcar, por lo que es adecuado para diabéticos y niños pequeños.

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

En las indicaciones respiratorias agudas, se deberá buscar asistencia médica si los síntomas no mejoran o empeoran durante el tratamiento.

### **Contraindicaciones**

BISOLVON<sup>®</sup> no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a la bromhexina o a otros componentes de la formulación.

El uso de este producto está contraindicado en caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con un excipiente del producto (véase "Advertencias y precauciones especiales").

### **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 la bromhexina. En su mayoría, estas lesiones pueden ser explicadas por 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 resfrío. 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 bromhexina como medida de precaución.

#### **Para los comprimidos solubles de 8 mg**

BISOLVON<sup>®</sup> comprimidos solubles contiene 15,8 mg de sucrosa por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 31,6 mg de sucrosa en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento).

Los pacientes con el trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

#### **Para los comprimidos de 8 mg**

BISOLVON<sup>®</sup> comprimidos de 8 mg contiene 222 mg de lactosa por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 444 mg de lactosa en caso de dosis doble en adultos al inicio

del tratamiento). Los pacientes con el trastorno hereditario raro de intolerancia a la galactosa, p. ej., galactosemia, no deben tomar este medicamento.

Para el jarabe de 4 mg/5 ml

BISOLVON<sup>®</sup> jarabe 4 mg/5 ml contiene 15 mg de maltitol líquido por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 30 g en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento). Los pacientes con el trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este producto puede tener un leve efecto laxante.

Para el jarabe de 8 mg/5 ml

BISOLVON<sup>®</sup> jarabe de 8 mg/5 ml contiene 7,5 g mg de maltitol líquido por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 15 g en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento). Los pacientes con el trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este producto puede tener un leve efecto laxante.

**Interacciones**

No se han informado interacciones desfavorables clínicamente importantes con otros medicamentos.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

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

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

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de BISOLVON<sup>®</sup> durante el embarazo.

Lactancia

## **Boehringer Ingelheim GmbH**

Global Regulatory Affairs

Se desconoce si la bromhexina y sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles obtenidos en animales 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 y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de BISOLVON® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### Efectos secundarios

#### Trastornos del sistema inmunitario, trastornos de la piel y el tejido subcutáneo y trastornos respiratorios, mediastínicos y torácicos

Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria, prurito y otras reacciones de hipersensibilidad.

#### Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal alto.

### Sobredosis

A la fecha, no se han informado síntomas específicos de 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**

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)

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

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

## **Farmacocinética**

### Absorción

La bromhexina se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral, las formulaciones sólida y líquida mostraron una biodisponibilidad similar. La biodisponibilidad absoluta del clorhidrato de bromhexina fue de aproximadamente  $22,2 \pm 8,5 \%$  y  $26,8 \pm 13,1 \%$  para BISOLVON<sup>®</sup> comprimidos y solución, respectivamente. El metabolismo de primer paso representa aproximadamente el 75-80 %.

La ingesta concomitante de alimentos produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de bromhexina.

### Distribución

Después de la administración intravenosa, la bromhexina se distribuyó rápida y ampliamente en el cuerpo, con un volumen medio de distribución ( $V_{ss}$ ) de hasta  $1209 \pm 206$  L ( $19$  L/kg). 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 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 una variedad de metabolitos hidroxilados y en ácido dibromantranílico. Todos los metabolitos y la bromhexina en sí son conjugados muy probablemente en forma de N-glucoronidos y O-glucoronidos. No existen indicios sustanciales de un cambio en el patrón metabólico por las sulfonamidas, la oxitetraciclina o la eritromicina. Por lo tanto, las interacciones con los sustratos de CYP 450 2C9 o 3A4 son poco probables.

### Eliminación

La bromhexina es un fármaco con un alto índice de extracción después de la administración intravenosa en el rango del flujo sanguíneo hepático, 843 a 1073 ml/min, lo que redundaría en una alta variabilidad inter e intra-individual (CV > 30 %) . Después de la administración de bromhexina radiomarcada, cerca del  $97,4 \pm 1,9$  % 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).

### Consideraciones generales

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

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. Además, no se han realizado estudios de interacción con anticoagulantes orales o digoxina. 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 reportes de interacciones importantes durante la comercialización en el largo plazo sugiere que no existe un potencial de interacción sustancial con estos fármacos.

### **Toxicología**

El clorhidrato de bromhexina evidenció una baja toxicidad aguda: los valores de LD<sub>50</sub> oral fueron > 5 g/kg en ratas, > 4 g/kg en conejos, > 10 g/kg en perros y > 1 g/kg en ratas neonatas. La LD<sub>50</sub> i.p. en las ratas fue 2 g/kg. Los valores de LD<sub>50</sub> 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 administración de dosis orales repetidas durante 5 semanas, los ratones toleraron 200 mg/kg de clorhidrato de bromhexina, valor éste que representa el "nivel sin efecto adverso observable" (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

## **Boehringer Ingelheim GmbH**

Global Regulatory Affairs

reducido de animales. Los perros toleraron 100 mg/kg (NOAEL) por vía oral durante 2 años.

BISOLVON<sup>®</sup> jarabe (0,8 mg/ml) fue bien tolerado por las ratas en niveles de hasta 20 ml/kg, con una alteración grasa simple y reversible en la región centrolobulillar del hígado. Después de la administración intramuscular de 8 mg de solución inyectable en perros durante 6 semanas, no se observó irritación local ni toxicidad sistémica. Una sola inyección i.a. de 4 mg de bromhexina fue bien tolerada en las ratas y los perros. Las lesiones producidas después de la inyección i.m. en los conejos fueron similares a las lesiones posteriores a la inyección de solución fisiológica salina. El clorhidrato de bromhexina fue hemolítico *in vitro*.

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. La fertilidad (segmento I) no se vio afectada en dosis de hasta 300 mg/kg. El "NOAEL" durante el desarrollo peri y post-natal (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.

### **Presentación:**

Frasco x 120 ml: Bisolvón Adultos. Registro Sanitario N° INVIMA 2009M-012500 R1

Frasco x 120 ml: Bisolvón para niños. Registro Sanitario N° INVIMA 2009 M-002601-R3

Tabletas solubles. Registro Sanitario N° INVIMA 2009M-0009543

**¡Almacenar en un lugar seguro; fuera del alcance de los niños!**

**Boehringer Ingelheim GmbH**

Global Regulatory Affairs

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico.

**BOEHRINGER INGELHEIM S.A.**