



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **7814**

BUENOS AIRES, 18 DIC 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006828-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto BISOLVON / BROMHEXINA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN 200 mg/100 ml, autorizado por el Certificado N° 32.976.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 86 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

9 H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 7814

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 63 a 66, 70 a 73 y 77 a 80, e información para el paciente de fojas 67 a 69, 74 a 76 y 81 a 83, desglosando de fojas 63 a 66 y 67 a 69, para la Especialidad Medicinal denominada BISOLVON / BROMHEXINA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN 200 mg/100 ml, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 32.976 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el

Y H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 7814

paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006828-12-6

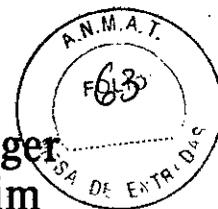
DISPOSICIÓN N°

7814

nc

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7814

Boehringer
Ingelheim**ORIGINAL****Proyecto de Prospecto****BISOLVON®
BROMHEXINA**

Solución

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

Cada 100 ml de solución contienen:

Clorhidrato de bromhexina.....200 mg
 en un excipiente de ácido tartárico, metilparabén y agua desmineralizada, c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Mucolítico, expectorante.

CÓDIGO ATC: R05CB**INDICACIONES:**

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

ACCION FARMACOLOGICA:

Bromhexina es el derivado sintético del ingrediente activo herbario vasicina.

Aumento del transporte mucoso reduciendo la viscosidad mucosa y activando el epitelio ciliado. Efecto secretolítico y secretomotor a nivel del tracto bronquial que facilita la expectoración y alivia la tos.

Se ha descrito que la bromhexina puede aumentar las concentraciones de antibióticos (amoxicilina, eritromicina, oxitetraciclina) en el esputo y secreciones broncopulmonares.

FARMACOCINETICA:

La bromhexina tiene una farmacocinética proporcional a la dosis en el rango de 8 a 32 mg luego de la administración oral y en el rango de 15 a 100 mg luego de la administración intravenosa.

Absorción (solución por vía oral)

La bromhexina es rápida y completamente absorbida del tracto gastrointestinal. Luego de la administración oral, las formulaciones sólidas y líquidas presentaron similar biodisponibilidad. La biodisponibilidad absoluta es de $22.2 \pm 8.5\%$ y $26.8 \pm 13.1\%$ para BISOLVON comprimidos y solución respectivamente. El metabolismo de primer paso equivale a aproximadamente 75 – 80%. La administración concomitante a la ingesta de alimentos incrementa los niveles plasmáticos de bromhexina.

Distribución

Luego de la administración intravenosa la bromhexina es rápida y ampliamente distribuida por todo el cuerpo con un volumen de distribución medio (V_{ss}) de hasta 1209 ± 206 L (19 L/kg). Se ha investigado la distribución al tejido pulmonar (bronquial y parenquimal), luego de la administración intravenosa de 8 y 16 mg y oral de 32 y 64 mg de bromhexina. Por vía oral las concentraciones en tejido pulmonar dos horas post dosis son 1.5 a 4.5 veces más altas en tejidos bronquiolo-bronquial y entre 2.4 y 5.9 veces más altas en parénquima pulmonar comparado con concentraciones plasmáticas. Por vía inhalatoria las concentraciones en tejido pulmonar dos horas post dosis fueron 4.2 a 4.3 veces más altas en tejidos bronquiolo-bronquial y entre 3.0 y 4.3 veces más altas en parénquima pulmonar comparado con concentraciones plasmáticas. La bromhexina sin cambios está unida a a proteínas plasmáticas en 95%.

Metabolismo

Farm. Valeria Mabro
 Directora Técnica y Apoderada
 M.N. 14025

ORIGINAL

La bromhexina se metaboliza casi completamente a una variedad de metabolitos hidroxilados y a ácido dibromantranílico. Todos los metabolitos están conjugados en las formas de N-glucurónidos y O-glucurónidos. No hay datos suficientes de cambios en el metabolismo con la sulfonamidas, oxitetraciclinas o eritromicina, por lo que las interacciones vía citocromo P450 isoforma 2C9 o 3A4, son poco probables.

Eliminación

Bromhexina es una droga de alta tasa de extracción (CL luego de la administración I.V. en el rango del flujo sanguíneo hepático, 843 a 1073 ml/min) resultando en una gran variabilidad inter e intraindividual (CV >30%). Luego de la administración de bromhexina radiomarcada cerca del 97.4 ± 1.9% de la dosis se recupera en orina, con menos del 1% como compuesto madre.

La concentración plasmática de bromhexina muestra una declinación multiexponencial. Luego de la administración de dosis orales únicas entre 8 y 32 mg, la vida media de eliminación terminal oscila entre 6.6 y 31.4 horas. Luego de la administración intravenosa de 15 - 100 mg, la vida media de eliminación terminal oscila entre 7.1 y 15.4 horas. La vida media predicha a partir de las múltiples dosis es cerca de 1 hora, por lo que no se observó acumulación (factor de acumulación 1.1).

No hay datos suficientes de la farmacocinética de la bromhexina en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La amplia experiencia clínica con la bromhexina, no ha permitido pensar en algún riesgo de seguridad en estas poblaciones. Además, no se han realizado estudios de interacción medicamentosa con digoxina o anticoagulantes orales.

La farmacocinética de la bromhexina no está relevantemente afectada por la coadministración con ampicilina u oxitetraciclina. También no hay interacciones relevantes con la eritromicina.

La falta de interacciones relevantes reportadas durante la comercialización prolongada de la bromhexina, sugiere que no existen sustanciales interacciones entre estas drogas.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

Solución 10 mg/5ml (1 ml = 15 gotas)

Salvo otra indicación del médico:

ORAL:

4 ml de la solución por vía oral (dos medidas hasta la marca superior del vasito dosificador ó 60 gotas aproximadamente del cuenta gotas del envase original).

Dosis diaria: tres tomas de	Solución
Adultos	4 ml
Niños de más de 12 años	4 ml
Niños de 6 a 12 años	2 ml
Niños de 2 a 6 años	20 gotas
Niños menores de 2 años	10 gotas

INHALACION:

Por vía inhalatoria (en aparatos de nebulización): en los pacientes sensibles se aconseja calentar la solución a la temperatura del cuerpo, con lo que se evita una posible tos irritativa inicial.

En casos de asma bronquial o de síntomas asmáticos, se recomienda la administración previa de un broncodilatador.

Dosis diaria	Veces por día	Solución a inhalar (Diluida con solución fisiológica en la proporción 1:1)
Adultos	2	4 ml
Niños de más de 12 años	2	2 ml
Niños de 6 a 12 años	2	1 ml
Niños de 2 a 6 años	2	10 gotas
Niños menores de 2 años	2	5 gotas

ORIGINAL

La solución puede ser diluida con solución fisiológica en proporción 1:1 (1 a 1)
Para evitar la precipitación, la solución debería ser inhalada inmediatamente luego de diluida.

En indicaciones respiratorias agudas, debe consultar a un médico si los síntomas no mejoran rápidamente o empeoran durante el tratamiento.

NOTA: debe comunicarse a los pacientes tratados con Bisolvon acerca de un aumento esperado en el flujo de las secreciones.

CONTRAINDICACIONES:

No debe administrarse en casos de hipersensibilidad conocida a la bromhexina u otros componentes de la fórmula.

En casos de enfermedades hereditarias raras que pueden ser incompatibles con algún excipiente del producto (Ver Precauciones), el uso del producto está contraindicado.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Ha habido reportes muy raros de lesiones en la piel severas como el Síndrome de Stevens Johnson y de Lyell, y necrólisis epidérmica tóxica (NET), en asociación temporal con la administración de expectorantes como la bromhexina. La mayor parte de los casos pudo ser explicada por la severidad de la enfermedad subyacente o de 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 una nueva lesión mucosa o en piel ocurriera, debe concurrir inmediatamente a ver un médico y el tratamiento con la bromhexina debe ser suspendido como precaución.

Ha habido reportes donde se ha observado acumulación de secreciones, y mayor riesgo de broncoespasmo e infecciones respiratorias.

Se debe usar con precaución en pacientes con debilitamiento de la barrera mucosa gástrica, fibrosis quística, disfunción hepática y renal severa.

BISOLVON® Solución contiene el excipiente metilparabeno (metil-parahidroxibenzoato), el cual puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

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® 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 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.

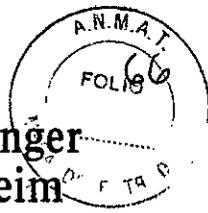
Fertilidad

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

Farm. Valeria Mauro
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 14025
3 de 7 páginas.

7814

Boehringer
Ingelheim

ORIGINAL

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.

Interacciones:

No se debe usar asociado a antitusivos u otros medicamentos derivados atropínicos.

REACCIONES ADVERSAS:

Trastornos del sistema inmune, trastornos de la piel y tejidos subcutáneos y trastornos respiratorios, mediastinales y torácicos: reacción anafiláctica incluyendo shock anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, rash, urticaria, prurito, y otras hipersensibilidades.

Trastornos gastro-intestinales: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal superior.

También puede presentarse aceleración del pulso, transpiración y falta de aire, por lo que deberá consultar al médico. En ese caso suspenda la administración de BISOLVON.

La inhalación de BISOLVON puede provocar tos irritativa en pacientes sensibles. Se sugiere inhalar la solución a temperatura corporal. Para los pacientes que sufren de asma bronquial, la inhalación de BISOLVON puede provocar broncoespasmo y falta de aire. Si se presentara broncoespasmo, suspender inmediatamente el tratamiento.

SOBREDOSIFICACION:

No han sido reportados en humanos síntomas específicos de sobredosis hasta la fecha.

Basado en reportes de sobredosis accidental o error de medicación, los síntomas observados son consistentes con los efectos adversos conocidos de BISOLVON a las dosis recomendadas y pueden necesitar tratamiento sintomático.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel.011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperatura superior a 25°C.

PRESENTACION:

Envase con 40 ml y 60 ml de solución para ingestión e inhalación (2 ml = 4 mg).

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 32.976.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacéutica Ltda. - Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km 286 - Itapeperica da Serra - SP. Técn. resp.: Farm. Laura M. Spinosa Ramos - CRF-SP N° 6870 - CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10.

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Avda. del Libertador 7208, Buenos Aires.

Tel.: (011) 4704-8333

Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

Farm. Valeria Mauro
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 14025

ORIGINAL

Información para el paciente

BISOLVON® BROMHEXINA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿Qué contiene Bisolvon ® Solución?

Cada envase de 100 mililitros de solución contiene:

Clorhidrato de bromhexina.....200 miligramos.

¿Qué es y Para qué se usa Bisolvon ® Solución?

Bisolvon ® solución es un medicamento que contiene clorhidrato de Bromhexina, que ayuda a disolver la flema que se genera en las vías aéreas cuando se padecen ciertas enfermedades respiratorias como por ejemplo resfriado común o gripe, entre otras. De esta manera alivia los síntomas asociados a la tos con flemas. Facilita la expectoración.

¿Qué personas no pueden recibir Bisolvon ® Solución?

NO USE este medicamento si usted sabe que es alérgico a alguno de los principios activos o inactivos de la fórmula.

¿Qué cuidados debo tener antes de tomar este medicamento?

La inhalación de BISOLVON® puede provocar tos irritativa en pacientes sensibles. Se sugiere inhalar la solución a temperatura corporal. Para los pacientes que sufren de asma bronquial, la inhalación de BISOLVON® puede provocar broncoespasmo y falta de aire. Si se presentara broncoespasmo, suspender inmediatamente el tratamiento.

BISOLVON® Solución contiene el excipiente metilparabeno, el cual puede causar reacciones alérgicas (posiblemente con posterioridad).

Consulte con su médico antes de ingerir este medicamento en los siguientes casos:

-Si está embarazada o amamantando

-Si está tomando simultáneamente algún medicamento, por ejemplo otros medicamentos para la tos.

-Si va a ser utilizado en personas mayores.

- Si usted es asmático o tiene antecedentes de alguna enfermedad respiratoria.

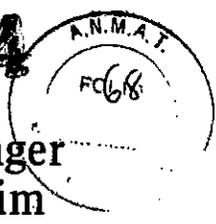
-Dado que durante este tratamiento es de esperar un aumento de la secreción, puede no ser aconsejable en pacientes con dificultades para expectorar.

Debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal, con enfermedades hepáticas y/o alcoholismo.

¿Qué cuidados debo tener mientras estoy tomando este medicamento?

Pueden aparecer efectos no deseados causados por este medicamento, como trastornos del sistema inmune, respiratorios, mediastinales, gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor

7814



Boehringer Ingelheim

ORIGINAL

abdominal superior), torácicos (reacciones alérgicas severas, dificultad para respirar, etc.) y de piel y tejidos subcutáneos, aunque existen muy pocos casos de reacciones alérgicas para estos últimos. Si luego de ingerir el medicamento se observan lesiones en la piel o síntomas similares a una gripe que no ceden con la administración de este tratamiento, se debe realizar una consulta médica de inmediato y suspender el tratamiento, como medida de precaución.

Si los síntomas del catarro bronquial persisten por más de 2 días, empeoran o no mejoran, consulte inmediatamente con su médico. No administrar este producto por más de 5 días.

Si usted está tomando algún medicamento o está embarazada o dando de mamar consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

¿Cómo se usa Bisolvon® Solución?

Bisolvon® solución contiene 10 miligramos cada 5 mililitros, equivaliendo 1 mililitro a 15 gotas y pudiendo administrarse vía oral o inhalatoria.

Vía Oral:

4 mililitros de la solución por vía oral equivalen a dos medidas hasta la marca superior del vasito dosificador ó 60 gotas aproximadamente del cuentagotas del envase original.

Dosis diaria: tres tomas de	Solución
Adultos	4 mililitros
Niños de más de 12 años (más de 35 kilos de peso)	4 mililitros
Niños de 6 a 12 años (hasta 35 kilos de peso)	2 mililitros
Niños de 2 a 6 años (12 a 20 kilos de peso)	20 gotas
Niños menores de 2 años (menos de 12 kilos de peso)	10 gotas

Vía Inhalatoria (nebulización)

Por vía inhalatoria (en aparatos de nebulización): en los pacientes sensibles se aconseja calentar la solución a la temperatura del cuerpo, con lo que se evita una posible tos irritativa inicial.

En casos de asma bronquial o de síntomas asmáticos, se recomienda la administración previa de un broncodilatador.

Dosis diaria	Veces por día	Solución a inhalar (Diluida con solución fisiológica en la proporción 1:1)
Adultos	2	4 mililitros
Niños de más de 12 años (más de 35 kilos de peso)	2	2 mililitros
Niños de 6 a 12 años (Hasta 35 kilos de peso)	2	1 mililitros
Niños de 2 a 6 años (12 a 20 kilos de peso)	2	10 gotas
Niños menores de 2 años (menos de 12 kilos de peso)	2	5 gotas

La solución puede ser diluida con solución fisiológica en proporción 1:1 (1 a 1)

Para evitar la precipitación, la solución debería ser inhalada inmediatamente luego de diluida

¿Qué debo hacer ante una sobredosis o si tomé más de la cantidad necesaria?

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Centros de intoxicaciones: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez tel. (011) 4962-6666/2247, Hospital Alejandro Posadas tel. (011) 4658-7777/4654-6648 y Centro de Asistencia Toxicológica La Plata tel. (0221) 451-5555."

ORIGINAL

¿Tiene Ud. alguna consulta acerca de Bisolvon ® Solución?
Boehringer Ingelheim Tel: 4704-8333

*“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”*

Ante cualquier duda consulte a su médico y/o a su farmacéutico.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperatura superior a 25°C.

PRESENTACION:

Envase con 40 ml y 60 ml de solución para ingestión e inhalación (2 ml = 4 mg).

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.
Certificado N° 32.976.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacéutica Ltda. - Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km 286 - Itapeperica da Serra - SP. Técn. resp.: Farm. Laura M. Spinosa Ramos - CRF-SP N° 6870 – CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10.

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Avda. del Libertador 7208, Buenos Aires.

Tel.: (011) 4704-8333

Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

Farm. Valeria Mauro
Directora Técnica y Autorizada
M.N. 14025