

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisolvon Mucolítico infantil 0,8 mg/ml jarabe

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 0,8 mg de bromhexina hidrocloreuro.

Excipientes con efecto conocido:

Ácido benzoico (E210).....1,27 mg

Maltitol líquido (E965).....0,5g

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Jarabe.

Jarabe incoloro o casi incoloro con sabor a fresa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión, en resfriados y procesos gripales para niños de 2 a 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Niños de 6- 12 años: administrar 4 mg (5 ml) por toma, 3 veces al día. No superar la dosis de 12 mg (15 ml) al día.

Niños de 2-6 años: administrar 2 mg (2,5 ml) por toma, 3 veces al día. No superar la dosis de 6 mg (7,5 ml) al día.

En esta población se debe administrar bajo control médico.

Niños menores de 2 años: Bisolvon Mucolítico Infantil está contraindicado en niños menores de 2 años.

Para adolescentes mayores de 12 años están disponibles otras formas farmacéuticas, más adecuadas para este grupo de edad.

Forma de administración

Vía oral.

Para una correcta administración se incluye un vasito dosificador graduado.

Se recomienda:

Beber un vaso de agua o cualquier otro líquido después de cada dosis
Tomar abundante cantidad de líquido durante el día.

Duración del tratamiento:

Si el paciente empeora o si los síntomas persisten después de 5 días de tratamiento, o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la bromhexina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En caso de enfermedades hereditarias raras que puedan ser incompatibles con un excipiente del medicamento el uso de este producto está contraindicado.
- Niños menores de 2 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Como los mucolíticos pueden perturbar la barrera de la mucosa digestiva, en pacientes con úlcera gastroduodenal se deberá evaluar cuidadosamente la necesidad de su uso frente al riesgo de hemorragia.
- Se debe considerar la relación riesgo-beneficio en los siguientes casos: pacientes asmáticos, con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave o inadecuada capacidad para toser, ya que un aumento de las secreciones puede dar lugar a la obstrucción de las vías respiratorias si la expectoración no es adecuada, aunque esta reacción se produce especialmente en administración por otras vías.
- Al inicio del tratamiento la fluidificación y movilización de las secreciones puede obstruir los bronquios parcialmente, lo cual se irá atenuando a lo largo del tratamiento.
- El aclaramiento de bromhexina o de sus metabolitos puede estar reducido en pacientes con enfermedad hepática o renal grave.
- Se han recibido notificaciones de reacciones cutáneas graves, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrosis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemata generalizada aguda (PEGA), asociadas a la administración de bromhexina hidrocloreuro. Si el paciente presenta síntomas o signos de exantema progresivo (en ocasiones asociado a ampollas o lesiones de las mucosas), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con bromhexina hidrocloreuro y se debe consultar a un médico.

En niños de 2 a 6 años se debería evaluar la relación beneficio riesgo.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 1,27 mg de ácido benzoico en cada ml. El aumento de la bilirrubinemia seguido al desplazamiento de la albúmina puede aumentar la ictericia neonatal que puede dar lugar a kernicterus (depósitos de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral). El ácido benzoico puede aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antibióticos (como *amoxicilina*, *oxitetraciclina* y *eritromicina*): aumenta la concentración de éstos en el tejido pulmonar. Sin embargo, no se ha demostrado la relevancia clínica de esta interacción.

Antitusivos (anticolinérgicos, antihistamínicos, etc): La administración simultánea de un antitusivo provoca la inhibición del reflejo de la tos y puede causar estasis del moco fluidificado por la bromhexina.

Inhibidores de la secreción bronquial (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos H₁, antiparkinsonianos, IMAO, neurolépticos): pueden antagonizar los efectos de la bromhexina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La bromhexina atraviesa la barrera placentaria. No hay estudios pre-clínicos suficientes de teratogénesis (ver sección 5.3). En clínica, el seguimiento de embarazadas expuestas a tratamiento con bromhexina es insuficiente para poder excluir totalmente el riesgo. En consecuencia, como medida de precaución, es preferible no utilizar bromhexina durante el embarazo.

Lactancia

Estudios pre-clínicos demuestran que la bromhexina pasa a la leche materna, por lo que no se recomienda su uso en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de los efectos de Bisolvon sobre la fertilidad humana.

En base a la experiencia pre-clínica disponible no hay indicios de posibles efectos sobre la fertilidad debido al uso de bromhexina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con bromhexina en algunas ocasiones se pueden observar mareos, lo que se tendrá en cuenta en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

4.8. Reacciones adversas

a. Informe del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves incluyen reacción anafiláctica, angioedema y shock anafiláctico.

Y las que se producen con mayor frecuencia (poco frecuentes): Vómitos, diarreas, náuseas y dolor en la parte superior del abdomen.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

| <u>Término preferente MedDRA</u> | <u>Frecuencia</u> |
|---|---|
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | <u>No conocida</u> Mareos Dolor de cabeza |

| | |
|--|--|
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | <u>Raras</u> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Broncoespasmo |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | <u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): Vómitos Diarreas Náuseas Dolor en la parte superior del abdomen |
| | <u>No conocida</u> Pirosis |
| <u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u> | <u>Raras</u> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Exantema Urticaria |
| | <u>Frecuencia no conocida</u> Reacciones adversas cutáneas graves (tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda). |
| <u>Trastornos del sistema inmunológico</u> | <u>Raras</u> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Reacciones de hipersensibilidad |
| | <u>Frecuencia no conocida</u> Reacciones anafilácticas, tales como choque anafiláctico, angioedema y prurito. |
| <u>Trastornos hepatobiliares</u> | <u>No conocida</u> Aumento de niveles de transaminasas |

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar al sistema de farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

En caso de ingestión masiva, se puede producir una intensificación de los efectos adversos, fundamentalmente de tipo gastrointestinal; se recomienda aplicar tratamiento sintomático. Se mantendrán las vías respiratorias libres de secreciones, recostando al paciente y practicando aspiración bronquial. Si se estima necesario, se realizará un lavado gástrico (si no han transcurrido más de 30 minutos después de la ingestión).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Expectorantes, excl. combinaciones con supresores de la tos, código ATC: R05CB02

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la bromhexina se basa en la activación de la sialiltransferasa, enzima que interviene en la síntesis de sialomucinas. El incremento en la síntesis de sialomucinas facilita el restablecimiento del equilibrio entre la formación de fucomucinas y sialomucinas y el retorno a la producción normal de moco.

Las sialomucinas ácidas son las principales responsables del mantenimiento de la viscosidad y elasticidad normal del moco.

Efectos farmacodinámicos

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La bromhexina se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal, después de su administración oral.

Los datos disponibles indican que la farmacocinética de la bromhexina responde a un modelo bicompartimental abierto. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente 1 hora después de su administración oral. Debido a que la bromhexina experimenta un efecto de primer paso hepático importante con metabolización de alrededor del 75-80% de la dosis, su biodisponibilidad es aproximadamente del 20-25%.

La ingesta concomitante de alimentos conduce a un aumento en plasma de bromhexina debido a la inhibición parcial del efecto de primer paso.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de la bromhexina es de un 95%

Metabolismo o Biotransformación

La bromhexina se metaboliza casi por completo a diversos metabolitos hidroxilados y al ácido dibromantranílico. Se han detectado en el plasma al menos 10 metabolitos diferentes de la bromhexina,

incluido el ambroxol, que es farmacológicamente activo.. No hay evidencias sustanciales de que haya cambios en el patrón metabólico, por acción de la sulfonamida, la oxitetraciclina o la eritromicina. Por lo tanto, interacciones relevantes con los sustratos CYP 450 2C9 o 3A4 son poco probables.

Eliminación

La semivida de eliminación está comprendida entre 12 y 15 horas. La mayor parte de la bromhexina (85-90%) se elimina metabolizada por vía renal, de forma que sólo el 0.1% del compuesto se excreta de forma inalterada por la orina. Existe un pequeño porcentaje de eliminación a través de las heces (4%).

Linealidad/ No linealidad

Tras la administración oral, la bromhexina muestra una respuesta lineal en el intervalo de dosis comprendido entre 8 y 32 mg.

Poblaciones especiales

El aclaramiento de bromhexina o de sus metabolitos puede estar reducido en pacientes con enfermedad hepática o renal grave

.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicidad aguda mediante la administración oral de bromhexina a diversos animales. Los valores obtenidos para la DL50 fueron: > 5 g/Kg peso en ratas, > 4 g/Kg en conejos, > 10 g/Kg en perros y > 1 g/Kg en ratas recién nacidas.

Se han realizado estudios de toxicidad crónica en animales, mediante la administración oral repetida durante 5 semanas. Los ratones toleraron 200 mg/Kg de peso, sin nivel de efectos adversos observables (NOAEL). La mortalidad fue alta al alcanzar cantidades de 2000 mg/Kg. Los pocos ratones que sobrevivieron mostraron un aumento reversible del peso del hígado y una elevación del colesterol en suero. Otro estudio de toxicidad crónica confirmó que dosis de hasta 100 mg/Kg se toleran bien, mientras que a 400 mg/Kg se presentan convulsiones esporádicas en algunas ratas. Los perros toleran 100 mg/Kg por vía oral durante dos años.

La bromhexina no presenta embriotoxicidad ni teratogenicidad en estudios de segmento II administrando dosis orales de hasta 300 mg/Kg en ratas y 200 mg/Kg en conejos. La fertilidad no se vio afectada en estudios de segmento I con dosis de hasta 300 mg/Kg. El NOAEL durante el desarrollo peri y postnatal en estudios de segmento III fue de 25 mg/Kg.

La bromhexina no ha mostrado potencial mutagénico tras la realización de la prueba de Ames y la del micronúcleo.

Tampoco se ha observado potencial tumorigénico en estudios realizados durante dos años, administrando hasta 400 mg/Kg a ratas y hasta 100 mg/Kg a perros.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Maltitol líquido (E-965)
Sucralosa
Ácido benzoico (E-210)
Hidroxietilcelulosa
Aroma de fresa
Aroma de cereza
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.
6 meses después de abrir el envase por primera vez

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio conteniendo vasito dosificador con graduaciones.
Tamaños de envase: 100 ml de jarabe.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi - aventis, S.A.
C/ Josep Pla, 2
08019 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78348

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/diciembre/2013
Fecha de renovación de la autorización: 14/mayo/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2020