

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Bisolvon 2 mg/ml oralna otopina/koncentrat za otopinu za atomizator

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 2 mg bromheksinklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 ml otopine sadrži 1 mg metilparahidroksibenzoata.  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina/koncentrat za otopinu za atomizator  
Bistra, bezbojna otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Mukolitičko liječenje akutnih i kroničnih bronhopulmonalnih bolesti povezanih s oštećenim mehanizmom sekrecije i prijenosa sluzi.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Primjena kroz usta:

Bisolvon otopina ne sadrži šećer pa je mogu uzimati i dijabetičari.

1 ml Bisolvon otopine sadrži 2 mg bromheksinklorida što odgovara 15 kapi.

##### Doziranje

	Preporučeno doziranje	Najveća dnevna doza
Odrasli i djeca starija od 12 godina:	4 ml (60 kapi) 3 puta dnevno	odgovara 24* mg dnevno
Djeca iznad 6 do 12 godina	2 ml (30 kapi) 3 puta dnevno	odgovara 12 mg dnevno
Djeca od 2 do 6 godina	1,3 ml (20 kapi) 3 puta dnevno	odgovara 8 mg dnevno
Djeca mlađa od 2 godine	0,7 ml (10 kapi) 3 puta dnevno	odgovara 4 mg dnevno

\*U teškim slučajevima moguće je nakon konzultacije s liječnikom, na početku liječenja u odraslih povišiti najveću dnevnu dozu na 48 mg.

Primjena u djece mlađe od 2 godine uz prethodnu preporuku i nadzor liječnika.

### **Primjena u dišne puteve:**

Općenito se preporučuje da se otopina/koncentrat za otopinu za atomizator prije inhalacije zagrije na tjelesnu temperaturu.

Savjetuje se da bolesnici s bronhalnom astmom započnu s inhalacijskim liječenjem nakon uzimanja uobičajene bronhospazmolitičke terapije.

### Doziranje

	Preporučeno doziranje	Najveća dnevna doza
Odrasli	4 ml (60 kapi) 2 puta dnevno	odgovara 16 mg dnevno
Djeca starija od 12 godina	2 ml (30 kapi) 2 puta dnevno	odgovara 8 mg dnevno
Djeca iznad 6 do 12 godina	1 ml (15 kapi) 2 puta dnevno	odgovara 4 mg dnevno
Djeca od 2 do 6 godina	0,7 ml (10 kapi) 2 puta dnevno	odgovara 2,6 mg dnevno
Djeca mlađa od 2 godine:	0,3 ml (5 kapi) 2 puta dnevno	odgovara 1,4 mg dnevno

Koncentrat za otopinu za atomizator je potrebno razrijediti s fiziološkom otopinom u omjeru 1:1. Otopinu treba inhalirati odmah nakon miješanja kako bi se izbjeglo taloženje.

Kombinirana oralna i inhalacijska primjena pospješuje terapijski učinak te je naročito pogodna na početku liječenja u bolesnika gdje se pun terapijski učinak mora brzo postići.

Bolesnici koji uzimaju Bisolvon trebaju biti upozoreni da mogu očekivati povećanu sekreciju sluzi.

Primjena u djece uz preporuku liječnika.

Potrebno je potražiti savjet liječnika ukoliko se simptomi ne poboljšaju ili se pogoršaju unutar 4-5 dana.

### **4.3. Kontraindikacije**

Bisolvon je kontraindiciran u bolesnika s preosjetljivosti na bromheksin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Bolesnici s peptičkim ulkusom, starije ili slabije osobe, koji nemaju dovoljno snage za dostatno iskašljavanje moraju biti posebno oprezni.

### Kožne reakcije

Prijavljene su teške kožne reakcije poput polimorfnog eritema, Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS)/toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) povezane s primjenom bromheksina. Ako su prisutni simptomi ili znakovi progresivnog kožnog osipa (ponekad povezanog s nastankom mjehurića ili oštećenjima sluznice), potrebno je odmah prekinuti liječenje bromheksinom i potražiti medicinsku pomoć.

### Pedijatrijska populacija

Mukolitici mogu blokirati dišne puteve u djece mlađe od 2 godine zbog fizioloških karakteristika dišnih puteva u toj dobnoj skupini i njihove ograničene sposobnosti iskašljavanja sluzi. Stoga, se mukolitici mogu koristiti u toj populaciji samo uz preporuku i nadzor liječnika.

#### Važna upozorenja o pomoćnim tvarima

Bisolvon 2mg/ml otopina/ koncentrat za otopinu za atomizator sadrži pomoćnu tvar metilparahidroksibenzoat, koji može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene) i iznimno bronhospazam.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nema podataka o klinički značajnim nepovoljnim interakcijama s drugim lijekovima. Istodobna primjena Bisolvon otopine/ koncentrata za otopinu za atomizator i antibiotika (amoksicilin, eritromicin, doksiciklin, cefuroksim) dovodi do povišenja koncentracije antibiotika u plućnom tkivu.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

Podaci o primjeni bromheksina u trudnica su ograničeni.

Neklinička ispitivanja ne ukazuju na izravan i neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, **preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Bisolvon tijekom trudnoće.**

##### *Dojenje*

Nije poznato izlučuje/u li se bromheksin/pomoćni sastojci u majčino mlijeko.

Dostupni farmakodinamični/toksikološki podaci iz nekolicinskih ispitivanja ukazuju na lučenje bromheksina/pomoćnih tvari u mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće.

**Bisolvon se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.**

##### *Plodnost*

Nisu provedena ispitivanja o učinku Bisolvona na plodnost u ljudi.

Dostupno nekliničko iskustvo ne ukazuje na moguće učinke primjene bromheksina na plodnost.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima (prema MedDRA-i). Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način:

Vrlo često  $\geq 1/10$ ;

Često  $\geq 1/100, < 1/10$ ;

Manje često  $\geq 1/1,000, < 1/100$ ;

Rijetko  $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ;

Vrlo rijetko  $< 1/10\ 000$ ,

Nepoznato (nije moguće ocijeniti na temelju dostupnih podataka)

##### *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*

Nepoznato: bronhospazam

##### *Poremećaji probavnog sustava*

Manje često: mučnina, povraćanje, proljev i bolovi u gornjem dijelu abdomena.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Rijetko: osip, urtikarija

Nepoznato: teške kožne nuspojave (uključujući polimorfni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom/ toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu)

#### *Poremećaji imunološkog sustava*

Rijetko: reakcije preosjetljivosti

Nepoznato: anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok, angioedem i pruritus

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9. Predoziranje**

Do sada nisu prijavljeni specifični simptomi predoziranja u ljudi. Na osnovi podataka o slučajevima slučajnog predoziranja ili medikacijskom pogreškom simptomi odgovaraju poznatim nuspojavama uz primjenu preporučenih doza lijeka Bisolvon te je potrebno simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

**Farmakoterapijska skupina:** Pripravci za liječenje kašlja i prehlade, mukolitici  
**ATK oznaka:** R05CB02

Bromheksin je sintetički derivat vazicina djelatno aktivnog alkaloida izoliranog iz ljekovite biljke *Adhatoda vasica*.

Nelinička ispitivanja su pokazala dabromheksin povećava udioseroznog bronhalnog sekreta. Bromheksin pospješuje prijenos sluzi smanjenjem njezine viskoznosti (mukolitičko djelovanje) i aktiviranjem cilijarnog epitela (mukocilijarni klirens).

U kliničkim ispitivanjima, bromheksin je pokazao sekrolitički i sekromotorni učinak u bronhima što olakšava iskašljavanje i smanjuje nadražaj na kašalj.

Nakon primjene bromheksina koncentracije antibiotika (amoksicilin, eritromicin, oksitetraciklin) u sputumu i bronhopulmonalno lučenje sluzi.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### **Apsorpcija**

Bromheksin se brzo i u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava. Nakon oralne primjene, bioraspoloživost tvrdih i tekućih oblika je slična.. Apsolutna bioraspoloživost bromheksinklorida je bila uz tablete približno  $22,2 \pm 8,5$  %, odnosno uz otopinu približno  $26,8 \pm 13,1$  %. Čini se da

je apsolutna bioraspoloživost bromheksina relativno niska (približno 25%) zbog visokog učinka prvog prolaska kroz jetru. Metabolizam prvog prolaza kroz jetru iznosi približno 75-80 %. Uzimanje s hranom izaziva povećanje koncentracije bromheksina u plazmi.

### **Distribucija**

Nakon intravenske primjene, bromheksin je bio rapidno i široko distribuiran u tijelu, s prosječnim volumenom distribucije ( $V_{ss}$ ) do  $1209 \pm 206$  l (19 l/kg).

Oralna otopina:

Distribucija u plućno tkivo (bronhalno i parenhimno) bila je ispitivana nakon primjene 32 mg i 64 mg bromheksina. Koncentracije u plućnom tkivu dva sata nakon doziranja 1,5-3,2 puta više u bronhiolo-bronhalnim tkivima i između 2,4 i 5,9 puta više u plućnom parenhimu u usporedbi s koncentracijama u plazmi.

Inhalacijska otopina:

Distribucija u plućno tkivo (bronhalno i parenhimno) ispitivana je nakon i.v. primjene 8 mg i 16 mg bromheksina. Koncentracije u plućnom tkivu dva sata nakon doziranja bile su 4,2 – 4,5 puta više u bronhiolo-bronhalnim tkivima i između 4,0 i 5,7 puta više u plućnom parenhimu u usporedbi s koncentracijama u plazmi.

Nepromijenjeni bromheksin se veže na proteine plazme s 95 % (nerestriktivno vezanje).

### **Metabolizam**

Bromheksin se gotovo u potpunosti metabolizira u niz hidroksiliranih metabolita i u dibromantranilnu kiselinu. Svi metaboliti i sam bromheksin se konjugiraju, najvjerojatnije u obliku N-glukuronida i O-glukuronida. Ne postoje značajni napuci za promjenu metaboličkog obrasca pomoću sulfonamida, oksitetraciklina ili erihromicina. Stoga, relevantne interakcije s CYP 450 2C9 ili 3A4 supstratima nisu vjerojatne.

### **Eliminacija**

Bromheksin je lijek visoke stope ekskrecije (nakon i.v. primjene u rasponu protoka krvi u jetri, 843-1073 ml/min što rezultira visokom inter- i intra-individualnom varijabilnošću ( $CV > 30$  %). Nakon primjene radioaktivno označenog bromheksina, oko  $97,4 \pm 1,9$  % doze je bilo obnovljeno u radioaktivnom obliku u urinu, s manje od 1 % u obliku matične tvari. Koncentracije bromheksina u plazmi pokazale su multieksponencijalni pad.

Oralna otopina:

Nakon primjene jednostrukih oralnih doza između 8 i 32 mg, terminalni eliminacijski poluživot varirao je između 6,6 i 31,4 sati.

Inhalacijska otopina:

Nakon intravenske primjene 15-100 mg, terminalni eliminacijski poluživot varirao je između 7,1 h i 15,4 h.

Relevantni poluživot koji se predviđa za farmakokinetiku višestruke doze je oko 1 sat, stoga nije primijećena akumulacija nakon višestrukog doziranja (factor akumulacije 1.1).

### **Linearnost/nelinearnost**

Bromheksin pokazuje farmakokinetiku proporcionalnu s dozom u rasponu 8-32 mg nakon oralne primjene.

### **Posebne populacije**

Nema podataka za farmakokinetiku bromheksina kod starijih osoba ili kod bolesnika s insuficijencijom bubrega ili jetre. Ekstenzivno kliničko iskustvo nije išlo u prilog relevantnih upozorenja o sigurnosti u ovim skupinama.

### **Općenito**

Istodobna primjena s hranom povećava razinu bromheksina u plazmi.

Također, ispitivanja interakcija s oralnim antikoagulansima ili digoksinom nisu izvođena. Farmakokinetike bromheksina nisu relevantno pogođene istovremenom primjenom ampicilina ili oksitetraciklina. Također nije bilo relevantnih interakcija između bromheksina i eritromicina prema anamnestičkoj usporedbi. Manjak prijava relevantnih interakcija tijekom dugotrajnog prisutstva lijeka na tržištu ukazuje na odsustvo značajnog interakcijskog potencijala sa spomenutim lijekovima.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Bromheksinklorid pokazao je malu akutnu toksičnost: vrijednosti oralnog LD<sub>50</sub> bile su > 5 g/kg kod štakora, > 4 g/kg kod kunića, > 10 g/kg kod pasa i > 1 g/kg kod novorođenčadi štakora. I.p. LD<sub>50</sub> štakora bio je 2 g/kg. LD<sub>50</sub> vrijednosti za formulaciju sirupa bile su > 10 ml/kg kod miševa i štakora. Nisu primijećeni specifični simptomi toksičnosti pri ovim dozama.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih oralnih doza u trajanju više od 5 tjedana, miševi su podnosili 200 mg/kg bromheksinklorida predstavljajući "neprimijećenu razinu nuspojava" (NOAEL). Pri 2000 mg/kg, stopa smrtnosti je bila visoka. Nekoliko preživjelih životinja pokazalo je reverzibilno povećanje jetrene težine i serumskog kolesterola. Štakori su podnosili 25 mg/kg dulje od 26 ili 100 tjedana, dok je pri 500 mg/kg, došlo do konvulzija i smrti. Centrilobularni hepatociti bili su povećani zbog vakuolne promjene. Sljedećih 2 godine ispitivanja potvrdilo je da se doze do 100 mg/kg dobro podnose, dok su se pri 400 mg/kg sporadično pojavile konvulzije kod nekoliko vrsta životinja. Psi su podnosili 100 mg/kg (NOAEL) oralno dulje od 2 godine.

BISOLVON sirup (0,8 mg/ml) bio je dobro podnošen do 20 ml/kg kod štakora s reverzibilnim centrilobularnom običnom promjenom masnoća u jetri. Nakon intramuskularne primjene 8 mg injektibilne otopine kod pasa, u trajanju 6 tjedana, nije bilo lokalnih iritacija ili sistemske toksičnosti. Jednostruka i.a. injekcija 4 mg bromheksina dobro se podnosila kod štakora i pasa. Lezije nakon i.m. injekcije kod kunića dobro su se mogle usporediti s onima nakon fiziološke otopine. Bromheksinklorid bio je hemolitičan *in vitro*.

Bromheksinklorid nije bio niti embriotoksičan niti teratogen (segment II) pri oralnim dozama do 300 mg/kg kod štakora i 200 mg/kg kod kunića. Plodnost (segment I) nije bila oštećena pri dozama do 300 mg/kg.

"NOAEL" tijekom peri- i postnatalnog razvoja (segment III) bila je 25 mg/kg.

Bromheksinklorid nije imao mutagen potencijal u testu bakterijskih mutacija i mikronukleusnom testu koštane srži miša.

Bromheksinklorid nije pokazao tumorogen potencijal u 2-godišnjim ispitivanjima na štakorima kojima se davalo do 400 mg/kg bromheksina i psima kojima se davalo do 100 mg/kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

tartaratna kiselina  
metilparahidroksibenzoat  
pročišćena voda

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu poznati slučajevi inkompatibilnosti Bisolvona s ostalim lijekovima.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

Nakon otvaranja pakiranja Bisolvon otopinu je potrebno potrošiti tijekom 6 mjeseci.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Smeđa staklena bočica s 40 ml otopine s dozirnom čašicom (s mjernim oznakama od 1 do 6 ml) na zatvaraču. U vratu bočice nalazi se kapaljka.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Svaki neupotrijebljeni proizvod ili otpadni materijal odlaže se u skladu s propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Opella Healthcare France SAS  
157 avenue Charles de Gaulle  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Francuska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-042974735

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

28.02.1995./07.04.2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Srpanj, 2023.