

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Bisolvon[®], 4 mg /5mL, sirup

INN: bromheksin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mL sirupa sadrži 4 mg bromheksin-hidrohlorida (1 merica)

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

5 mL sirupa sadrži 2500 mg maltitola, tečnog i 6,35 mg benzojeve kiseline (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup.

Bistar do skoro bistar, bezbojan do skoro bezbojan rastvor sa mirisom na voće.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sekretolitička terapija kod akutnih i hroničnih bronhopulmonalnih bolesti povezanih sa prekomernom sekrecijom i oslabljenim transportom sluzi.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i adolescenti preko 14 godina:

Tri puta dozu od 10 mL do 20 mL na dan (što odgovara 24 do 48 mg bromheksin-hidrohlorida/dan)

Deca i adolescenti između 6 i 14 godina, kao i pacijenti ispod 50 kg telesne mase:

Tri puta dozu od 10 mL na dan (što odgovara 24 mg bromheksin-hidrohlorida/dan)

Deca između 2 i 6 godina:

Tri puta dozu od 5 mL na dan (što odgovara 12 mg bromheksin-hidrohlorida/dan)

Priložena merica ima odgovarajuće podeoke.

Način primene

Bez lekarskog saveta lek Bisolvon sirup ne bi trebalo uzimati duže od 4 do 5 dana.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na bromheksin-hidrohlorid ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek Bisolvon sirup se ne sme propisivati deci mlađoj od 2 godine osim pod nadzorom lekara.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Zabeležen je veoma mali broj slučajeva teških reakcija na koži kao što su multififormni eritem, *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS)/ toksična epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) kod kojih je postojala povezanost sa primenom bromheksin-hidrohlorida. Ako se pojave simptomi i znaci kožnog osipa sa progresijom (ponekad udružene sa plikovima ili lezijama na sluzokoži), treba odmah potražiti savet lekara i obustaviti terapiju bromheksinom.

Kod pacijenata sa poremećenom bronhomotorikom i stvaranjem većih količina sekreta (npr. kod retkog malignog ciliarnog sindroma), lek Bisolvon sirup treba primenjivati samo uz oprez, zbog mogućeg gomilanja sekreta.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili teškim oboljenjem jetre, lek Bisolvon sirup treba primenjivati samo uz poseban oprez (tj. primena u dužim intervalima ili u smanjenoj dozi).

Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega se mora računati na nagomilavanje metabolita bromheksina koji se formiraju u jetri.

Posebno kod dugotrajne upotrebe leka savetuje se povremena kontrola funkcije jetre.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži maltitol, tečni.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Tokom kombinovane upotrebe leka Bisolvon sirupa za kašalj i drugih sredstava protiv kašlja, usled ograničenog refleksa kašlja, može da nastane ozbiljno gomilanje sekreta, tako da indikaciju za ovakvu kombinovanu terapiju treba postaviti posebno pažljivo.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama su pokazala da bromheksin prolazi kroz placentalnu barijeru. Studije na životinjama ne pokazuju direktna ili indirektna dejstva na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Nema trenutno dostupnih podataka o upotrebi bromheksina kod trudnica. Lek Bisolvon treba uzimati tokom trudnoće samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i u prvom trimestru trudnoće se ne preporučuje upotreba leka Bisolvon.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se bromheksin izlučuje u majčino mleko. Upotreba leka se ne preporučuje majkama tokom perioda dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz sprovedenih studija uticaja bromheksina na plodnost.

Podaci iz dostupnih pretkliničkih ispitivanja ne ukazuju da bromheksin ima bilo kakav uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj ovog leka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije ispitan.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost ispoljavanja neželjenih dejstava je klasifikovana kao:

Veoma često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100 < 1/10$
Povremeno:	$\geq 1/1\ 000 < 1/100$
Retko:	$\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$
Veoma retko:	$< 1/10\ 000$
Nepoznato:	ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka

Poremećaji imunskog sistema

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko:	osip, urtikarija
Nepoznato:	teške kožne reakcije (kao što su multififormni eritem, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom/toksična epidermalna nekroliza i akutna generalizovana pustuloza)

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retko:	bronhospazam
Nepoznato:	dispneja (kao simptom reakcija preosetljivosti)

Gastrointestinalni poremećaji

Povremeno:	mučnina, bolovi u stomaku (posebno bolovi u gornjem delu abdomena), povraćanje, dijareja
------------	--

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno:	povišena telesna temperatura
------------	------------------------------

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Do danas, kod ljudi nisu zabeleženi ozbiljni simptomi predoziranja. Do sada poznati simptomi kod slučajnog ili namernog predoziranja su identični sa poznatim neželjenim dejstvima leka kod preporučene doze i može biti potrebna simptomatska terapija.

Terapijske mere kod predoziranja

Kod predoziranja su indikovani kontrola cirkulacije i eventualno simptomatska terapija. Zbog male toksičnosti bromheksina, ne treba preduzimati interventne mere radi smanjenja resorpcije, odnosno ubrzavanja eliminacije. Osim toga zbog farmakokinetičkih karakteristika leka (veliki volumen distribucije, spora

redistribucija i izraženo vezivanje za proteine) ne treba računati na bitan uticaj eliminacije dijalizom ili forsiranom diurezom.

Pošto kod dece starije od 2 godine i posle upotrebe veće količine leka, mogu se očekivati samo lakši simptomi, detoksikacija nije potrebna u slučaju upotrebe do 80 mg bromheksin-hidrohlorida (npr. 100 mL leka Bisolvon sirupa). Odgovarajući prag kod dece mlađe od 2 godine je 60 mg bromheksin-hidrohlorida (6 mg/kg telesne mase).

Objavljeno je da je kod 4 od 25 slučajeva predoziranja uzimanjem prevelike doze bromheksina došlo do povraćanja, kao i kod troje male dece do poremećaja svesti, ataksije, diplopije, lake metaboličke acidoze i tahipnoje. Takođe, je utvrđeno da su mala deca i bez detoksikacije ostala bez simptoma posle uzimanja doza do 40 mg bromheksina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi protiv kašlja i prehlade; mukolitici

ATC šifra: R05CB02

Bromheksin je sintetski derivat aktivnog biljnog sastojka vasicina. Deluje sekretolitički i sekretomotorno u bronhijalnom traktu. Kliničke studije su pokazale da ublažava kašalj i olakšava ekspektoraciju. U ispitivanjima na životinjama je pokazano da povećava udeo serozne bronhijalne sekrecije. Pojačava transport sluzi smanjujući viskoznost aktiviranjem cilijarnog epitela (mukocilijarni klirens). Posle upotrebe bromheksina povećavaju se koncentracije antibiotika amoksicilina, eritromicina i oksitetraciklina u sputumu i u bronhijalnom sekretu. Klinička relevantnost ovog efekta nije poznata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Bromheksin pokazuje farmakokinetiku srazmernu dozi u granicama od 8 – 32 mg nakon oralne upotrebe.

Resorpcija

Bromheksin se nakon oralne upotrebe brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Nakon oralne upotrebe, čvrste i tačne formulacije ovog leka pokazuju sličnu bioraspoloživost. Apsolutna bioraspoloživost bromheksin-hidrohlorida iznosi $22,2 \pm 8,5\%$ za tablete i $26,8 \pm 13,1\%$ za rastvor. Metabolizam prvog prolaza iznosi 75-80%.

Istovremeno uzimanje hrane dovodi do povećanja koncentracije bromheksina u plazmi.

Distribucija

Nakon intravenske primene, bromheksin se brzo i u velikoj meri distribuira u čitavom organizmu. Srednji volumen distribucije (V_{ss}) iznosi 1209 ± 206 L (19 L/kg). Raspodela u plućnom tkivu (bronhijalnom i parenhimalnom) ispitana je posle oralne upotrebe 32 mg i 64 mg bromheksina. U poređenju sa koncentracijama u plazmi, koncentracija u plućnom tkivu dva sata posle upotrebe doze veća je 1,5 – 4,5 puta u bronhiolo-bronhijalnom tkivu, a 2,4 – 5,9 puta u plućnom parenhimu. Bromheksin prelazi u likvor.

Neizmenjeni bromheksin se vezuje za proteine plazme 95%, pri tom bromheksin pokazuje nerestriktivno vezivanje.

Biotransformacija

Bromheksin se skoro potpuno metabolizuje u niz hidroksiliranih metabolita i dibromantraniličnu kiselinu. Svi metaboliti i sam bromheksin su konjugati oblika N-glukuronida i O-glukuronida. Nema značajnijih nagoveštaja da bi model metabolita bio promenjen pod uticajem sulfonamida, oksitetraciklina ili eritromicina. Zbog toga su relevantne interakcije sa supstratima CYP 450 2C9 ili 3A4 malo verovatne.

Eliminacija

Bromheksin ima veliki stepen ekstrakcije u hepatičnom protoku krvi, 843-1073 mL/min što uslovljava veliku razliku u eliminaciji kod pojedinih pacijenata (CV>30%).

Nakon oralne upotrebe radioaktivno obeleženog bromheksina oko $97,4 \pm 1,9\%$ date doze je u vidu radioaktiviteta izlučeno urinom, a manje od 1% u vidu osnovnog jedinjenja. Koncentracije bromheksina u plazmi pokazuju multiekspencijalno opadanje. Nakon primene pojedinačnih oralnih doza između 8 i 32 mg, terminalno poluvreme eliminacije je bilo u rasponu između 6,6 i 31,4 sata.

Relevantno poluvreme eliminacije kojim se predviđa farmakokinetika ponavljanih doza iznosi oko 1 sat. Zbog toga nije zabeleženo nikakvo nagomilavanje posle višestrukih doza (faktor akumulacije 1,1).

Posebne populacije pacijenata

Nema podataka o farmakokinetici bromheksina kod pacijenata starijeg životnog doba ili kod onih sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Obimno kliničko iskustvo nije dovelo do razloga za zabrinutost kada se radi o bezbednosti upotrebe leka u ovim populacijama. Kod teškog oboljenja jetre se može očekivati smanjenje klirensa aktivne supstance. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega nije isključeno produženje poluvremena eliminacije metabolita bromheksina.

Farmakokinetičke interakcije

Ispitivanja interakcije sa oralnim antikoagulansima ili digoksinom nisu rađena. Farmakokinetika bromheksina nije pod relevantnim uticajem istovremenog davanja ampicilina ili oksitetraciklina. Nije bilo relevantnih interakcija između bromheksina i eritromicina, na osnovu istorijskih poređenja.

Odsustvo bilo kojih relevantnih nalaza o interakcijama tokom dugotrajnog prisustva ovog leka na tržištu govori da on i nema znatniji potencijal za interakciju sa ovim lekovima.

Nitrozacija bromheksina u fiziološkim uslovima u želucu je moguća.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Bromheksin-hidrohlorid je pokazao malu akutnu toksičnost: Oralne vrednosti LD₅₀ iznosile su >5 g/kg u studijama sprovedenim na pacovima, >4 g/kg na kunićima, >10 g/kg na psima, i >1 g/kg kod tek rođenih pacova. Intraperitonealne vrednosti LD₅₀ u studijama sprovedenim na pacovima iznosile su 2 g/kg. Vrednosti LD₅₀ za formulaciju leka Bisolvon sirupa bile su >10 mL/kg na miševima i pacovima. Pri ovim dozama nisu zabeleženi nikakvi specifični klinički znaci toksičnosti.

U ispitivanjima toksičnosti ponavljanih doza u trajanju od preko 5 nedelja, miševi su podnosili dozu od 200 mg/kg bromheksin-hidrohlorid i opisivani su „bez vidljivih nivoa neželjenih dejstava“ (NOAEL). Pri dozi od 2000 mg/kg, mortalitet je bio visok. Nekolicina preživelih životinja pokazala je reverzibilno povećanje težine jetre i vrednosti holesterola u serumu. Studije sprovedene na pacovima u dozi od 25 mg/kg su pokazale veću podnošljivost duže od 26 ili 100 nedelja, dok je tokom primene doze od 500 mg/kg dolazilo do pojave konvulzija i smrti. Centrilobularni hepatociti su bili povećani zbog promena unutar vakuola. Još jedna studija u trajanju od 2 godine potvrdila je da se doze do 100 mg/kg dobro podnose, dok sa dozama od 400 mg/kg, dolazi do pojave konvulzija sporadično kod nekih životinja. Studije sprovedene na psima su pokazale da oralno primenjene doze od 100 mg/kg telesne mase tokom 2 godine nemaju neželjenih dejstava.

Upotreba leka Bisolvon sirup (0,8 mg/mL) su pacovi dobro podnosili u dozama do 20 mL/kg tokom 4 nedelje, ali je dolazilo do reverzibilnih centrilobularnih masnih promena u jetri.

U *in vitro* studijama bromheksin je pokazao hemolitičko dejstvo.

Mutageni i tumorogeni potencijal

Bromheksin-hidrohlorid nije pokazao mutageni potencijal u ogledu sprovedenom na bakterijama i mikronukleusnom testu koštane srži na miševima.

Bromheksin-hidrohlorid nije pokazao ni tumorogeni potencijal u dvogodišnjim ispitivanjima sprovedenim na pacovima kojima je primenjen (u dozi do 400 mg/kg telesne mase) i psima (u dozi do 100 mg/kg telesne mase).

Reproduktivna toksičnost

Bromheksin-hidrohlorid nije pokazivao niti embriotoksičan, niti teratogeni potencijal pri upotrebi oralnih doza do 300 mg/kg telesne mase kod pacova i 200 mg/kg telesne mase kod kunića.

Fertilitet nije bio smanjen pri upotrebi doza do 300 mg/kg telesne mase.

Peri- i postnatalni razvoj nije ugrožen. Vrednost „NOAEL“ tokom peri- i postnatalnog razvoja je iznosila 25 mg/kg telesne mase.

6. FARMACEUTSKI PODACI**6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- Aroma trešnje;
- aroma čokolade;
- benzojeva kiselina;
- levomentol;
- maltitol, tečni;
- sukraloza;
- voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nema poznatih.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: 12 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka pogledati odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena boca hidrolitičke otpornosti tip III, smeđe boje, zapremine 200 mL sa plastičnim zatvaračem i mericom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca leka sa mericom i Uputstvo za lek.

Veličina pakovanja: Originalno pakovanje od 200 mL.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 03-1100/96

Broj obnove dozvole: 000457838 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.05.1996.

Datum poslednje obnove: 14.11.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2024.