

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Bisolvon 4 mg/5 ml sirup

2. KVALITATIVAN I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml Bisolvon sirupa sadrži 4 mg bromheksinklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

5 ml Bisolvon sirupa sadrži 2500 mg tekućeg maltitola.

Jedan ml Bisolvon sirupa sadrži 1,27 mg benzoatne kiseline (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup.

Bistra do gotovo bistra, bezbojna do gotovo 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

Doziranje

	Preporučeno doziranje	Najveća dnevna doza
Odrasli i djeca starija od 12 godina:	10 ml (8 mg) 3 puta dnevno	24* mg dnevno
Djeca iznad 6 do 12 godina	5 ml (4 mg) 3 puta dnevno	12 mg dnevno
Djeca od 2 do 6 godina	2,5 ml (2 mg) 3 puta dnevno	8 mg dnevno

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

U pakiranju se nalazi dozirna čašica s oznakama 1,25 ml, 2,5 ml i 5 ml.

Trajanje liječenja

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

Bisolvon sirup ne sadrži šećer pa ga mogu koristiti i dijabetičari.

Pedijatrijska populacija

Bisolvon sirup nije namijenjen za primjenu u djece u dobi ispod 2 godine.

Način primjene

Samo za peroralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kožne reakcije (SJS i TEN)

Prijavljene su teške reakcije kože 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 mjehurićima ili oštećenjima sluznice), potrebno je odmah prekinuti liječenje bromheksinom te potražiti medicinsku pomoć.

Važna upozorenja o pomoćnim tvarima

Bisolvon 4 mg/5ml sirup sadrži 15 g tekućeg maltitola u preporučenoj ukupnoj dnevnoj dozi (odnosno 30 g u dvostrukom doziranju za odrasle na početku liječenja). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Može imati blagi laksativni učinak. Kalorijska vrijednost maltitola je 2,3 kcal/g.

Ovaj lijek sadrži 1,27 mg benzoatne kiseline u 1 ml sirupa. Benzoatna kiselina može pojačati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena Bisolvon sirupa i lijekova koji suzbijaju refleks kašlja može dovesti do razvoja opasnog nakupljanja sekreta i smanjenja refleksa kašlja. Istodobna primjena Bisolvon sirupa i antibiotika (amoksisilin, eritromicin, oksitettraciklin) dovodi do povišenja koncentracije antibiotika u sputumu te povećanju bronhopulmonalnog lučenja sluzi. Zbog sinergističkog učinka, bromheksin može povećati učinak antibiotika.

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 izlučuju li se bromheksin/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz nekliničkih ispitivanja ukazuju da na lučenje bromheksina/pomoćnih tvari u umlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. **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 Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne učinke na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

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

vrlo često	≥ 1/10;
često	≥ 1/100, < 1/10;
manje često	≥ 1/1 000, < 1/100;
rijetko	≥ 1/10 000, < 1/1 000;
vrlo rijetko	(< 1/10 000),
nepoznato	(nije moguće ocijeniti na temelju dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: reakcije preosjetljivosti

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

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 nuspojave kože (uključujući polimorfni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom/ toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu).

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 prijavljenih u vezi sa slučajnim predoziranjem ili medikacijskom pogreškom, simptomi odgovaraju poznatim nuspojavama uz primjenu preporučenih doza lijeka Bisolvon te je potrebno provesti simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje kašlja i prehlade. Mukolitici.

ATK oznaka: R05CB02

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

Neklinička ispitivanja su pokazala da bromheksin povećava udio seroznog bronhalnog sekreta. Bromheksin pospješuje prijenos sluzi smanjenjem njezine viskoznosti (mukolitičko djelovanje) i aktiviranjem cilijarnog epitela (mukocilijarni klirens).

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

Nakon primjene bromheksina povećavaju se koncentracije antibiotika (amoksicilin, eritromicin, oksitetraciklin) u sputumu te 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 asolutna bioraspoloživost bromheksina relativno niska (približno 25%) zbog visokog učinka prvog prolaska kroz jetru. Metabolizam prvog prolaza kroz jetru iznosi približno 75 do 80 %. Uzimanje s hranom izaziva povećanje koncentracije bromheksina u plazmi.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, bromheksin se brzo i u velikoj mjeri distribuira u cijelom tijelu, prosječni volumen raspodjele (V_{ss}) je do 1209 ± 206 L (19 L/kg). Distribucija u plućnom tkivu (bronhalnom i parenhimnom) ispitivana je nakon oralne primjene 32 mg i 64 mg bromheksina. Dva sata nakon doziranja koncentracije u plućnom tkivu bile su, u tkivima bronhiola i bronha 1,5 do 3,2 puta više, a u plućnom parenhimu 2,4 do 5,9 puta više od koncentracija u plazmi.

Udio nepromijenjenog bromheksina koji se veže na proteine u plazmi iznosi 95% (nerestriktivno vezanje).

Ispitivanja na životinjama su pokazala da male količine bromheksina prolaze placentu a nađene su i male količine bromheksina u majčinom mlijeku.

Metabolizam

Bromheksin se u jetri brzo i ekstenzivno metabolizira putem dealkilacije, hidroksilacije i konjugacije. Bromheksin se gotovo u potpunosti metabolizira u različite hidroksilirane metabolite i dibromantralnolnu kiselinu. Svi metaboliti kao i sam bromheksin se najvjerojatnije konjugiraju u oblike N-glukuronida i O-glukuronida. Nađeno je najmanje 11 metabolita u plazmi, od kojih je ambroksol farmakološki aktivan. Ambroksol se nalazi u terapijskoj primjeni zbog dokazanog bronhosekretolitičkog djelovanja.

Ne postoje podaci koji ukazuju na promjenu metaboličkog obrasca zbog prisutnosti sulfonamida, oksitetraciklina, ili eritromicina. Stoga se smatra da značajne interakcije sa supstratima CYP 450 2C9 ili 3A4 nisu vjerojatne.

Eliminacija

Bromheksin je lijek s visokim stupnjem ekskrecije (nakon intravenske primjene kapacitet krvnog protoka u jetri 843-1073 ml/min., što rezultira velikim inter- i intraindividualne razlikama ($CV > 30$ %)). Nakon primjene radioaktivno označenog bromheksina, oko $97,4 \pm 1,9$ % doze se izlučuje u radioaktivnom obliku putem urina, od čega manje od 1 % u obliku roditeljskog spoja. Koncentracije bromheksina u plazmi se smanjuju na multieksponencijalan način.

Nakon primjene jednokratnih oralnih doza od 8 do 32 mg, terminalno poluvrijeme eliminacije iznosi od 6,6 do 31,4 h. Poluvrijeme, relevantno za predviđanje farmakokinetike višestrukih doza iznosi približno 1 h, pri čemu nakon višestrukog doziranja nije došlo do akumulacije (faktor akumulacije 1,1).

Bromheksinklorid se izlučuje bubrežima najvećim dijelom u obliku metbolita. 24 h odnosno 5 dana nakon peroralne primjene bromheksina, u urinu je nađeno 70% odnosno 88% primjenjene doze. Oko 4% primjenjenog bromheksina se izlučuje fecesom.

Linearnost

Farmakokinetika bromheksina je proporcionalna primjenjenoj dozi u rasponu oralnih doziranja, od 8 mg do 32 mg.

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici bromheksina u starijih osoba ili bolesnika s insuficijencijom bubrega ili jetre. Sveobuhvatno kliničko iskustvo ne ukazuje na relevantna sigurnosna pitanja u tim skupinama bolesnika.

Općenito

S istodobnim unosom hrane povećavaju se vrijednosti bromheksina u plazmi.

Nisu provedena ispitivanja o interakcijama s oralnim antikoagulansima ili digoksinom. Istodobna primjena ampicilina ili oksitetraciklina nema značajan utjecaj na farmakokinetiku bromheksina. U usporedbi s prethodnim podacima nisu otkrivene značajne farmakokinetičke interakcije između bromheksina i eritromicina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost bromheksinklorida je mala: oralni LD50 iznosi > 5 g/kg za štakore, > 4 g/kg za kuniće, > 10 g/kg za pse i > 1 g/kg za novorođenčad štakora. Intraperitonealni LD50 za štakore je 2 g/kg. Vrijednosti LD50 za sirup su kod miševa i štakora >10 ml/kg. Pri tim dozama nisu otkriveni specifični klinički znakovi toksičnosti.

Ispitivanja akutne toksičnosti pokazala su da bromheksin ima vrlo nisku toksičnost pri dozama koje značajno premašuju doze u kliničkoj primjeni. Istraživanja su provedena na miševima, štakorima, svinjama, kunićima, mačkama i psima. Lijek je primjenjivan peroralno, intraperitonealno, subkutano, intravenski i inalacijski. Opservacijsko razdoblje većinom je bilo 2 tjedna, a u nekim ispitivanjima na štakorima i kunićima 3-4 tjedna. Pri vrlo visokim dozama, bromheksin je izazvao prolazno smanjenje aktivnosti, sedaciju, usporeno produbljeno disanje te gubitak tjelesne težine.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti pri ponovljenim oralnim dozama, u trajanju duljem od 5 tjedana, miševi su podnosili doze od 200 mg/kg bromheksinklorida, što predstavlja doziranje bez štetnih učinaka (NOAEL). Pri dozama od 2000 mg/kg smrtnost je bila velika. Kod malobrojnih preživjelih životinja otkriveno je reverzibilno povećanje mase jetre i vrijednosti kolesterola u serumu. Štakori su podnosili doze od 25 mg/kg više od 26 do 100 tjedana, doze od 500 mg/kg su izazvale konvulzije kod štakora. Zbog vakuolnih promjena hepatocita u srednjem reznju bile su povećani. Drugo ispitivanje, u trajanju dvije godine, potvrdilo je da je podnošenje doza do 100 mg/kg dobro, dok su se pri dozama od 400 mg/kg, kod nekih životinja, sporadično javljale konvulzije.

Bisolvon sirup (0,8 mg/ml) su štakori dobro podnosili do doze od 20 ml/kg, kada se u srednjem jetrenom režnju pojavila reverzibilna masna promjena. U 6-tjednom ispitivanju na psima nije otkrivena lokalna iritacija ili sistemska toksičnost nakon intramuskularne primjene otopine pri uštrcavanju 8 mg.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti pokazala su da primjena bromheksina ne utječe na plodnost i embrionalni razvoj. Bromheksin nije teratogen i ne utječe na peri i postnatalni razvoj.

Bromheksinklorid u oralnim dozama do 300 mg/kg (na štakorima) i 200 mg/kg (na kunićima) nije imao niti embriotoksične ni teratogene učinke (segment II). Nakon unosa doza do 300 mg/kg nisu otkriveni štetni učinci na plodnost (segment I). Štetni učinci na perinatalni i postnatalni razvoj (segment III) nisu uočeni pri dozama od 150 mg/kg.

Genotoksičnost

Bromheksinklorid nije imao mutageno djelovanje pri Amnesovom testu i određivanju pojave mikronukleusa u koštanoj srži miša. Nije pokazana mutagenost ni ispitivanjem sojeva *S. typhimurium*.

Kancerogenost

Dvogodišnje ispitivanje na štakorima, koji su primali doze do 400 mg/kg bromheksina, te na psima koju su primali doze od 100 mg/kg, nisu otkrivena tumorogena djelovanja bromheksinklorida.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

benzoatna kiselina
aroma trešnje 96323-33
aroma čokolade 96534-33
levomentol
maltitol
sukraloza
pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznati slučajevi inkompatibilnosti lijeka Bisolvon s ostalim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

Valjanost nakon što je pakiranje već otvoreno

Rok valjanosti nakon otvaranja lijeka je 12 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi ispod 25° C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

200 ml sirupa u smeđoj staklenoj boci. U pakiranju se nalazi dozirna plastična čašica s oznakama 1,25; 2,5 i 5 ml.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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-025912186

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22.01.2009./20.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Srpanj 2023.