

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BISOLVON Linctus 4 mg/5 ml sciroppo

Gusto cioccolato-ciliegia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 ml di sciroppo contengono:

Principio attivo: **bromexina cloridrato** 4 mg (equivalente a **bromexina** 3,65 mg).

Eccipiente con effetti noti: maltitolo, acido benzoico 1,27 mg/ml (vedere paragrafo 4.4)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Bisolvon è indicato nel trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni respiratorie acute e croniche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Si consigliano i seguenti dosaggi salvo diversa prescrizione medica:

Adulti: 5 - 10 ml 3 volte al giorno.

Negli adulti, all'inizio del trattamento, può essere necessario aumentare la dose totale giornaliera fino a 48 mg divisa in tre volte.

Bambini di età superiore ai 2 anni: 2,5 – 5 ml 3 volte al giorno.

Si consiglia l'assunzione del farmaco dopo i pasti.

Lo sciroppo è somministrabile a diabetici e bambini sopra i 2 anni, non contiene fruttosio né saccarosio.

Non superare le dosi consigliate.

Per misurare la dose appropriata utilizzare il bicchiere dosatore inserito nella confezione (con tacche a 1,25 ml pari a 1 mg di bromexina cloridrato, 2,5 pari a 2 mg di bromexina cloridrato e 5 ml pari a 4 mg di bromexina cloridrato).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il farmaco è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Non ci sono controindicazioni assolute, ma in pazienti con ulcera gastroduodenale, se ne consiglia l'uso dopo aver consultato il medico.

Controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento con Bisolvon comporta un aumento della secrezione bronchiale (questo favorisce l'espettorazione).

Non usare per trattamenti protratti. Nel trattamento di condizioni respiratorie acute, consultare il medico se i sintomi non migliorano o peggiorano nel corso della terapia.

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) associati alla somministrazione di bromexina cloridrato.

Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con bromexina cloridrato deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico.

La maggior parte di queste reazioni potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci assunti contemporaneamente. Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrolisi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

I mucolitici possono indurre ostruzione bronchiale nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Infatti la capacità di drenaggio del muco bronchiale è limitata in questa fascia d'età, a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie. Essi non devono quindi essere usati nei bambini di età inferiore ai 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

Il medicinale contiene maltitolo liquido: la dose massima giornaliera raccomandata di Bisolvon 4 mg/5ml contiene 15 g di maltitolo (30 g in caso di aumentata dose giornaliera negli adulti all' inizio del trattamento), pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale può avere un blando effetto lassativo.

Acido Benzoico

Questo medicinale contiene 1,27 mg di acido benzoico in ogni ml

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state riportate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi volti ad indagare gli effetti sulla fertilità umana. Basandosi sull'esperienza preclinica non vi sono indicazioni di possibili effetti sulla fertilità a seguito dell'uso della bromexina.

Vi sono dati limitati sull'uso della bromexina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti con riguardo alla tossicità riproduttiva. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Bisolvon durante la gravidanza.

Non è noto se la bromexina e i suoi metaboliti passino nel latte umano. I dati di farmacodinamica e tossicologia disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione della bromexina e dei suoi metaboliti nel latte materno. Un rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. Bisolvon non deve essere usato durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti della bromexina cloridrato sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite secondo la seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100, < 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non nota: broncospasmo

Patologie gastrointestinali:

non comune: nausea, vomito, diarrea e dolore addominale superiore.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash, orticaria.

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Fino ad ora, nell'uomo non sono mai stati riportati sintomi specifici di sovradosaggio. Nei casi riportati di sovradosaggio accidentale e/o di errori di assunzione del farmaco, i sintomi osservati corrispondono ai noti effetti collaterali di Bisolvon ai dosaggi raccomandati, e può essere necessario un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**5.1 Proprietà farmacodinamiche****Categoria farmacoterapeutica: mucolitico - Codice ATC: R05CB02**

Bromexina è un derivato sintetico del principio attivo di origine vegetale vasicina.

In studi preclinici, è stato dimostrato che aumenta la quantità di secrezioni bronchiali sierose. Bromexina migliora il trasporto del muco riducendone la viscosità e attivando l'epitelio ciliato (clearance muco-ciliare).

In studi clinici, bromexina ha mostrato un effetto secretolitico e secretomotorio a livello del tratto bronchiale, che facilita l'espettorazione e allevia la tosse.

In seguito alla somministrazione di bromexina, le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, eritromicina, ossitettraciclina) nell'espettorato e nelle secrezioni broncopulmonari risultano aumentate.

5.2. Proprietà farmacocinetiche**Assorbimento**

Bromexina viene assorbita rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale.

Dopo la somministrazione per via orale, le formulazioni solide e liquide mostrano una biodisponibilità simile. La biodisponibilità assoluta di bromexina cloridrato è risultata pari a circa il $22,2 \pm 8,5\%$ e $26,8 \pm 13,1\%$, rispettivamente per Bisolvon compresse e soluzione. Il metabolismo di primo passaggio è pari circa al 75-80%.

L'assunzione concomitante di cibo comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bromexina.

Distribuzione

Dopo somministrazioni per via endovenosa bromexina viene velocemente e ampiamente distribuita nell'organismo con un volume medio di distribuzione (V_{ss}) fino a 1209 ± 206 l 19 l/kg). È stata studiata la distribuzione della bromexina nel tessuto polmonare (bronchiale e parenchimale) in seguito a somministrazione per via orale di 32 mg e 64 mg. Le concentrazioni di bromexina nel tessuto polmonare due ore dopo la somministrazione erano 1,5-3,2 volte più elevate nel tessuto

bronchiolo-bronchiale e tra 2,4 e 5,9 volte più elevato nel parenchima polmonare comparate con quelle non nel plasma.

La bromexina immodificata si lega per il 95% alle proteine plasmatiche (legame non specifico).

Biotrasformazione

Bromexina viene metabolizzata quasi completamente in numerosi metaboliti ossidrilati e acido dibromoantranilico. Tutti i metaboliti e la stessa bromexina sono coniugati molto probabilmente sotto forma di N-glucuronidi e O-glucuronidi. Non vi sono tracce che possano far supporre un cambiamento del modello metabolico a opera di un sulfamidico, di ossitettraciclina o di eritromicina. Perciò, sono improbabili interazioni rilevanti con i substrati del CYP 450 2C9 o CYP 450 3A4.

Eliminazione

Bromexina è un farmaco dall'elevato rapporto di eliminazione (dopo somministrazione per via endovenosa nel flusso ematico epatico, ~ 843-1073 ml/min), il che comporta un'elevata variabilità inter- e intraindividuale (CV > 30%).

Dopo la somministrazione di bromexina radiomarcata, circa il 97,4 ± 1,9% della dose è stato recuperato sotto forma di radioattività nelle urine; meno dell'1% era presente sotto forma di composto originale.

Le concentrazioni plasmatiche di bromexina hanno mostrato un declino multiesponenziale. Dopo somministrazione di singole dosi tra 8 e 32 mg, l'emivita terminale variava tra 6,6 h e 31,4 h.

L'emivita, che consente di prevedere la farmacocinetica per somministrazioni di dosi multiple, è di circa 1 ora, perciò non si è riscontrato alcun accumulo dopo somministrazioni multiple (fattore di accumulo 1,1).

Generale

Bromexina, in seguito a somministrazione orale nel range di 8-32 mg, mostra un profilo farmacocinetico proporzionale alla dose.

Non sono disponibili dati relativi alla farmacocinetica di bromexina negli anziani o nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. L'ampia esperienza clinica non ha sollevato preoccupazioni rilevanti riguardanti la sicurezza in tali popolazioni.

La farmacocinetica di bromexina non è influenzata in maniera rilevante dalla somministrazione concomitante di ampicillina o di ossitettraciclina. Inoltre, secondo la pregressa esperienza, non vi è stata alcuna interazione rilevante fra bromexina ed eritromicina.

La mancanza di segnalazioni di interazioni rilevanti durante il lungo periodo di commercializzazione del farmaco, indica l'assenza di una potenziale e significativa interazione con tali farmaci.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Bromexina cloridrato ha mostrato una bassa tossicità acuta: i valori di LD₅₀ per via orale erano > 5 g/kg nei ratti, > 4 g/kg nei conigli, > 10 g/kg nei cani e > 1 g/kg nei ratti neonati. La LD₅₀ per via intraperitoneale nei ratti era di 2 g/kg. I valori di LD₅₀ per la formulazione in sciroppo erano > 10 ml/kg nei topi e nei ratti. A questi dosaggi di tossicità non è stato rilevato alcun sintomo clinico specifico.

In studi di tossicità con dosi orali ripetute per 5 settimane, i topi hanno tollerato 200 mg/kg bromexina cloridrato rappresenta il "no observed adverse effect level" (NOAEL). A 2000 mg/kg, la mortalità è risultata elevata. I pochi animali sopravvissuti hanno mostrato un aumento reversibile del peso del fegato e del colesterolo sierico. I ratti hanno tollerato 25 mg/kg per 26 o 100 settimane, mentre a 500 mg/kg si sono verificate convulsioni e morte. Gli epatociti centrolobulari sono risultati ingrossati a causa di una modificazione vacuolare. Un altro studio della durata di 2 anni ha confermato che dosi fino a 100 mg/kg sono ben tollerate, mentre a 400 mg/kg in alcuni animali si sono manifestate sporadicamente convulsioni. I cani hanno tollerato 100 mg/kg (NOAEL) per via orale per 2 anni.

Bisolvon sciroppo (0,8 mg/ml) è risultato ben tollerato fino a 20 ml/kg nei ratti, con una modificazione adiposa centrolobulare semplice e reversibile del fegato. Dopo somministrazione intramuscolare di 8 mg di soluzione iniettabile in cani trattati per 6 settimane non ci sono state irritazioni locali o sistemiche.

Bromexina cloridrato non è risultata embriotossica né teratogena (segmento II) a dosi orali fino a 300 mg/kg nei ratti e a 200 mg/kg nei conigli. La fertilità (segmento I), non è risultata compromessa a

dosi fino a 300 mg/kg. Il “NOAEL” durante lo sviluppo peri- e postnatale (segmento III) è stato di 25 mg/kg.

Una singola iniezione intraddominale di 4 mg di bromexina è risultata ben tollerata nei conigli e nei cani. Le lesioni conseguenti a iniezione im. nei conigli sono risultate comparabili a quelle conseguenti all'iniezione di soluzione salina fisiologica. In vitro, 1 ml di soluzione iniettabile aggiunta a 0,1 ml di sangue umano ha mostrato un'azione emolitica.

Bromexina cloridrato non ha avuto alcun potenziale mutageno nel test di mutazione batterica e nel test del micronucleo.

Bromexina cloridrato non ha mostrato potenziale tumorigeno negli studi della durata di 2 anni condotti su ratti a cui sono stati somministrati fino a 400 mg/kg e su cani a cui sono stati somministrati fino a 100 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acido benzoico (E210), maltitolo liquido (E965), sucralosio, aroma cioccolato, aroma ciliegia, levomentolo, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura del flacone, il prodotto deve essere consumato entro 12 mesi; trascorso tale termine il prodotto in eccesso deve essere eliminato.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro scuro da 250 ml o 200 ml, classe idrolitica III, con capsula di chiusura in polietilene, tipo tamper-evident, e guarnizione interna in materiale plastico LDPE. Nella confezione è inserito un bicchiere dosatore con tacche a 1,25 ml, 2,5 ml e a 5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Opella Healthcare Italy S.r.l.

Piazza Belgioioso n. 2 - IT - 20121 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bisolvon Linctus 4 mg/5 ml sciroppo gusto cioccolato-ciliegia – flacone 250 ml con bicchiere dosatore - A.I.C. n. 021004041

Bisolvon Linctus 4 mg/5 ml sciroppo gusto cioccolato-ciliegia – flacone 200 ml con bicchiere dosatore - A.I.C. n. 021004231

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 20/11/1971

Rinnovo dell'autorizzazione: 01/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2026

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BISOLVON 8 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa contiene:

Principio attivo: **bromexina cloridrato** 8 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Bisolvon è indicato nel trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni respiratorie acute e croniche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Si consigliano i seguenti dosaggi salvo diversa prescrizione medica:

Adulti e ragazzi oltre i 12 anni: 2 compresse 3 volte al giorno.

Bambini (6 - 12 anni): 1 compressa 3 volte al giorno.

Prima infanzia (2 - 6 anni): ½ compressa 2 volte al giorno.

NON SUPERARE LE DOSI CONSIGLIATE.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Non ci sono controindicazioni assolute, ma in pazienti con ulcera gastroduodenale se ne consiglia l'uso dopo aver consultato il medico.

Controindicato durante l'allattamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento con Bisolvon comporta un aumento della secrezione bronchiale (questo favorisce l'espettorazione).

Non usare per trattamenti protratti. Nel trattamento di condizioni respiratorie acute, consultare il medico se i sintomi non migliorano o peggiorano nel corso della terapia.

Le compresse di Bisolvon contengono lattosio, pari a 468 mg per l'assunzione della massima dose giornaliera raccomandata, pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, da sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrosi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) associati alla somministrazione di bromexina cloridrato.

Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con bromexina cloridrato deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico.

La maggior parte di queste reazioni potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti. Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrosi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state riportate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi volti ad indagare gli effetti sulla fertilità umana. Basandosi sull'esperienza preclinica non vi sono indicazioni di possibili effetti sulla fertilità a seguito dell'uso della bromexina.

Vi sono dati limitati sull'uso della bromexina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti con riguardo alla tossicità riproduttiva. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Bisolvon durante la gravidanza.

Non è noto se la bromexina e i suoi metaboliti passino nel latte umano. I dati di farmacodinamica e tossicologia disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione della bromexina e dei suoi metaboliti nel latte materno. Un rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. Bisolvon non deve essere usato durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti della bromexina cloridrato sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite secondo la seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non nota: broncospasmo

Patologie gastrointestinali:

Non comune: nausea, vomito, diarrea e dolore ai quadranti superiori dell'addome.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash, orticaria.

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio

del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Fino ad ora, nell'uomo non sono mai stati riportati sintomi specifici di sovradosaggio. Nei casi riportati di sovradosaggio accidentale e/o di errori di assunzione del farmaco, i sintomi osservati corrispondono ai noti effetti collaterali di Bisolvon ai dosaggi raccomandati, e può essere necessario un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mucolitico

Codice ATC: R05CB02

Bromexina è un derivato sintetico del principio attivo di origine vegetale vasicina.

In studi preclinici, è stato dimostrato che aumenta la quantità di secrezioni bronchiali sierose. Bromexina migliora il trasporto del muco riducendone la viscosità e attivando l'epitelio ciliato (clearance muco-ciliare).

In studi clinici, bromexina ha mostrato un effetto secretolitico e secretomotorio a livello del tratto bronchiale.

In seguito alla somministrazione di bromexina, le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, eritromicina, ossitetraciclina) nell'espettorato e nelle secrezioni broncopolmonari risultano aumentate.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Bromexina viene assorbita rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale.

Dopo la somministrazione per via orale, le formulazioni solide e liquide mostrano una biodisponibilità simile. La biodisponibilità assoluta di bromexina cloridrato è risultata pari a circa il $22,2 \pm 8,5\%$ e $26,8 \pm 13,1\%$, rispettivamente per Bisolvon compresse e soluzione. Il metabolismo di primo passaggio è pari circa al 75-80%.

L'assunzione concomitante di cibo comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bromexina.

Distribuzione

Dopo somministrazioni per via endovenosa bromexina viene velocemente e ampiamente distribuita nell'organismo con un volume medio di distribuzione (V_{ss}) fino a 1209 ± 206 l (19 l/kg). È stata studiata la distribuzione della bromexina, nel tessuto polmonare (bronchiale e parenchimale) in seguito a somministrazione per via orale di 32 mg e 64 mg. Le concentrazioni di bromexina nel tessuto polmonare due ore dopo la somministrazione erano 1,5-3,2 volte più elevate nel tessuto bronchiolo-bronchiale e tra 2,4 e 5,9 volte più elevato nel parenchima polmonare comparate con quelle nel plasma.

La bromexina immodificata si lega per il 95% alle proteine plasmatiche (legame non specifico).

Biotrasformazione

Bromexina viene metabolizzata quasi completamente in numerosi metaboliti ossidrilati e acido dibromoantranilico. Tutti i metaboliti e la stessa bromexina sono coniugati molto probabilmente sotto forma di N-glucuronidi e O-glucuronidi. Non vi sono tracce che possano far supporre un cambiamento del modello metabolico a opera di un sulfamidico, di ossitetraciclina o di eritromicina. Perciò, sono improbabili interazioni rilevanti con i substrati del CYP 450 2C9 o CYP 450 3A4.

Eliminazione

Bromexina è un farmaco dall'elevato rapporto di eliminazione (dopo somministrazione per via endovenosa nel flusso ematico epatico, ~ 843 - 1073 ml/min), il che comporta un'elevata variabilità inter- e intraindividuale ($CV > 30\%$).

Dopo la somministrazione di bromexina radiomarcata, circa il $97,4 \pm 1,9\%$ della dose è stato recuperato sotto forma di radioattività nelle urine; meno dell'1% era presente sotto forma di composto originale.

Le concentrazioni plasmatiche di bromexina hanno mostrato un declino multiesponenziale. Dopo somministrazione di singole dosi tra 8 e 32 mg, l'emivita terminale variava tra 6,6 h e 31,4 h.

L'emivita, che consente di prevedere la farmacocinetica per somministrazioni di dosi multiple, è di circa 1 ora, perciò non si è riscontrato alcun accumulo dopo somministrazioni multiple (fattore di accumulo 1,1).

Generale

Bromexina, in seguito a somministrazione orale nel range di 8-32 mg, mostra un profilo farmacocinetico proporzionale alla dose.

Non sono disponibili dati relativi alla farmacocinetica di bromexina negli anziani o nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. L'ampia esperienza clinica non ha sollevato preoccupazioni rilevanti riguardanti la sicurezza in tali popolazioni.

La farmacocinetica di bromexina non è influenzata in maniera rilevante dalla somministrazione concomitante di ampicillina o di ossitetraciclina. Inoltre, secondo la pregressa esperienza, non vi è stata alcuna interazione rilevante fra bromexina ed eritromicina.

La mancanza di segnalazioni di interazioni rilevanti durante il lungo periodo di commercializzazione del farmaco, indica l'assenza di una potenziale e significativa interazione con tali farmaci.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Bromexina cloridrato ha mostrato una bassa tossicità acuta: i valori di LD_{50} per via orale erano > 5 g/kg nei ratti, > 4 g/kg nei conigli, > 10 g/kg nei cani e > 1 g/kg nei ratti neonati. La LD_{50} per via intraperitoneale nei ratti era di 2 g/kg. I valori di LD_{50} per la formulazione in sciroppo erano > 10 ml/kg nei topi e nei ratti. A questi dosaggi di tossicità non è stato rilevato alcun sintomo clinico specifico.

In studi di tossicità con dosi orali ripetute per 5 settimane, i topi hanno tollerato 200 mg/kg di bromexina cloridrato che rappresenta il "no observed adverse effect level" (NOAEL). A 2000 mg/kg, la mortalità è risultata elevata. I pochi animali sopravvissuti hanno mostrato un aumento reversibile del peso del fegato e del colesterolo sierico. I ratti hanno tollerato 25 mg/kg per 26 o 100 settimane, mentre a 500 mg/kg si sono verificate convulsioni e morte. Gli epatociti centrolobulari sono risultati ingrossati a causa di una modificazione vacuolare. Un altro studio della durata di 2 anni ha confermato che dosi fino a 100 mg/kg sono ben tollerate, mentre a 400 mg/kg in alcuni animali si sono manifestate sporadicamente convulsioni. I cani hanno tollerato 100 mg/kg (NOAEL) per via orale per 2 anni.

Bisolvon sciroppo (0,8 mg/ml) è risultato ben tollerato fino a 20 ml/kg nei ratti, con una modificazione adiposa centrolobulare semplice e reversibile del fegato. Dopo somministrazione intramuscolare di 8 mg di soluzione iniettabile in cani trattati per 6 settimane non ci sono irritazioni locali o sistemiche.

Bromexina cloridrato non è risultata embriotossica né teratogena (segmento II) a dosi orali fino a 300 mg/kg nei ratti e a 200 mg/kg nei conigli. La fertilità (segmento I), non è risultata compromessa a dosi fino a 300 mg/kg. Il "NOAEL" durante lo sviluppo peri- e postnatale (segmento III) è stato di 25 mg/kg.

Una singola iniezione intraddominale di 4 mg di bromexina è risultata ben tollerata nei conigli e nei cani. Le lesioni conseguenti a iniezione i.m. nei conigli sono risultate comparabili a quelle conseguenti all'iniezione di soluzione salina fisiologica. In vitro, 1 ml di soluzione iniettabile aggiunta a 0,1 ml di sangue umano ha mostrato un'azione emolitica.

Bromexina cloridrato non ha avuto alcun potenziale mutageno nel test di mutazione batterica e nel test del micronucleo.

Bromexina cloridrato non ha mostrato potenziale tumorigeno negli studi della durata di 2 anni condotti su ratti a cui sono stati somministrati fino a 400 mg/kg e su cani a cui sono stati somministrati fino a 100 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio, amido di mais, magnesio stearato.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 2 blister in AL/PVC/PVDC bianco opaco da 10 compresse

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare,

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Opella Healthcare Italy S.r.l.

Piazza Belgioioso n. 2 - IT - 20121 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bisolvon 8 mg compresse

A.I.C. n. 021004027

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
PRIMA AUTORIZZAZIONE**

30.08.76

RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2026

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ

BISOLVON 8 mg/5 ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di sciroppo contengono:

Principio attivo: **bromexina cloridrato** 160 mg (equivalente a **bromexina** 146 mg)

(5 ml contengono: bromexina cloridrato 8 mg).

Eccipiente con effetti noti: maltitolo liquido, 1,27 mg/ml **acido benzoico** (E210) (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Bisolvon è indicato nel trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni respiratorie acute e croniche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Si consigliano i seguenti dosaggi salvo diversa prescrizione medica:

Adulti e ragazzi oltre i 12 anni: 5 ml 3 volte al giorno.

Bambini (6-12 anni): 2,5 ml 3 volte al giorno.

Negli adulti, all'inizio del trattamento, può essere necessario aumentare la dose massima giornaliera fino a 48 mg (pari a 10 ml 3 volte al giorno).

Per misurare la dose appropriata utilizzare l'apposito misurino inserito nella confezione (con tacche a 2,5 e 5 ml) o il cucchiaino da tè (pari a 5 ml se riempito per intero o a 2,5 ml se riempito per metà).

Lo sciroppo è somministrabile a diabetici e bambini sopra i 6 anni, non contiene zucchero.

Non superare le dosi consigliate.

Si consiglia l'assunzione del farmaco dopo i pasti.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nei pazienti con ulcera gastroduodenale, se ne consiglia l'uso solo dopo aver consultato il medico.

Il trattamento con Bisolvon comporta un aumento della secrezione bronchiale (questo favorisce l'espettorazione).

Non usare per trattamenti protratti. Nel trattamento di condizioni respiratorie acute, consultare il medico se i sintomi non migliorano o peggiorano nel corso della terapia.

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) associati alla somministrazione di bromexina cloridrato.

Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con bromexina cloridrato deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico.

La maggior parte di queste reazioni potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti. Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrolisi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non

specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: maltitolo liquido e acido benzoico

Il prodotto contiene 7,5 g di maltitolo liquido per dose massima giornaliera raccomandata. Pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 1,27 mg/ml di acido benzoico corrispondente a:

- 6,4 mg per dose singola (5ml) negli adulti e nei ragazzi oltre i 12 anni
- 3,2 mg per dose singola (2,5ml) nei bambini tra 6-12 anni.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state riportate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi volti ad indagare gli effetti sulla fertilità umana. Basandosi sull'esperienza preclinica non vi sono indicazioni di possibili effetti sulla fertilità a seguito dell'uso della bromexina.

Vi sono dati limitati sull'uso della bromexina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti con riguardo alla tossicità riproduttiva. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Bisolvon durante la gravidanza.

Non è noto se la bromexina e i suoi metaboliti passino nel latte umano. I dati di farmacodinamica e tossicologia disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione della bromexina e dei suoi metaboliti nel latte materno. Un rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. Bisolvon non deve essere usato durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti della bromexina cloridrato sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite secondo la seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non nota: broncospasmo

Patologie gastrointestinali:

Non comune: nausea, vomito, diarrea e dolore addominale superiore.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash, orticaria.

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Fino ad ora, nell'uomo non sono mai stati riportati sintomi specifici di sovradosaggio. Nei casi riportati di sovradosaggio accidentale e/o di errori di assunzione del farmaco, i sintomi osservati corrispondono ai noti effetti collaterali di Bisolvon ai dosaggi raccomandati, e può essere necessario un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mucolitico - Codice ATC: R05CB02

Bromexina è un derivato sintetico del principio attivo di origine vegetale vasicina.

In studi preclinici, è stato dimostrato che aumenta la quantità di secrezioni bronchiali sierose. Bromexina migliora il trasporto del muco riducendone la viscosità e attivando l'epitelio ciliato (clearance muco-ciliare).

In studi clinici, bromexina ha mostrato un effetto secretolitico e secretomotorio a livello del tratto bronchiale, che facilita l'espettorazione e allevia la tosse.

In seguito alla somministrazione di bromexina, le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, eritromicina, ossitetraciclina) nell'espettorato e nelle secrezioni broncopulmonari risultano aumentate.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Bromexina viene assorbita rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale.

Dopo la somministrazione per via orale, le formulazioni solide e liquide mostrano una biodisponibilità simile. La biodisponibilità assoluta di bromexina cloridrato è risultata pari a circa il $22,2 \pm 8,5\%$ e $26,8 \pm 13,1\%$, rispettivamente per Bisolvon compresse e soluzione. Il metabolismo di primo passaggio è pari circa al 75-80%.

L'assunzione concomitante di cibo comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bromexina.

Distribuzione

Dopo somministrazioni per via endovenosa bromexina viene velocemente e ampiamente distribuita nell'organismo con un volume medio di distribuzione (V_{SS}) fino a 1209 ± 206 l 19 l/kg). È stata studiata la distribuzione della bromexina nel tessuto polmonare (bronchiale e parenchimale) in seguito a somministrazione per via orale di 32 mg e 64 mg. Le concentrazioni di bromexina nel tessuto polmonare due ore dopo la somministrazione erano 1,5-3,2 volte più elevate nel tessuto bronchiolo-bronchiale e tra 2,4 e 5,9 volte più elevato nel parenchima polmonare comparate con quelle non nel plasma.

La bromexina immodificata si lega per il 95% alle proteine plasmatiche (legame non specifico).

Biotrasformazione

Bromexina viene metabolizzata quasi completamente in numerosi metaboliti ossidrilati e acido dibromoantranilico. Tutti i metaboliti e la stessa bromexina sono coniugati molto probabilmente sotto forma di N-glucuronidi e O-glucuronidi. Non vi sono tracce che possano far supporre un cambiamento del modello metabolico a opera di un sulfamidico, di ossitetraciclina o di eritromicina. Perciò, sono improbabili interazioni rilevanti con i substrati del CYP 450 2C9 o CYP 450 3A4.

Eliminazione

Bromexina è un farmaco dall'elevato rapporto di eliminazione (dopo somministrazione per via endovenosa nel flusso ematico epatico, ~ 843-1073 ml/min), il che comporta un'elevata variabilità inter- e intraindividuale (CV > 30%).

Dopo la somministrazione di bromexina radiomarcata, circa il 97,4 ± 1,9% della dose è stato recuperato sotto forma di radioattività nelle urine; meno dell'1% era presente sotto forma di composto originale.

Le concentrazioni plasmatiche di bromexina hanno mostrato un declino multiesponenziale. Dopo somministrazione di singole dosi tra 8 e 32 mg, l'emivita terminale variava tra 6,6 h e 31,4 h.

L'emivita, che consente di prevedere la farmacocinetica per somministrazioni di dosi multiple, è di circa 1 ora, perciò non si è riscontrato alcun accumulo dopo somministrazioni multiple (fattore di accumulo 1,1).

Generale

Bromexina, in seguito a somministrazione orale nel range di 8-32 mg, mostra un profilo farmacocinetico proporzionale alla dose.

Non sono disponibili dati relativi alla farmacocinetica di bromexina negli anziani o nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. L'ampia esperienza clinica non ha sollevato preoccupazioni rilevanti riguardanti la sicurezza in tali popolazioni.

La farmacocinetica di bromexina non è influenzata in maniera rilevante dalla somministrazione concomitante di ampicillina o di ossitettraciclina. Inoltre, secondo la pregressa esperienza, non vi è stata alcuna interazione rilevante fra bromexina ed eritromicina.

La mancanza di segnalazioni di interazioni rilevanti durante il lungo periodo di commercializzazione del farmaco, indica l'assenza di una potenziale e significativa interazione con tali farmaci.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Bromexina cloridrato ha mostrato una bassa tossicità acuta: i valori di LD₅₀ per via orale erano > 5 g/kg nei ratti, > 4 g/kg nei conigli, > 10 g/kg nei cani e > 1 g/kg nei ratti neonati. La LD₅₀ per via intraperitoneale nei ratti era di 2 g/kg. I valori di LD₅₀ per la formulazione in sciroppo erano > 10 ml/kg nei topi e nei ratti. A questi dosaggi di tossicità non è stato rilevato alcun sintomo clinico specifico.

In studi di tossicità con dosi orali ripetute per 5 settimane, i topi hanno tollerato 200 mg/kg bromexina cloridrato che rappresenta il "no observed adverse effect level" (NOAEL). A 2000 mg/kg, la mortalità è risultata elevata. I pochi animali sopravvissuti hanno mostrato un aumento reversibile del peso del fegato e del colesterolo sierico. I ratti hanno tollerato 25 mg/kg per 26 o 100 settimane, mentre a 500 mg/kg si sono verificate convulsioni e morte. Gli epatociti centrolobulari sono risultati ingrossati a causa di una modificazione vacuolare. Un altro studio della durata di 2 anni ha confermato che dosi fino a 100 mg/kg sono ben tollerate, mentre a 400 mg/kg in alcuni animali si sono manifestate sporadicamente convulsioni. I cani hanno tollerato 100 mg/kg (NOAEL) per via orale per 2 anni.

Bisolvon sciroppo (0,8 mg/ml) è risultato ben tollerato fino a 20 ml/kg nei ratti, con una modificazione adiposa centrolobulare semplice e reversibile del fegato. Dopo somministrazione intramuscolare di 8 mg di soluzione iniettabile in cani trattati per 6 settimane non ci sono state irritazioni locali o sistemiche.

Bromexina cloridrato non è risultata embriotossica né teratogena (segmento II) a dosi orali fino a 300 mg/kg nei ratti e a 200 mg/kg nei conigli. La fertilità (segmento I), non è risultata compromessa a dosi fino a 300 mg/kg. Il "NOAEL" durante lo sviluppo peri- e postnatale (segmento III) è stato di 25 mg/kg.

Una singola iniezione intraddominale di 4 mg di bromexina è risultata ben tollerata nei conigli e nei cani. Le lesioni conseguenti a iniezione i.m. nei conigli sono risultate comparabili a quelle conseguenti all'iniezione di soluzione salina fisiologica. In vitro, 1 ml di soluzione iniettabile aggiunta a 0,1 ml di sangue umano ha mostrato un'azione emolitica.

Bromexina cloridrato non ha avuto alcun potenziale mutageno nel test di mutazione batterica e nel test del micronucleo.

Bromexina cloridrato non ha mostrato potenziale tumorigeno negli studi della durata di 2 anni condotti su ratti a cui sono stati somministrati fino a 400 mg/kg e su cani a cui sono stati somministrati fino a 100 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acido benzoico (E210), sucralosio, **maltitolo liquido**, aroma ciliegia, aroma cioccolato, levomentolo, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Periodo di validità dopo apertura del flacone: 12 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato da 200 e 250 ml, classe idrolitica III, con capsula di chiusura in polietilene, tipo tamper-evident, e misurino graduato in materiale plastico.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Opella Healthcare Italy S.r.l.

Piazza Belgioioso n. 2 - IT - 20121 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bisolvon 8 mg/5 ml sciroppo – flacone da 200 ml A.I.C. n. 021004179

Bisolvon 8 mg/5 ml sciroppo – flacone da 250 ml A.I.C. n. 021004181

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 20/11/1971

Rinnovo dell'autorizzazione: 01/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2026

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BISOLVON 2 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml o 15 gocce contengono:

Principio attivo: **bromexina cloridrato** 2 mg (equivalente a **bromexina** 1,82 mg).

Eccipiente con effetti noti: metil-para-idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Bisolvon è indicato nel trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni respiratorie acute e croniche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Si consiglia il seguente dosaggio salvo diversa prescrizione medica:

Adulti e ragazzi oltre i 12 anni: 8 ml 3 volte al giorno.

Posologia media in pediatria:

Bambini (2 - 6 anni): 20-40 gocce 3 volte al giorno.

Bambini (6 - 12 anni): 2-4 ml 3 volte al giorno.

Nei bambini fra i 2 e i 6 anni occorre seguire esattamente la prescrizione del medico.

Non superare le dosi consigliate.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il farmaco è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Non ci sono controindicazioni assolute, ma in pazienti con ulcera gastroduodenale, se ne consiglia l'uso dopo aver consultato il medico.

Controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il metil-para-idrossibenzoato contenuto nel medicinale può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Non usare per trattamenti protratti. Nel trattamento di condizioni respiratorie acute, consultare il medico se i sintomi non migliorano o peggiorano nel corso della terapia.

Il trattamento con Bisolvon comporta un aumento della secrezione bronchiale (questo favorisce l'espettorazione).

Per l'uso di Bisolvon 2 mg/ml soluzione orale nei bambini fra i 2 e i 6 anni consultare il medico prima dell'uso.

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrosi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) associati alla somministrazione di bromexina cloridrato.

Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con bromexina cloridrato deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico.

La maggior parte di queste reazioni potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti. Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrosi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non

specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

I mucolitici possono indurre ostruzione bronchiale nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Infatti la capacità di drenaggio del muco bronchiale è limitata in questa fascia d'età, a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie. Essi non devono quindi essere usati nei bambini di età inferiore ai 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state riportate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza allattamento

Non sono stati condotti studi volti ad indagare gli effetti sulla fertilità umana. Basandosi sull'esperienza preclinica non vi sono indicazioni di possibili effetti sulla fertilità a seguito dell'uso della bromexina.

Vi sono dati limitati sull'uso della bromexina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti con riguardo alla tossicità riproduttiva. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Bisolvon durante la gravidanza.

Non è noto se la bromexina e i suoi metaboliti passino nel latte umano. I dati di farmacodinamica e tossicologia disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione della bromexina e dei suoi metaboliti nel latte materno. Un rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. Bisolvon non deve essere usato durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti della bromexina cloridrato sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite secondo la seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non nota: broncospasmo

Patologie gastrointestinali:

Non comune: nausea, vomito, diarrea e dolore addominale superiore.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash, orticaria.

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Fino ad ora, nell'uomo non sono mai stati riportati sintomi specifici di sovradosaggio. Nei casi riportati di sovradosaggio accidentale e/o di errori di assunzione del farmaco, i sintomi osservati corrispondono ai noti effetti collaterali di Bisolvon ai dosaggi raccomandati, e può essere necessario un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mucolitico

Codice ATC: R05CB02

Bromexina è un derivato sintetico del principio attivo di origine vegetale vasicina.

In studi preclinici, è stato dimostrato che aumenta la quantità di secrezioni bronchiali sierose. Bromexina migliora il trasporto del muco riducendone la viscosità e attivando l'epitelio ciliato (clearance muco-ciliare).

In studi clinici, bromexina ha mostrato un effetto secretolitico e secretomotorio a livello del tratto bronchiale.

In seguito alla somministrazione di bromexina, le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, eritromicina, ossitetraciclina) nell'espettorato e nelle secrezioni broncopulmonari risultano aumentate.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Bromexina viene assorbita rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale.

Dopo la somministrazione per via orale, le formulazioni solide e liquide mostrano una biodisponibilità simile. La biodisponibilità assoluta di bromexina cloridrato è risultata pari a circa il $22,2 \pm 8,5\%$ e $26,8 \pm 13,1\%$, rispettivamente per Bisolvon compresse e soluzione. Il metabolismo di primo passaggio è pari circa al 75-80%.

L'assunzione concomitante di cibo comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bromexina.

Distribuzione

Dopo somministrazioni per via endovenosa bromexina viene velocemente e ampiamente distribuita nell'organismo con un volume medio di distribuzione (V_{ss}) fino a 1209 ± 206 l (19 l/kg). È stata studiata la distribuzione della bromexina nel tessuto polmonare (bronchiale e parenchimale) in seguito a somministrazione per via orale di 32 mg e 64 mg. Le concentrazioni di bromexina nel tessuto polmonare due ore dopo la somministrazione erano 1,5-3,2 volte più elevate nel tessuto bronchiolo-bronchiale e tra 2,4 e 5,9 volte più elevato nel parenchima polmonare comparate con quelle nel plasma.

La bromexina immodificata si lega per il 95% alle proteine plasmatiche (legame non specifico).

Biotrasformazione

Bromexina viene metabolizzata quasi completamente in numerosi metaboliti ossidrilati e acido dibromoantranilico. Tutti i metaboliti e la stessa bromexina sono coniugati molto probabilmente sotto forma di N-glucuronidi e O-glucuronidi. Non vi sono tracce che possano far supporre un cambiamento del modello metabolico a opera di un sulfamidico, di ossitetraciclina o di eritromicina. Perciò, sono improbabili interazioni rilevanti con i substrati del CYP 450 2C9 o CYP 450 3A4.

Eliminazione

Bromexina è un farmaco dall'elevato rapporto di eliminazione (dopo somministrazione per via endovenosa nel flusso ematico epatico, ~ 843 - 1073 ml/min), il che comporta un'elevata variabilità inter- e intraindividuale ($CV > 30\%$).

Dopo la somministrazione di bromexina radiomarcata, circa il $97,4 \pm 1,9\%$ della dose è stato recuperato sotto forma di radioattività nelle urine; meno dell'1% era presente sotto forma di composto originale.

Le concentrazioni plasmatiche di bromexina hanno mostrato un declino multiesponenziale.

Dopo somministrazione di singole dosi tra 8 e 32 mg, l'emivita terminale variava tra 6,6 h e 31,4 h. L'emivita, che consente di prevedere la farmacocinetica per somministrazioni di dosi multiple, è di circa 1 ora, perciò non si è riscontrato alcun accumulo dopo somministrazioni multiple (fattore di accumulo 1,1).

Generale

Bromexina, in seguito a somministrazione orale nel range di 8-32 mg, mostra un profilo farmacocinetico proporzionale alla dose.

Non sono disponibili dati relativi alla farmacocinetica di bromexina negli anziani o nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. L'ampia esperienza clinica non ha sollevato preoccupazioni rilevanti riguardanti la sicurezza in tali popolazioni.

La farmacocinetica di bromexina non è influenzata in maniera rilevante dalla somministrazione concomitante di ampicillina o di ossitetraciclina. Inoltre, secondo la pregressa esperienza, non vi è stata alcuna interazione rilevante fra bromexina ed eritromicina.

La mancanza di segnalazioni di interazioni rilevanti durante il lungo periodo di commercializzazione del farmaco, indica l'assenza di una potenziale e significativa interazione con tali farmaci.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Bromexina cloridrato ha mostrato una bassa tossicità acuta: i valori di LD₅₀ per via orale erano > 5 g/kg nei ratti, > 4 g/kg nei conigli, > 10 g/kg nei cani e > 1 g/kg nei ratti neonati. La LD₅₀ per via intraperitoneale nei ratti era di 2 g/kg. I valori di LD₅₀ per la formulazione in sciroppo erano > 10 ml/kg nei topi e nei ratti. A questi dosaggi di tossicità non è stato rilevato alcun sintomo clinico specifico.

In studi di tossicità con dosi orali ripetute per 5 settimane, i topi hanno tollerato 200 mg/kg bromexina cloridrato rappresenta il "no observed adverse effect level" (NOAEL). A 2000 mg/kg, la mortalità è risultata elevata. I pochi animali sopravvissuti hanno mostrato un aumento reversibile del peso del fegato e del colesterolo sierico. I ratti hanno tollerato 25 mg/kg per 26 o 100 settimane, mentre a 500 mg/kg si sono verificate convulsioni e morte. Gli epatociti centrolobulari sono risultati ingrossati a causa di una modificazione vacuolare. Un altro studio della durata di 2 anni ha confermato che dosi fino a 100 mg/kg sono ben tollerate, mentre a 400 mg/kg in alcuni animali si sono manifestate sporadicamente convulsioni. I cani hanno tollerato 100 mg/kg (NOAEL) per via orale per 2 anni.

Bisolvon sciroppo (0,8 mg/ml) è risultato ben tollerato fino a 20 ml/kg nei ratti, con una modificazione adiposa centrolobulare semplice e reversibile del fegato. Dopo somministrazione intramuscolare di 8 mg di soluzione iniettabile in cani trattati per 6 settimane non ci sono state irritazioni locali o sistemiche.

Bromexina cloridrato non è risultata embriotossica né teratogena (segmento II) a dosi orali fino a 300 mg/kg nei ratti e a 200 mg/kg nei conigli. La fertilità (segmento I), non è risultata compromessa a dosi fino a 300 mg/kg. Il "NOAEL" durante lo sviluppo peri- e postnatale (segmento III) è stato di 25 mg/kg.

Una singola iniezione intraddominale di 4 mg di bromexina è risultata ben tollerata nei conigli e nei cani. Le lesioni conseguenti a iniezione im. nei conigli sono risultate comparabili a quelle conseguenti all'iniezione di soluzione salina fisiologica. In vitro, 1 ml di soluzione iniettabile aggiunta a 0,1 ml di sangue umano ha mostrato un'azione emolitica.

Bromexina cloridrato non ha avuto alcun potenziale mutageno nel test di mutazione batterica e nel test del micronucleo.

Bromexina cloridrato non ha mostrato potenziale tumorigeno negli studi della durata di 2 anni condotti su ratti a cui sono stati somministrati fino a 400 mg/kg e su cani a cui sono stati somministrati fino a 100 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acido tartarico, **metil-para-idrossibenzoato**, acqua distillata.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

3 anni

Validità dopo la prima apertura del flacone: 6 mesi. Trascorso tale periodo il prodotto residuo deve essere eliminato.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro scuro da 40 ml, classe idrolitica III, con contagocce in polietilene e capsula di chiusura a vite in polistirolo.

Ad ogni flacone è annesso un misurino graduato.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Opella Healthcare Italy S.r.l.

Piazza Belgioioso n. 2 - IT - 20121 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bisolvon 2 mg/ml soluzione orale A.I.C. n. 021004015

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27.02.68 / 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2026

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BISOLVON 4 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala contiene:

principio attivo: **bromexina cloridrato** 4 mg.

Eccipiente con effetti noti: glucosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare o endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Bisolvon è indicato nel trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni respiratorie acute e croniche negli adulti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 4 mg (corrispondenti a 1 fiala di soluzione iniettabile) da somministrare per via intramuscolare o via endovenosa lenta 2-3 volte al giorno.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Bisolvon nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Uso intramuscolare ed endovenoso.

Bisolvon può essere somministrato per iniezione endovenosa diretta o per infusione endovenosa dopo diluizione in soluzione Ringer o in soluzione fisiologica (cloruro di sodio allo 0,9%).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento con Bisolvon fiale comporta un aumento della secrezione bronchiale (questo favorisce l'espettorazione).

L'uso del medicinale è riservato agli adulti. Non usare per trattamenti protratti. Nel trattamento di condizioni respiratorie acute, consultare il medico se i sintomi non migliorano o peggiorano nel corso della terapia. Una fiala di Bisolvon contiene 95 mg di glucosio monoidrato corrispondente a 86,3 mg di glucosio anidro. Quando assunto secondo la posologia indicata (una fiala 2-3 volte al giorno), la dose di 2 fiale al dì contiene 172,6 mg di glucosio, la dose di 3 fiale al dì contiene 259 mg di glucosio.

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) associati alla somministrazione di bromexina cloridrato.

Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con bromexina cloridrato deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico.

La maggior parte di queste reazioni potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti. Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrolisi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state riportate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi volti ad indagare gli effetti sulla fertilità umana. Basandosi sull'esperienza preclinica non vi sono indicazioni di possibili effetti sulla fertilità a seguito dell'uso della bromexina.

Vi sono dati limitati sull'uso della bromexina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti con riguardo alla tossicità riproduttiva. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Bisolvon durante la gravidanza.

Non è noto se la bromexina e i suoi metaboliti passino nel latte umano. I dati di farmacodinamica e tossicologia disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione della bromexina e dei suoi metaboliti nel latte materno. Un rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. Bisolvon non deve essere usato durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti della bromexina cloridrato sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite secondo la seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non nota: broncospasmo

Patologie gastrointestinali:

Non comune: nausea, vomito, diarrea e dolore ai quadranti superiori dell'addome

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash, orticaria.

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Fino ad ora, nell'uomo non sono mai stati riportati sintomi specifici di sovradosaggio. Nei casi riportati di sovradosaggio accidentale e/o di errori di assunzione del farmaco, i sintomi osservati corrispondono ai noti effetti collaterali di Bisolvon ai dosaggi raccomandati, e può essere necessario un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Mucolitico

Codice ATC: R05CB02

Bromexina è un derivato sintetico del principio attivo di origine vegetale vasicina.

In studi preclinici, è stato dimostrato che aumenta la quantità di secrezioni bronchiali sierose. Bromexina migliora il trasporto del muco riducendone la viscosità e attivando l'epitelio ciliato (clearance muco-ciliare).

In studi clinici, bromexina ha mostrato un effetto secretolitico e secretomotorio a livello del tratto bronchiale.

In seguito alla somministrazione di bromexina, le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, eritromicina, ossitetraciclina) nell'espettorato e nelle secrezioni broncopulmonari risultano aumentate.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo somministrazioni per via endovenosa bromexina viene velocemente e ampiamente distribuita nell'organismo con un volume medio di distribuzione (V_{ss}) fino a 1209 ± 206 l (19 l/kg). È stata studiata la distribuzione della bromexina, in somministrazioni di 8 mg e 16 mg, nel tessuto polmonare (bronchiale e parenchimale) in seguito a somministrazione per via endovenosa. Le concentrazioni nel tessuto polmonare, due ore dopo la somministrazione, erano 4,2 - 4,3 volte più elevate nel tessuto bronchiolo-bronchiale, e tra 3,0 e 4,3 volte più elevato nel parenchima polmonare comparate con quelle nel plasma.

La bromexina immodificata si lega per il 95% alle proteine plasmatiche (legame non specifico).

Metabolismo

Bromexina viene metabolizzata quasi completamente in numerosi metaboliti ossidrilati e acido dibromoantranilico. Tutti i metaboliti e la stessa bromexina sono coniugati molto probabilmente sotto forma di N-glucuronidi e di O-glucuronidi. Non vi sono tracce che possano far supporre un cambiamento del modello metabolico a opera di un sulfamidico, di ossitetraciclina o di eritromicina. Perciò, non sono probabili interazioni rilevanti con i substrati CYP 450 2C9 o CYP 450 3A4.

Eliminazione

Bromexina è un farmaco dall'elevato rapporto di eliminazione (CL dopo somministrazione per via endovenosa del flusso ematico epatico, ~ 843 - 1073 ml/min), il che comporta un'elevata variabilità inter- e intraindividuale ($CV > 30\%$).

Dopo la somministrazione di bromexina radiomarcata, circa il $97,4 \pm 1,9\%$ della dose è stato recuperato sotto forma di radioattività nelle urine; meno dell'1% era presente sotto forma di composto originale. Le concentrazioni plasmatiche di bromexina hanno mostrato un declino multiesponenziale. Dopo somministrazione endovenosa di 15-100 mg, l'emivita terminale variava tra 7.1 h e 15.4 h.

L'emivita, che consente di prevedere la farmacocinetica per somministrazioni di dosi multiple, è di circa 1 ora, perciò non si è riscontrato alcun accumulo dopo somministrazioni multiple (fattore di accumulo 1,1).

Generale

Bromexina, in seguito a somministrazione endovenosa, nel range di 15-100 mg, mostra un profilo farmacocinetico proporzionale alla dose.

Non sono disponibili dati relativi alla farmacocinetica di bromexina negli anziani o nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. L'ampia esperienza clinica non ha sollevato preoccupazioni rilevanti riguardanti la sicurezza in tali popolazioni.

L'assunzione concomitante di cibo comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bromexina.

La farmacocinetica di bromexina non è influenzata in maniera rilevante dalla somministrazione concomitante di ampicillina o di ossitettraciclina. Inoltre, secondo la pregressa esperienza, non vi è stata alcuna interazione rilevante fra bromexina ed eritromicina.

Non sono stati effettuati studi sulle interazioni con anticoagulanti orali o digossina. La mancanza di segnalazioni di interazioni rilevanti durante il lungo periodo di commercializzazione del farmaco, indica l'assenza di una potenziale e significativa interazione con tali farmaci.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Bromexina cloridrato ha mostrato una bassa tossicità acuta: i valori di LD₅₀ per via orale erano > 5 g/kg nei ratti, > 4 g/kg nei conigli, > 10 g/kg nei cani e > 1 g/kg nei ratti neonati. La LD₅₀ per via intraperitoneale nei ratti era di 2 g/kg. I valori di LD₅₀ per la formulazione in sciroppo erano > 10 ml/kg nei topi e nei ratti. A questi dosaggi di tossicità non è stato rilevato alcun sintomo clinico specifico.

In studi di tossicità con dosi orali ripetute per 5 settimane, i topi hanno tollerato 200 mg/kg di bromexina cloridrato che rappresenta il "no observed adverse effect level" (NOAEL). A 2000 mg/kg, la mortalità è risultata elevata. I pochi animali sopravvissuti hanno mostrato un aumento reversibile del peso del fegato e del colesterolo sierico. I ratti hanno tollerato 25 mg/kg per 26 o 100 settimane, mentre a 500 mg/kg si sono verificate convulsioni e morte. Gli epatociti centrolobulari sono risultati ingrossati a causa di una modificazione vacuolare. Un altro studio della durata di 2 anni ha confermato che dosi fino a 100 mg/kg sono ben tollerate, mentre a 400 mg/kg in alcuni animali si sono manifestate sporadicamente convulsioni. I cani hanno tollerato 100 mg/kg (NOAEL) per via orale per 2 anni.

Bisolvon sciroppo (0,8 mg/ml) è risultato ben tollerato fino a 20 ml/kg nei ratti, con una modificazione adiposa centrolobulare semplice e reversibile del fegato. Dopo somministrazione intramuscolare di 8 mg in cani trattati per 6 settimane non ci sono state irritazioni locali o sistemiche. Bromexina cloridrato non è risultata embriotossica né teratogena (segmento II) a dosi orali fino a 300 mg/kg nei ratti e a 200 mg/kg nei conigli. La fertilità (segmento I) non è risultata compromessa a dosi fino a 300 mg/kg. Il "NOAEL" durante lo sviluppo peri- e postnatale (segmento III) è stato di 25 mg/kg.

Una singola iniezione intraddominale di 4 mg di bromexina è risultata ben tollerata nei conigli e nei cani. Le lesioni conseguenti a iniezione i.m. nei conigli sono risultate comparabili a quelle conseguenti a iniezione di soluzione salina fisiologica. In vitro, 1 ml di soluzione iniettabile aggiunta a 0,1 ml di sangue umano ha mostrato un'azione emolitica.

Bromexina cloridrato non ha avuto alcun potenziale mutageno nel test di mutazione batterica e nel test del micronucleo.

Bromexina cloridrato non ha mostrato potenziale tumorigeno negli studi della durata di 2 anni condotti su ratti a cui sono stati somministrati fino a 400 mg/kg e su cani a cui sono stati somministrati fino a 100 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

acido tartarico, **glucosio**, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione delle soluzioni per diluizione menzionate nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

3 anni

Dopo diluizione per uso endovenoso:

Diluizione in soluzione Ringer contenuta in contenitori di vetro in concentrazioni comprese tra 0,008 mg/ml (1 fiala in 500 ml) e 0,08 mg/ml (1 fiala in 50 ml): 24 ore a 25°C.

Diluizione in soluzione fisiologica contenuta in sacche di polietilene in concentrazione 0,008 mg/ml (1 fiala in 500 ml): 6 ore a 25°C; in concentrazione 0,08 mg/ml (1 fiala in 50 ml): somministrare immediatamente dopo la preparazione della soluzione diluita; in concentrazione 0,048 mg/ml (3 fiale in 250 ml): 24 ore a 25°C.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Confezione integra:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per la conservazione dopo diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Soluzione iniettabile in fiale in vetro da 2 ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Fiale a prerottura (non occorre la limetta).



Diluizione in soluzione Ringer

Soluzione Ringer in contenitori di vetro in concentrazioni comprese tra 0,008 mg/ml (1 fiala in 500 ml) e 0,08 mg/ml (1 fiala in 50 ml).

Diluizione in soluzione fisiologica (cloruro di sodio allo 0,9%)

Soluzione Fisiologica in sacche di polietilene: concentrazione 0,008 mg/ml (1 fiala in 500 ml); concentrazione 0,08 mg/ml (1 fiala in 50 ml) e concentrazione 0,048 mg/ml (3 fiale in 250 ml).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Opella Healthcare Italy S.r.l.

Piazza Belgioioso n. 2 - IT - 20121 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

021004039 – “4 mg/2 ml soluzione iniettabile”, 5 fiale in vetro da 2 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12.03.70 / 01.06.2010

- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
Febbraio 2026

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BISOLVON Linctus 4 mg/5 ml sciroppo

Gusto fragola

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 ml di sciroppo contengono:

Principio attivo: **bromexina cloridrato** 4 mg (equivalente a **bromexina** 3,65 mg).

Eccipienti con effetti noti: maltitolo liquido, acido benzoico 1,27 mg/ml e propilene glicole 4,72 mg/ml (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Bisolvon è indicato nel trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni respiratorie acute e croniche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Si consigliano i seguenti dosaggi salvo diversa prescrizione medica:

Adulti: 5 - 10 ml 3 volte al giorno.

Negli adulti, all'inizio del trattamento, può essere necessario aumentare la dose totale giornaliera fino a 48 mg divisa in tre volte.

Bambini di età superiore ai 2 anni: 2,5 - 5 ml 3 volte al giorno.

Si consiglia l'assunzione del farmaco dopo i pasti.

Lo sciroppo è somministrabile a pazienti con diabete e bambini sopra i 2 anni, non contiene fruttosio né saccarosio.

Non superare le dosi consigliate.

Per misurare la dose appropriata utilizzare il bicchiere dosatore inserito nella confezione (con tacche a 1,25 ml pari a 1 mg di bromexina cloridrato, 2,5 ml pari a 2 mg di bromexina cloridrato e 5 ml pari a 4 mg di bromexina cloridrato).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il farmaco è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Non ci sono controindicazioni assolute, ma in pazienti con ulcera gastroduodenale, se ne consiglia l'uso dopo aver consultato il medico.

Controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento con Bisolvon comporta un aumento della secrezione bronchiale (questo favorisce l'espettorazione).

Non usare per trattamenti protratti. Nel trattamento di condizioni respiratorie acute, consultare il medico se i sintomi non migliorano o peggiorano nel corso della terapia.

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) associati alla somministrazione di bromexina cloridrato.

Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con bromexina cloridrato deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico.

La maggior parte di queste reazioni potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci assunti contemporaneamente. Inoltre, nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrolisi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore. I mucolitici possono indurre ostruzione bronchiale nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Infatti, la capacità di drenaggio del muco bronchiale è limitata in questa fascia d'età, a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie. Essi non devono quindi essere usati nei bambini di età inferiore ai 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

Il medicinale contiene maltitolo liquido: la dose massima giornaliera raccomandata di Bisolvon 4 mg/5 ml contiene 15 g di maltitolo (30 g in caso di aumentata dose giornaliera negli adulti all'inizio del trattamento), pazienti affetti da rari problemi d'intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale. Il valore calorico del maltitolo è di 2,3 kcal/g. Questo medicinale può avere un blando effetto lassativo.

Glicole Propilenico

Questo medicinale contiene 4,72 mg di propilene glicole per ml.

Acido Benzoico

Questo medicinale contiene 1,27 mg di acido benzoico per ml.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state riportate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi volti ad indagare gli effetti sulla fertilità umana. Basandosi sull'esperienza preclinica non vi sono indicazioni di possibili effetti sulla fertilità a seguito dell'uso della bromexina.

Vi sono dati limitati sull'uso della bromexina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti con riguardo alla tossicità riproduttiva. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Bisolvon durante la gravidanza.

Non è noto se la bromexina e i suoi metaboliti passino nel latte umano. I dati di farmacodinamica e tossicologia disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione della bromexina e dei suoi metaboliti nel latte materno. Un rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. Bisolvon non deve essere usato durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti della bromexina cloridrato sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite secondo la seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: broncospasmo

Patologie gastrointestinali:

Non comune: nausea, vomito, diarrea e dolore addominale superiore.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash, orticaria.

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/ necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Fino ad ora, nell'uomo non sono mai stati riportati sintomi specifici di sovradosaggio. Nei casi riportati di sovradosaggio accidentale e/o di errori di assunzione del farmaco, i sintomi osservati corrispondono ai noti effetti collaterali di Bisolvon ai dosaggi raccomandati, e può essere necessario un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mucolitico - Codice ATC: R05CB02

Bromexina è un derivato sintetico del principio attivo di origine vegetale vasicina.

In studi preclinici, è stato dimostrato che aumenta la quantità di secrezioni bronchiali sierose. Bromexina migliora il trasporto del muco riducendone la viscosità e attivando l'epitelio ciliato (clearance muco-ciliare).

In studi clinici, bromexina ha mostrato un effetto secretolitico e secretomotorio a livello del tratto bronchiale, che facilita l'espettorazione e allevia la tosse.

In seguito alla somministrazione di bromexina, le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, eritromicina, ossitetraciclina) nell'espettorato e nelle secrezioni broncopulmonari risultano aumentate.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Bromexina viene assorbita rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale.

Dopo la somministrazione per via orale, le formulazioni solide e liquide mostrano una biodisponibilità simile. La biodisponibilità assoluta di bromexina cloridrato è risultata pari a circa il $22,2 \pm 8,5\%$ e $26,8 \pm 13,1\%$, rispettivamente per Bisolvon compresse e soluzione. Il metabolismo di primo passaggio è pari circa al 75-80%.

L'assunzione concomitante di cibo comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bromexina.

Distribuzione

Dopo somministrazioni per via endovenosa bromexina viene velocemente e ampiamente distribuita nell'organismo con un volume medio di distribuzione (V_{SS}) fino a 1209 ± 206 l (19 l/kg). È stata studiata la distribuzione della bromexina nel tessuto polmonare (bronchiale e parenchimale) in seguito a somministrazione per via orale di 32 mg e 64 mg. Le concentrazioni di bromexina nel tessuto polmonare due ore dopo la somministrazione erano 1,5-3,2 volte più elevate nel tessuto

bronchiolo-bronchiale e tra 2,4 e 5,9 volte più elevato nel parenchima polmonare comparate con quelle non nel plasma.

La bromexina immodificata si lega per il 95% alle proteine plasmatiche (legame non specifico).

Biotrasformazione

Bromexina viene metabolizzata quasi completamente in numerosi metaboliti ossidrilati e acido dibromoantranilico. Tutti i metaboliti e la stessa bromexina sono coniugati molto probabilmente sotto forma di N-glucuronidi e O-glucuronidi. Non vi sono tracce che possano far supporre un cambiamento del modello metabolico a opera di un sulfamidico, di ossitettraciclina o di eritromicina. Perciò, sono improbabili interazioni rilevanti con i substrati del CYP 450 2C9 o CYP 450 3A4.

Eliminazione

Bromexina è un farmaco dall'elevato rapporto di eliminazione (dopo somministrazione per via endovenosa nel flusso ematico epatico, ~ 843-1073 ml/min), il che comporta un'elevata variabilità inter- e intraindividuale (CV > 30%).

Dopo la somministrazione di bromexina radiomarcata, circa il 97,4 ± 1,9% della dose è stato recuperato sotto forma di radioattività nelle urine; meno dell'1% era presente sotto forma di composto originale.

Le concentrazioni plasmatiche di bromexina hanno mostrato un declino multiesponenziale. Dopo somministrazione di singole dosi tra 8 e 32 mg, l'emivita terminale variava tra 6,6 h e 31,4 h.

L'emivita, che consente di prevedere la farmacocinetica per somministrazioni di dosi multiple, è di circa 1 ora, perciò non si è riscontrato alcun accumulo dopo somministrazioni multiple (fattore di accumulo 1,1).

Generale

Bromexina, in seguito a somministrazione orale nel range di 8-32 mg, mostra un profilo farmacocinetico proporzionale alla dose.

Non sono disponibili dati relativi alla farmacocinetica di bromexina negli anziani o nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. L'ampia esperienza clinica non ha sollevato preoccupazioni rilevanti riguardanti la sicurezza in tali popolazioni.

La farmacocinetica di bromexina non è influenzata in maniera rilevante dalla somministrazione concomitante di ampicillina o di ossitettraciclina. Inoltre, secondo la pregressa esperienza, non vi è stata alcuna interazione rilevante fra bromexina ed eritromicina.

La mancanza di segnalazioni di interazioni rilevanti durante il lungo periodo di commercializzazione del farmaco, indica l'assenza di una potenziale e significativa interazione con tali farmaci.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Bromexina cloridrato ha mostrato una bassa tossicità acuta: i valori di LD₅₀ per via orale erano > 5 g/kg nei ratti, > 4 g/kg nei conigli, > 10 g/kg nei cani e > 1 g/kg nei ratti neonati. La LD₅₀ per via intraperitoneale nei ratti era di 2 g/kg. I valori di LD₅₀ per la formulazione in sciroppo erano > 10 ml/kg nei topi e nei ratti. A questi dosaggi di tossicità non è stato rilevato alcun sintomo clinico specifico.

In studi di tossicità con dosi orali ripetute per 5 settimane, i topi hanno tollerato 200 mg/kg di bromexina cloridrato che rappresenta il "no observed adverse effect level" (NOAEL). A 2000 mg/kg, la mortalità è risultata elevata. I pochi animali sopravvissuti hanno mostrato un aumento reversibile del peso del fegato e del colesterolo sierico. I ratti hanno tollerato 25 mg/kg per 26 o 100 settimane, mentre a 500 mg/kg si sono verificate convulsioni e morte. Gli epatociti centrolobulari sono risultati ingrossati a causa di una modificazione vacuolare. Un altro studio della durata di 2 anni ha confermato che dosi fino a 100 mg/kg sono ben tollerate, mentre a 400 mg/kg in alcuni animali si sono manifestate sporadicamente convulsioni. I cani hanno tollerato 100 mg/kg (NOAEL) per via orale per 2 anni.

Bisolvon sciroppo (0,8 mg/ml) è risultato ben tollerato fino a 20 ml/kg nei ratti, con una modificazione adiposa centrolobulare semplice e reversibile del fegato. Dopo somministrazione intramuscolare di 8 mg di soluzione iniettabile in cani trattati per 6 settimane non ci sono state irritazioni locali o sistemiche.

Bromexina cloridrato non è risultata embriotossica né teratogena (segmento II) a dosi orali fino a 300 mg/kg nei ratti e a 200 mg/kg nei conigli. La fertilità (segmento I), non è risultata compromessa a

dosi fino a 300 mg/kg. Il “NOAEL” durante lo sviluppo peri- e postnatale (segmento III) è stato di 25 mg/kg.

Una singola iniezione intraddominale di 4 mg di bromexina è risultata ben tollerata nei conigli e nei cani. Le lesioni conseguenti a iniezione im. nei conigli sono risultate comparabili a quelle conseguenti all'iniezione di soluzione salina fisiologica. In vitro, 1 ml di soluzione iniettabile aggiunta a 0,1 ml di sangue umano ha mostrato un'azione emolitica.

Bromexina cloridrato non ha avuto alcun potenziale mutageno nel test di mutazione batterica e nel test del micronucleo.

Bromexina cloridrato non ha mostrato potenziale tumorigeno negli studi della durata di 2 anni condotti su ratti a cui sono stati somministrati fino a 400 mg/kg e su cani a cui sono stati somministrati fino a 100 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acido benzoico (E 210), maltitolo liquido (E 965), sucralosio, aroma fragola e aroma ciliegia (contengono **propilene glicole (E 1520)**), idrossietilcellulosa, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura del flacone, il prodotto deve essere consumato entro 6 mesi; trascorso tale termine il prodotto in eccesso deve essere eliminato.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro scuro da 200 ml classe idrolitica III, con capsula di chiusura in polietilene, tipo tamper-evident, e guarnizione interna in materiale plastico LDPE. Nella confezione è inserito un bicchiere dosatore con tacche a 1,25 ml, 2,5 ml e a 5 ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Opella Healthcare Italy S.r.l.

Piazza Belgioioso n. 2 - IT - 20121 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bisolvon Linctus 4 mg/5 ml sciroppo gusto fragola – flacone da 200 ml con bicchiere dosatore

A.I.C. n. 021004205

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 20/11/1971

Rinnovo dell'autorizzazione: 01/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2026