

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BISOLMED 2 mg/ml solución oral o concentrado para solución para inhalación por nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml (= 15 gotas) contiene:

Bromhexina hidrocloreuro2 mg

Excipientes:

Parahidroxibenzoato de metilo.....1 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral o concentrado para solución para inhalación por nebulizador.

Solución clara e incolora.

Solución para inhalación por nebulizador.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático en procesos broncopulmonares agudos y crónicos que cursan con un exceso en la producción y viscosidad del moco, para adultos y niños a partir de 2 años.

4.2. Posología y forma de administración

BISOLMED se puede administrar por vía oral o por vía inhalatoria, con la ayuda del gotero o el vasito dosificador.

Solución oral 2 mg/ml (1 ml = 15 gotas)

Adultos y niños mayores de 12 años: 4 ml (60 gotas) equivalentes a 8 mg de bromhexina hidrocloreuro, 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 2 ml (30 gotas) equivalentes a 4 mg de bromhexina hidrocloreuro, 3 veces al día

Niños de 2 a 6 años: 20 gotas (2,6 mg de bromhexina hidrocloreuro), 3 veces al día

Se recomienda beber un vaso de agua o cualquier otro líquido después de cada dosis (excepto cuando sea necesario administrar el medicamento disuelto en un vaso de agua). Tomar abundante cantidad de líquido durante el día.

No superar la dosis total de 48 mg al día en adultos.

Solución para inhalación por nebulizador 2 mg/ml (=15 gotas)

Generalmente se recomienda calentar a temperatura corporal las soluciones para inhalación antes de su administración. Los pacientes con asma bronquial pueden ser aconsejados para iniciar la inhalación tras su tratamiento broncoespasmolítico habitual.

<u>Adultos:</u>	4 ml (60 gotas) equivalentes a 8 mg de bromhexina hidrocioruro, 2 veces al día
<u>Niños mayores de 12 años:</u>	2 ml (30 gotas) equivalentes a 4 mg de bromhexina hidrocioruro, 2 veces al día
<u>Niños de 6 a 12 años:</u>	1 ml (15 gotas) equivalente a 2 mg de bromhexina hidrocioruro, 2 veces al día
<u>Niños de 2 a 6 años:</u>	10 gotas (1,3 mg de bromhexina hidrocioruro), 2 veces al día

Para la administración inhalatoria la solución debe diluirse con solución salina fisiológica en proporción 1:1. Para evitar la precipitación, la solución debe inhalarse inmediatamente después de la mezcla.

En las indicaciones agudas debe consultarse al médico si los síntomas no mejoran rápidamente. Si los síntomas empeoran, si persisten después de 5 días, 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.
- 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.
- Con poca frecuencia se han descrito casos de lesiones graves en la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados temporalmente a la administración de expectorantes como la *bromhexina*. Principalmente, éstas podrían explicarse por la enfermedad subyacente del paciente y/o por la administración de medicación concomitante. Además, durante la fase inicial del síndrome de Stevens-Johnson o NET el paciente puede presentar en primer lugar síntomas prodrómicos de una enfermedad pseudogripal inespecífica como por ejemplo fiebre, dolor corporal, rinitis, tos y dolor de garganta. Es posible que se inicie un tratamiento sintomático con medicación para la tos y el resfriado debido a la confusión creada por estos síntomas prodrómicos de una enfermedad pseudogripal inespecífica. Por lo tanto, si se producen nuevas lesiones en piel o mucosas, se debe evaluar inmediatamente la situación clínica y como precaución, suspender el tratamiento con *bromhexina*.

- Advertencias sobre excipientes
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene parahidroxibenzoato de metilo.

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.

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 de teratogénesis suficientes en animales. 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:

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 BISOLMED 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.

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

Trastornos del sistema inmunológico

- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): reacción anafiláctica e hipersensibilidad.
- Frecuencia no conocida: shock anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuencia no conocida: mareos y dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): vómitos, diarreas, náuseas y dolor en la parte superior del abdomen.
- Frecuencia no conocida: pirosis.

Trastornos hepatobiliares

- - Frecuencia no conocida: Aumento de niveles de transaminasas.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): angioedema, urticaria y rash cutáneo.
- Frecuencia no conocida: prurito.

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: Mucolíticos; Bromhexina
Código ATC: **R05 CB 02**

La *bromhexina* es un agente mucolítico que regula la composición y consistencia del moco, fluidificándolo y reduciendo su viscosidad, a la vez que activa el epitelio ciliado, lo que facilita la expectoración y la limpieza mucociliar.

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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 80% de la dosis, su biodisponibilidad es aproximadamente del 20-25%. Se distribuye ampliamente por los tejidos corporales.

Tras la administración oral, la *bromhexina* muestra una respuesta lineal en el intervalo de dosis comprendido entre 8 y 32 mg. Se han detectado en el plasma al menos 10 metabolitos diferentes de la *bromhexina*, incluido el ambroxol, que es farmacológicamente activo.

La unión a proteínas de la *bromhexina* es elevada (95-99%).

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%).

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 DL 50 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

Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)
ácido tartárico (E-334)

agua desmineralizada

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

5 años

La solución debe inhalarse inmediatamente después de mezclarse.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio topacio con gotero y vasito dosificador.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

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, o se procederá a su devolución a la farmacia.

7. TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Prat de la Riba, 50
08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)
España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39.295

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

Fecha de la primera autorización: 20/07/1963
Fecha de renovación de la autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2013