

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Bisolvon® Linctus (bromhexina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución oral
<b>Fortaleza:</b>	4,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de vidrio ámbar con 120 mL y vaso dosificador.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO, S.A. DE C.V., MÉXICO D.F., MÉXICO.
<b>Fabricante, país:</b>	PHARMETIQUE, S.A. DE C.V., BOGOTÁ D.C., COLOMBIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-07-119-R05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	21 de junio de 2007
<b>Composición:</b>	
Cada cucharadita (5 mL) contiene:	
clorhidrato de bromhexina	4,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

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

### Contraindicaciones:

Bisolvon® Linctus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a bromhexina o a otros componentes de las formulaciones.

El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias que puedan ser incompatibles con algún excipiente del producto.

Contiene maltitol y sorbitol no administrar en pacientes con intolerancia a la fructosa.

### Precauciones:

Existen muy pocos reportes de lesiones severas en la piel, tales como síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés) en asociación temporal con la administración de expectorantes como el clorhidrato de bromhexina. En su mayoría pueden ser explicados por la severidad de la enfermedad subyacente del paciente o por la medicación concomitante. Además, durante la fase temprana del síndrome de Stevens - Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, el paciente puede experimentar primero pródromos no específicos similares a la influenza; por ej., fiebre, dolor corporal, rinitis, tos e irritación de garganta. Con la confusión ocasionada por estos pródromos no específicos similares a la influenza, es posible que se comience un tratamiento sintomático con medicamento para la tos o el resfriado. Por lo tanto, si se presentan nuevas lesiones en mucosas o piel, deberá buscar supervisión médica inmediatamente y deberá discontinuarse el tratamiento con el clorhidrato de bromhexina como una precaución.

Bisolvon® Linctus Solución Adulto contiene 7.5 g de maltitol líquido de la dosis diaria máxima recomendada (resp. 15 g en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento). Pacientes con una condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento. Este producto puede tener un ligero efecto laxante.

Alteraciones en los resultados de las pruebas de laboratorio:  
No se han reportado.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

El clorhidrato de bromhexina no fue ni embriotóxico ni teratogénico (segmento II) a las dosis orales de hasta 300 mg/kg en ratas y 200 mg/kg en conejos. La fertilidad (segmento I) no se deterioró a dosis de hasta 300 mg/kg. El NOAEL durante el desarrollo perinatal y posnatal (segmento III) fue de 25 mg/kg.

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

El clorhidrato de bromhexina no mostró potencial tumorigénico en los estudios de 2 años en ratas que recibieron hasta 400 mg/kg, y en perros que recibieron hasta 100 mg/kg.

Fertilidad

No se han conducido estudios sobre el efecto en la fertilidad humana con Bisolvon® Linctus.

Con base en la experiencia preclínica disponible, no hay indicaciones de efectos posibles en la fertilidad con el uso de bromhexina. (Ver sección "Toxicología")

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea porque contiene glicerol.

Este medicamento contiene maltitol y sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Puede producir un efecto laxante porque contiene 57.140 g de sorbitol por dosis.

Valor calórico 2.6 kcal/g de sorbitol.

#### **Efectos indeseables:**

Alteraciones del sistema inmune:

Hipersensibilidad, choque anafiláctico, reacción anafiláctica

Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino:

Broncoespasmo

Alteraciones gastrointestinales:

Náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal superior

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo:

Exantema, angioedema, urticaria, prurito

Reacciones cutáneas severas incluyendo eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemosa generalizada aguda (frecuencia no conocida).

#### **Posología y método de administración:**

Adultos y niños mayores de 12 años: 10 ml (8 mg) 3 veces al día.

Niños de 6 y ≤ 12 años: 5 ml (4 mg) 3 veces al día.

Niños de 2 y ≤ 6 años: 2.5 ml (2 mg) 3 veces al día.  
Niños menores de 2 años: 1.25 ml (1 mg) 3 veces al día.

Bisolvon® Linctus Solución puede ser tomado con o sin alimentos. (Ver sección Farmacocinética”).

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

Los pacientes tratados con Bisolvon® Linctus deberán ser advertidos sobre un aumento en el flujo de secreciones.

Dosis diaria total recomendada:

Niños menores de 2 años: hasta 4 mg al día

Niños de 2 y ≤ 6 años: 8 mg al día

Niños de 6 y ≤ 12 años: 12 mg al día

Adultos y niños mayores de 12 años: 24 mg al día

Dosis diaria máxima recomendada:

La dosis máxima diaria puede ser necesaria al inicio del tratamiento pero no debe exceder el doble de la dosis recomendada diaria en adultos y niños.

Duración del tratamiento:

En indicaciones respiratorias agudas, se deberá buscar consulta médica si no mejoran los síntomas después de 4 o 5 días o sí empeoran durante la terapia.

Información adicional para poblaciones específicas:

La solución no tiene azúcar por lo que es adecuada para pacientes con diabetes y niños pequeños.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han reportado interacciones desfavorables clínicamente relevantes con otros medicamentos, como ampicilina, oxitetraciclina o eritromicina. (Ver sección “Farmacodinámica”).

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

**Embarazo**

Hay datos limitados del uso de bromhexina en mujeres embarazadas.

Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto a la toxicidad reproductiva. (Ver sección “Toxicología”)

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bisolvon® Linctus durante el embarazo.

**Lactancia**

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

Los datos disponibles de farmacodinamia/toxicología en estudios preclínicos han mostrado la excreción de bromhexina/metabolitos en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo para el bebé lactante.

Bisolvon® Linctus no se deberá utilizar durante la lactancia.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad para conducir u operar máquinas con Bisolvon® Linctus.

#### **Sobredosis:**

Hasta la fecha no se han reportado síntomas específicos por sobredosis en humanos.

Con base en los reportes de sobredosis accidental o error en la medicación, los síntomas observados son consistentes con los efectos secundarios conocidos de Bisolvon® Linctus a dosis recomendadas y pueden requerir de tratamiento sintomático.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Expectorantes, excluyendo combinaciones con antitusivos.

Código ATC: R05CB02, mucolíticos.

**Mecanismo de acción**

La bromhexina es un derivado sintético del ingrediente activo herbolario vasicina. De forma preclínica, se ha mostrado que incrementa la proporción de secreción serosa bronquial, mejora el transporte mucoso reduciendo la viscosidad del moco y activando el epitelio ciliado (depuración mucociliar).

**Estudios Clínicos**

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

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

La farmacocinética de la bromhexina no se ve afectada de forma relevante por la coadministración de ampicilina u oxitetraciclina. Tampoco existe interacción relevante entre la bromhexina y la eritromicina, de acuerdo a una comparación histórica. La ausencia de reportes relevantes de alguna interacción durante la experiencia en el mercado a largo plazo del medicamento, sugiere que no existe interacción potencial entre estos fármacos.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

**Absorción**

La bromhexina es rápida y completamente absorbida 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 tabletas y solución, respectivamente. El primer paso del metabolismo alcanza cerca del 75 % - 80 %.

La administración concomitante de alimentos tiende a un aumento en las concentraciones plasmáticas de bromhexina, probablemente debido a una inhibición parcial del primer paso del metabolismo de los medicamentos.

**Distribución**

Después de la administración intravenosa, bromhexina se distribuyó rápida y ampliamente a través del organismo 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 parenquimal) fue investigada después de la administración oral de 32 mg y 64 mg de bromhexina. Las concentraciones en tejido pulmonar dos horas después de la dosis fueron de 1.5 - 4.5 veces más altas en los tejidos bronquiolo-bronquial, y entre 2.4 y 5.9 veces más altas en el parénquima pulmonar comparadas con las concentraciones plasmáticas.

La bromhexina sin cambios se une a proteínas plasmáticas en un 95 % (unión no restringida).

**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 por si misma son conjugados más probablemente en forma de N-glucuronidos y O-glucuronidos. No existen indicios substanciales para un cambio del patrón metabólico por sulfonamida, oxitetraciclina, o eritromicina. Por lo tanto, son poco probable las interacciones relevantes con los sustratos de CYP 450 2C9 o 3A4.

#### Eliminación

Bromhexina es un fármaco de proporción alta de extracción después de la administración i.v. en el rango del flujo sanguíneo hepático, 843 mL/min - 1073 mL/min que resulta en un variabilidad alta interindividual e intraindividual (CV > 30 %). Después de la administración de bromhexina marcada radiactivamente, alrededor del 97.4 % ± 1.9 % de la dosis fue recuperada en la orina con menos del 1 % como el compuesto original. Las concentraciones plasmáticas de bromhexina mostraron un decremento multiexponencial. Después de la administración de dosis orales únicas entre 8 mg y 32 mg, la vida media de eliminación terminal osciló entre 6.6 y 31.4 horas. La vida media relevante para predecir la farmacocinética de dosis múltiples es de aproximadamente 1 hora, por lo tanto, no se observó acumulación después de múltiples dosis (factor de acumulación 1.1).

#### Linealidad/No Linealidad

La bromhexina mostró una farmacocinética proporcional a la dosis en el rango de 8 mg - 32 mg después de la administración oral.

#### Poblaciones especiales

No existen datos para la farmacocinética de la bromhexina en pacientes ancianos con insuficiencia renal o hepática. La extensa experiencia clínica no muestra datos relevantes de seguridad en estas poblaciones.

#### Toxicología

El clorhidrato de bromhexina muestra toxicidad aguda baja: los valores de la dosis letal LD<sub>50</sub> por vía oral fueron > 5 g/kg en ratas, > 4 g/kg en conejos, > 10 g/kg en perros, y > 1 g/kg en ratas recién nacidas. El LD<sub>50</sub> intraperitoneal en ratas fue de 2 g/kg. Los valores 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 los estudios de toxicidad de dosis oral repetida durante 5 semanas, los ratones toleraron 200 mg/kg de clorhidrato de bromhexina que representa el «nivel sin efecto adverso observado» (NOAEL, por sus siglas en inglés). A la dosis de 2000 mg/kg, la mortalidad fue alta. Los pocos animales que sobrevivieron mostraron un aumento reversible en el peso del hígado y elevación del colesterol en suero. Las ratas toleraron 25 mg/kg durante 26 o 100 semanas, mientras que con 500 mg/kg, se presentaron convulsiones y muertes. Los hepatocitos centrilobulares se agrandaron debido al cambio en la vacuolización. Otro estudio de 2 años confirmó que las dosis de hasta 100 mg/kg son bien toleradas, en tanto que se presentaron convulsiones de forma esporádica en unos cuantos animales con 400 mg/kg. Los perros toleraron 100 mg/kg (NOAEL) por vía oral durante 2 años.

Bisolvon® Linctus jarabe (0.8 mg/mL) fue bien tolerado hasta 20 mL/kg en ratas con un cambio centrilobular reversible en hígado de grasas simples. Después de la administración intramuscular de 8 mg de solución inyectable en perros durante 6 semanas no hubo irritación local ni toxicidad sistémica. Una sola inyección intraarticular de 4 mg de bromhexina fue bien tolerada en ratas y perros. Las lesiones después de la inyección intramuscular en conejos se compararon bien con aquellas después de la solución salina fisiológica. El clorhidrato de bromhexina fue hemolítico in vitro.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No se ha reportado hasta la fecha.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de julio de 2016.