POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BISOLVON 8 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 8 mg bromheksinijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 74 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete
Okrogle, bele tablete z zaobljenim robom in oznako 51B na vsaki strani razdelilne zareze na eni strani tablete.
Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4. 1 Terapevtske indikacije

Sekretolitično zdravljenje akutnih in kroničnih bronhopulmonalnih bolezni z bolezensko spremenjenim izločanjem in poslabšanim prenosom sluzi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in otroci, starejši od 12 let:	8 mg (1 tableta) 3-krat na dan
Otroci od 6 do 12 let:	4 mg (1/2 tablete) 3-krat na dan
Otroci od 2 do 6 let:	4 mg (1/2 tablete) 2-krat na dan

Ta oblika zdravila morda ni primerna za otroke, stare od 2 do 6 let. Pred uporabo je potreben posvet z zdravnikom ali skrbnikom.

Odraslim bolnikom je na začetku zdravljenja včasih treba skupen dnevni odmerek povečati do 48 mg.

Zdravilo BISOLVON se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

OPOMBA
Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom BISOLVON, je treba opozoriti na pričakovano povečanje iztekanja sluzi.

Če se simptomi pri akutnih dihalnih obolenjih ne zmanjšajo v 4-5 dneh ali se med zdravljenjem poslabšajo, se je treba posvetovati z zdravnikom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poročali so, da so z dajanjem bromheksina povezane hude kožne reakcije, kot so multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP). Če so prisotni simptomi ali znaki progresivnega kožnega izpuščaja (včasih povezan z mehurji ali lezijami na sluznici), je treba takoj prekiniti zdravljenjem z bromheksinom in se posvetovati z zdravnikom.

Mukolitiki lahko pri otrocih, mlajših od 2 let, povzročijo naraščajoči bronhiolitis in respiratorno zaporo zaradi fizioloških lastnosti dihalnih poti in prsne votline v tej starostni skupini. Možnost oz. sposobnost izkašljevanja oz. izločanja sluzi je v tej starostni skupini omejena.

Ena tableta vsebuje 74 mg laktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Poročila ne navajajo klinično pomembnih neugodnih interakcij z drugimi zdravili.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Podatki o uporabi bromheksina pri nosečnicah so omejeni.
Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila BISOLVON bolje izogibati.

Dojenje
Ni znano, ali se bromheksin/presnovki izločajo v materino mleko.
Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje bromheksina/presnovkov v mleko.
Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.
Zdravila BISOLVON se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost
Študij o učinku zdravila BISOLVON na plodnost pri človeku niso izvajali.
Razpoložljive predklinične izkušnje ne kažejo na možne učinke na plodnost zaradi uporabe bromheksina. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Navedba pogostnosti po MedDRA:
zelo pogosti: ≥ 1/10;
pogosti: ≥ 1/100, < 1/10;
občasni: ≥ 1/1000, < 1/100;
redki: ≥ 1/10.000, < 1/1000;
zelo redki: < 1/10.000:
neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložjivih podatkov.

Bolezni imunskega sistema
Redki: preobčutljivostne reakcije
Neznana
pogostnost: anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, angioedemom in pruritusom

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Neznana
pogostnost: bronhospazem

Bolezni prebavil
Občasni: slabost, bruhanje, driska in bolečina v zgornjem predelu trebuha

Bolezni kože in podkožja
Redki: izpuščaj, urtikarija
Neznana
pogostnost: hude kožne neželene reakcije (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo in akutno generalizirano eksantematozno pustulozo)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O specifičnih simptomih po prevelikem odmerjanju pri človeku do zdaj niso poročali.
Na podlagi podatkov v poročilih o nenamernem prevelikem odmerjanju ali napakah pri zdravljenju se simptomi ujemajo z znanimi neželenimi učinki priporočenih odmerkov zdravila BISOLVON in je lahko potrebno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: mukolitiki, Oznaka ATC: R05CB02

Bromheksin je sintetični derivat zeliščne učinkovine vazicina.
Predklinične raziskave so pokazale, da poveča delež seroznega bronhialnega izločka. Bromheksin pospešuje prenos sluzi z zmanjšanjem njene lepljivosti in z aktiviranjem ciliarnega epitelija (mukociliarnega očistka).
V kliničnih raziskavah je imel bromheksin v predelu bronhijev sekretolitični in sekretomotorični učinek, ki olajša izkašljevanje in ublaži kašelj.
Po dajanju bromheksina se povečajo koncentracije antibiotikov (amoksicilina, eritromicina, oksitetraciklina) v sputumu in bronhopulmonalnih izločkih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Bromheksin se iz prebavil se hitro in povsem absorbira. Po peroralnem jemanju je biološka uporabnost trdnih in tekočih oblik podobna. Absolutna biološka uporabnost bromheksinijevega klorida je bila pri tabletah BISOLVON in raztopini približno 22.2 ± 8.5 % oziroma do 26.8 ± 13.1 %. Presnavljanje med prvim prehodom je približno 75- do 80-odstotno. Jemanje skupaj s hrano povzroči povečanje koncentracije bromheksina v plazmi.

Porazdelitev
Bromheksin se je po intravenskem dajanju hitro in obsežno porazdelil po vsem telesu, srednja prostornina porazdelitve (V_{ss}) je 1209 ± 206 L (19 L/kg). Porazdelitev v pljučnem tkivu (bronhialnem in parenhimskem) so proučevali po peroralnem dajanju 32 mg in 64 mg bromheksina. Koncentracije v pljučnem tkivu so bile dve uri po odmerku v tkivih bronhiolov in bronhov 1,5- do 3,2-krat in v pljučnem parenhimu 2,4- do 5,9-krat večje od koncentracij v plazmi.
Na beljakovine v plazmi se veže 95 % nespremenjenega bromheksina (nerestriktivna vezava).

Biotransformacija
Bromheksin se skoraj povsem presnovi v različne hidroksilirane presnovke in dibromantralnilno kislino. Vsi presnovki in sam bromheksin so najverjetneje konjugirani v obliki N-glukuronidov in O-glukuronidov. Ni stvarnih podatkov, ki bi kazali na spremembo presnovnega vzorca zaradi prisotnosti sulfonamida, oksitetraciklina ali eritromicina. Zato pomembnejši medsebojni učinki s substrati CYP 450 2C9 ali 3A4 niso verjetni.

Izločanje
Bromheksin je zdravilo z visokim ekstrakcijskim razmerjem (po intravenskem dajanju v območju jetrnega krvnega pretoka 843-1073 ml/min, česar posledica so velike inter- in intraindividualne razlike (CV > 30 %)). Po vnosu radioaktivno označenega bromheksina se je približno 97.4 ± 1.9 % odmerka izločilo v obliki radioaktivnosti s sečem, od tega manj kot 1 % v obliki matične spojine. Koncentracije bromheksina v plazmi se manjšajo multieksponentno. Po dajanju enkratnih peroralnih odmerkov od 8 do 32 mg je bila končna razpolovna doba izločanja 6,6 do 31,4 ure. Ustrezna razpolovna doba za napoved farmakokinetike večkratnih odmerkov je približno 1 ura, torej po večkratnem odmerjanju ni prišlo do kopičenja (faktor kopičenja 1,1).

Splošno
Farmakokinetika bromheksina je sorazmerna z velikostjo odmerka v območju peroralnih odmerkov 8 do 32 mg.

O farmakokinetiki bromheksina pri starejših osebah ali bolnikih z ledvično ali jetrno insuficienco ni podatkov. Obsežne klinične izkušnje ne kažejo na pomembno manjšo varnost pri teh populacijah.

Ob sočasnem uživanju hrane se poveča raven bromheksina v plazmi.

Tudi raziskav o medsebojnem delovanju s peroralnimi antikoagulanti ali digoksinom niso izvajali. Na farmakokinetiko bromheksina sočasno dajanje ampicilina ali oksitetraciklina ne vpliva pomembneje. V primerjavi s prejšnjimi podatki niso odkrili pomembnih medsebojnih učinkov med bromheksinom in eritromicinom. Odsotnost kakršnihkoli poročil o pomembnejših medsebojnih učinkih med dolgotrajnim trženjem zdravila kaže, da bromheksin s temi zdravili nima večjih medsebojnih učinkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost bromheksinijevega klorida je bila majhna: peroralna LD_{50} znaša > 5 g/kg za podgane, > 4 g/kg za kunce, > 10 g/kg za pse in > 1 g/kg za novorojene podgane. Intraperitonealna LD_{50} za podgane je 2 g/kg. Vrednosti LD_{50} za sirup so pri miših in podganah >10 ml/kg. Pri teh odmerkih niso zasledili specifičnih kliničnih znakov toksičnosti.

V raziskavah o toksičnosti pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih, ki so trajale več kot 5 tednov, so miši prenašale odmerke po 200 mg/kg bromheksinijevega klorida, kar je odmerek brez škodljivih učinkov. Pri odmerkih po 2000 mg/kg je bila umrljivost velika. Pri maloštevilnih preživelih živalih so odkrili reverzibilno povečanje mase jeter in holesterola v serumu. Podgane so prenesle odmerke po 25 mg/kg nad 26 do 100 tednov, odmerki po 500 mg/kg pa so povzročili konvulzije in pogin. Zaradi vakuolnih sprememb so bili povečani hepatociti v osrednjem režnju. Neka druga raziskava, ki je trajala dve leti, je potrdila, da je prenašanje odmerkov do 100 mg/kg dobro, ob odmerkih po 400 mg/kg pa so se pri nekaj živalih sporadično pojavljale konvulzije.

Sirup BISOLVON (0,8 mg/ml) so podgane dobro prenašale do odmerka po 20 ml/kg, toda v osrednjem jetrnem režnju se je pojavila reverzibilna maščobna sprememba. V 6-tedenski raziskavi pri psih ni bilo lokalnega draženja in sistemske toksičnosti po intramuskularnem dajanju raztopine za injiciranje po 8 mg.

Bromheksinijev klorid v peroralnih odmerkih do 300 mg/kg (pri podganah) in 200 mg/kg (pri kuncih) ni deloval niti embriotoksično niti teratogeno (segmentu II). Po vnosu odmerkov do 300 mg/kg niso odkrili škodljivega učinka na plodnost (segment I). Škodljivih učinkov na perinatalni in postnatalni razvoj (segment III) ni imel odmerek po 25 mg/kg.

Bromheksinijev klorid ni učinkoval mutageno pri bakterijskem preskusu za mutacijo in določanju pojava mikrojeder v kostnem mozgu miši.

Dveletne raziskave na podganah, ki so prejemale odmerke do 400 mg/kg bromheksina, in na psih, ki so prejemali odmerke po 100 mg/kg, niso odkrile tumorogenega delovanja bromheksinijevega klorida.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVDC. Škatla vsebuje 2 pretisna omota po 10 tablet (20 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00288/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.7.1992
Datum zadnjega podaljšanja: 7.9.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 9. 2026