

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Bisolvon[®], 8 mg, tablete
INN: bromheksin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 8 mg bromheksin-hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 1 tableta sadrži 74 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Okrugle tablete bele boje, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom 51B na jednoj strani sa obe strane podeone linije i na drugoj strani utisnutom oznakom proizvođača.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

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

Ukoliko nije drugačije propisano, za Bisolvon tablete se preporučuju sledeće doze:

Odrasli i adolescenti preko 14 godina: 3 puta po 1-2 tablete 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: 3 puta po 1 tableta na dan (što odgovara 24 mg bromheksin-hidrohlorida/dan)

Za decu uzrasta ispod 6 godina na raspolaganju su prikladniji farmaceutski oblici leka sa manjim sadržajem aktivne supstance.

Dužina primene leka se određuje individualno, u zavisnosti od indikacije i toka bolesti.

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

Način primene

Tablete se uzimaju posle obroka sa dosta tečnosti.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Zabeležen je vrlo mali broj slučajeva teških reakcija na koži kao što su multififormni eritem, Stivens-Džonsonov 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 po sluzokoži), treba odmah potražiti savet lekara i obustaviti terapiju bromheksinom.

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

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili teškim oboljenjem jetre, Bisolvon 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 dugoročajne primene leka savetuje se povremena kontrola funkcije jetre.

Ovaj lek sadrži laktozu (74 mg po tableti). Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod kombinovane primene leka Bisolvon 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 placentnu barijeru. Studije na životinjama ne pokazuju direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

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

Dojenje

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se bromheksin izlučuje u mleko. Primena leka se ne preporučuje majkama za vreme dojenja.

Plodnost

Nisu vršene studije 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i 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 multiformni eritem, Stivens-Džonsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza i akutna generalizovana egzantematozna 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 indicirani kontrola cirkulacije i eventualno simptomatska terapija. Zbog niske toksičnosti bromheksina, ne treba preduzimati interventne mere radi smanjenja resorpcije, odnosno ubrzanja eliminacije. Osim toga zbog farmakokinetičkih karakteristika leka (visok 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 unosa veće količine leka, mogu se očekivati samo lakši simptomi, detoksikacija nije potrebna u slučaju unosa do 80 mg bromheksin-hidrohlorida (npr. 10 Bisolvon tableta od 8 mg). Kod mlađe dece je postavljena granica do 60 mg bromheksin-hidrohlorida (6 mg/kg telesne mase).

Objavljeno je da je kod 4 od 25 slučajeva predoziranja uzimanjem previsoke doze bromheksina došlo do povraćanja, kao i kod troje male dece do poremećaja svesti, ataksije, diplopije, lake metabolične acidoze i tahipnoje. I bez detoksikacije mala deca su ostala bez simptoma posle uzimanja 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 mukusa aktiviranjem cilijarnog epitela (mukocilijarni klirens). Posle primene 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 primene.

Resorpcija

Bromheksin se nakon oralne primene brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Posle oralne primene, čvrste i tečne formulacije 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 porasta koncentracije bromheksina u plazmi.

Distribucija

Posle 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 primene 32 mg i 64 mg bromheksina. U poređenju sa koncentracijama u plazmi, koncentracija u plućnom tkivu dva sata posle unošenja 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 tome 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 visok stepen ekstrakcije u hepatičnom protoku krvi, 843-1073 mL/min, što dovodi do velikih razlika između pojedinih pacijenata (CV>30%).

Po oralnom davanju 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 multieksponencijalno opadanje. Nakon primene pojedinačnih oralnih doza između 8 i 32 mg, terminalno poluvreme eliminacije bilo je u rasponu između 6,6 i 31,4 časa.

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 primene 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 ikakvih 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. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Bromheksin-hidrochlorid je pokazao malu akutnu toksičnost. Oralne vrednosti LD₅₀ iznosile su >5 g/kg kod pacova, >4 g/kg kod kunića, >10 g/kg kod pasa, i >1 g/kg kod tek rođenih pacova. Intraperitonealne vrednosti LD₅₀ kod pacova iznosile su 2 g/kg. Vrednosti LD₅₀ za formulacije sirupa bile su >10 mL/kg kod miševa i pacova. Pri ovim dozama nisu zabeleženi nikakvi specifični klinički znaci toksičnosti.

U ispitivanjima toksičnosti ponavljanih oralnih doza u trajanju od preko 5 nedelja, miševi su podnosili 200 mg/kg bromheksin-hidrochlorid opisivani su "bez vidljivih nivoa neželjenih dejstava" (NOAEL). Pri dozi od 2000 mg/kg, mortalitet je bio visok. Nekolicina preživelih životinja pokazala je reverzibilni porast težine jetre i holesterola u serumu. Pacovi su podnosili 25 mg/kg duže od 26 ili 100 nedelja, dok je sa dozama od 500 mg/kg dolazilo do konvulzija i smrti. Centrilobularni hepatociti su bili povećani zbog vakuolskih promena. 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 konvulzija sporadično kod nekih životinja. Psi su podnosili oralno davanje 100 mg/kg telesne mase tokom 2 godine bez neželjenih dejstava.

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.

In vitro bromheksin je pokazao hemolitičko dejstvo.

Mutageni i tumorogeni potencijal

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

Bromheksin-hidrochlorid nije pokazao ni tumorogeni potencijal u dvogodišnjim ispitivanjima na pacovima kojima je davan (do 400 mg/kg telesne mase), i psima (do 100 mg/kg telesne mase).

Reproduktivna toksičnost

Bromheksin-hidrochlorid nije bio ni embriotoksičan, niti teratogen pri oralnim dozama do 300 mg/kg telesne mase kod pacova i 200 mg/kg telesne mase kod kunića.

Fertilitet nije bio umanjen pri dozama 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

laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni, osušen;
magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je beli PVC/PVDC/Al blister koji sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD
Španskih boraca 3/VI, Beograd - Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-05485-17-001

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

Datum prve dozvole: 16.04.2008.
Datum poslednje obnove dozvole: 24.04.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2019.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00407-2019-8-003 od 06.11.2019.