

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Bisolvon 4 mg/ 2 ml oralna otopina
Bromheksin hidrohlorid

2. KVALITATIVNI I KVANTITAVNI SASTAV

2 ml otopine sadrži 4 mg bromheksin hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa poznatim učinkom: 1 ml otopine sadrži 1 mg metilparahidroksibenzoata.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Oralna primjena:

Bisolvon otopina ne sadrži šećer pa je mogu uzimati i oboljeli od dijabetesa.

1 ml Bisolvon otopine sadrži 2 mg bromheksin hidrohlorida 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 sa ljekarom, na početku liječenja u odraslih povećati najveću dnevnu dozu na 48 mg.

Primjena kod djece mlađe od 2 godine uz prethodnu preporuku i nadzor ljekara.

Primjena u disajne puteve:

Općenito se preporučuje da se otopina prije inhalacije zagrije na tjelesnu temperaturu.

Savjetuje se da bolesnici sa bronhijalnom astmom započnu sa inhalacijskim liječenjem nakon uzimanja uobičajene bronhospazmolitičke terapije.

Diziranje:

	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

Otopinu je potrebno razrijediti sa fiziološkom otopinom u omjeru 1:1.

Otopinu treba inhalirati odmah nakon miješanja kako bi se izbjeglo taloženje.

Kombinovana oralna i inhalacijska primjena pospješuje terapijski učinak te je naročito pogodna na početku liječenja kod bolesnika kada se puni terapijski učinak mora brzo postići.

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

Primjena kod djece uz preporuku ljekara.

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

4.3. Kontraindikacije

Bisolvon je kontraindiciran kod bolesnika koji su preosjetljivi na bromheksin ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Primjena lijeka je kontraindicirana u rijetkim nasljednim stanjima koja mogu biti inkompatibilna sa nekom od pomoćnih supstanci lijeka (vidjeti dio 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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

Kožne reakcije

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

Pedijatrijska populacija

Mukolitici mogu blokirati disajne puteve kod djece mlađe od 2 godine zbog fizioloških karakteristika disajnih puteva u toj dobnj skupini i njihove ograničene sposobnosti iskašljavanja sluzi. Stoga, se mukolitici mogu koristiti u toj populaciji samo uz preporuku i nadzor ljekara.

Važna upozorenja o pomoćnim supstancama

Bisolvon 4mg/2ml otopina sadrži pomoćnu supstancu metilparahidroksibenzoat, koji može izazvati alergijske reakcije (moguće odgođene) i iznimno bronhospazam.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema podataka o klinički značajnim nepovoljnim interakcijama sa drugim lijekovima. Istovremena primjena Bisolvon otopine i antibiotika (amoksicilin, eritromicin, doksiciklin, cefuroksim) dovodi do povećanja koncentracije antibiotika u plućnom tkivu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni bromheksina kod trudnica su ograničeni. Neklinička ispitivanja ne ukazuju na direktan i indirektan štetni učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

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

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se bromheksin/pomoćni sastojci u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamični/toksikološki podaci iz nekliničkih ispitivanja ukazuju na lučenje bromheksina/pomoćnih supstanci u mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Bisolvon se ne smije primjenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o učinku Bisolvona na plodnost kod ljudi. Dostupno nekliničko iskustvo ne ukazuje na moguće učinke primjene bromheksina na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjeni efekti

Neželjeni efekti su navedeni prema organskim sistemima (prema MedDRA-i). Učestalost neželjenih efekata 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 respiratornog sistema, torakalnog i medijastinalnog

Nepoznato: bronhospazam

Poremećaji probavnog sistema

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: osip, urtikarija

Nepoznato: teški kožni neželjeni efekti (uključujući polimorfni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom/ toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu)

Poremećaji imunološkog sistema

Rijetko: reakcije preosjetljivost

Nepoznato: anafiaktička reakcija anafilaktički šok, angioedem i pruritis

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji zafarmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjeni efekat lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Do sada nisu prijavljeni specifični simptomi predoziranja kod ljudi. Na osnovu podataka o slučajevima slučajnog predoziranja ili medikacijskoj greški simptomi odgovaraju poznatim neželjenim efektima 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: R05CB02

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

Netklinička ispitivanja su pokazala dabromheksin povećava udio seroznog bronhijalnog sekreta. Bromheksin pospješuje prijenos sluzi smanjenjem njene viskoznosti (mukolitičko djelovanje) i aktiviranjem cilijarnog epitela (mukocilijarni klirens).

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

Nakon primjene bromheksina, koncentracije antibiotika (amoksicilin, eritromicin, oksitetraciklin) u sputumu i bronhopulmonarnom sekretu se povećavaju.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bromheksin se brzo i u potpunosti apsorbira iz probavnog sistema. 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 ± 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 1,5-4,5 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 - 4,3 puta više u bronhiolo-bronhalnim tkivima i između 3,0 i 4,3 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 vjerovatne.

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 (faktor akumulacije 1.1).

Linearnost/nelinearnost

Bromheksin pokazuje farmakokinetiku proporcionalnu sa 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

Istovremena primjena sa hranom povećava nivo bromheksina u plazmi.

Također, ispitivanja interakcija sa 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 anamnestičkom poređenju. Manjak prijava relevantnih interakcija tokom dugotrajnog prisustva lijeka na tržištu ukazuje na odsustvo značajnog interakcijskog potencijala sa spomenutim lijekovima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bromheksinhlorid pokazao je malu akutnu toksičnost: vrijednosti oralnog LD₅₀ 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. LD₅₀ štakora bio je 2 g/kg. LD₅₀ 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 sedmica, miševi su podnosili 200 mg/kg bromheksinhlorida predstavljajući "neprimijećen nivo neželjenih efekataneželjenih efekata" (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 duže od 26 ili 100 sedmica, 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 duže 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 sedmica, 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. Bromheksinhlorid bio je hemolitičan *in vitro*.

Bromheksin-hlorid 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" tokom peri- i postnatalnog razvoja (segment III) bila je 25 mg/kg.

Bromheksin-hlorid nije imao mutagen potencijal u testu bakterijskih mutacija i mikronukleusnom testu koštane srži miša.

Bromheksin-hlorid nije pokazao tumorigen 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 supstanci

vinska kiselina
metilparahidroksibenzoat
pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznati slučajevi inkompatibilnosti Bisolvona sa ostalim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

Nakon otvaranja pakovanja, Bisolvon otopinu je potrebno potrošiti tokom 6 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

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

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Rp-Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Sanofi-aventis Groupe
54, Rue La Boétie
75008 Pariz
Francuska

Naziv i adresa proizvođača gotovog lijeka

Istituto de Angeli S.r.l.
Loc. Prulli, 103/C
50066 Reggello (FI)
Italija

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-7672/20 od 02.09.2021.