

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ НА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

BISOLVON® сируп, 4mg/5ml.

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

5ml сируп содржи 4mg бромхексин хидрохлорид (1 мерна чашка).  
Помошни супстанции: течен малтитол (видете во дел 4.4).  
За целосна листа на ексципиенси, видете во дел 6.1.



### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Сируп.

Бистар до скоро бистар, безбоен до скоро безбоен раствор, со свеж мирис на овошје.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1. Терапевтски индикации

Секретолитичка терапија кај акутни и хронични бронхопулмонални заболувања, поврзани со прекумерна секреција и намален транспорт на слуз.

#### 4.2. Дозирање и начин на употреба

<i>Возрасни и деца над 14 години:</i>	3 пати на ден по 10ml - 20ml (што одговара на 24 до 48mg бромхексин хидрохлорид/ден).
<i>Деца од 6 - 14 години, како и пациенти со телесна маса под 50kg:</i>	3 пати на ден по 10ml (што одговара на 24mg бромхексин хидрохлорид/ден).
<i>Деца од 2 - 6 години</i>	3 пати на ден по 5ml (што одговара на 12mg бромхексин хидрохлорид /ден).

Приложената мерна чашка има соодветни поделки.

#### Начин на апликација и времетраење на третман

Времетраењето на терапијата треба да се одреди индивидуално, во зависност од индикацијата и состојбата на пациентот.

Без лекарски совет, Bisolvon сируп не треба да се зема повеќе од 4 до 5 дена.

#### 4.3 Контраиндикации

Bisolvon не смее да се користи кај пациенти за кои се знае дека се пречувствителни на бромхексин-хидрохлорид, левоментол или на било која помошна супстанција на препаратот (видете во дел 6.1).  
BISOLVON® сируп, 4mg/5ml не смее да се дава кај деца на возраст под 2 години освен под медицински надзор.

#### 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Забележани се исклучително ретки случаи на појава на тешки лезии на кожа како мултиформен еритем, Stevens Johnson-ов синдром(SJS)/ токсична епидермална некролиза (TEN) и акутна генерализирана егзаментозна пустилоза (AGEP) кои се поврзани со примена на

бромхексин хидрохлорид Ако се појават симптоми или знаци на прогресивен кожен исип (понекогаш асоциран со појава на блистери или мукозни лезии), веднаш треба да се побара совет од лекар и да се прекине со употребата на бромхексин.

Кај нарушена бронхомоторика и создавање на поголеми количини секрет (на пр. кај редок малигнен цилијарен синдром), Bisolvon сируп треба да се применува со претпазливост, поради можност од насобирање на секрет.

Во случај на ослабена функција на бубрег или тешко заболување на црниот дроб, Bisolvon сируп треба да се применува со посебна претпазливост (примена во подолги интервали или намалена доза).

Кај тешка инсуфициенција на бубрези, треба да се води сметка за насобирање на метаболити на бромхексин кои се создаваат во црниот дроб.

Особено при долготрајна примена на лекот се препорачува повремена контрола на функција на црниот дроб.

Пациенти со ретка наследна нетолерантност кон фруктоза, не би требало да земаат Bisolvon сируп.

5ml Bisolvon сируп содржи 2.5g малтитол сируп, што одговара на 2.4 g јаглехидрати. Оваа информација треба да се земе во предвид кај пациенти со дијабетес мелитус. Калориската вредност на течниот малтитол изнесува 2.3 kcal/g. Течниот малтитол може да има благо лаксативно дејство.

Овој медицински производ содржи левоментол. Кај деца помали од две години по контакт со назалната мукоза левоментол може да предизвика рефлексна апнеа и/или ларингоспазам (Kratschmer-ов рефлекс). Заради тоа, при употреба кај оваа возрасна група на пациенти, при апликацијата треба да се превземат посебни мерки на претпазливост за лекот да не дојде во контакт со слuzницата на носот. Доколку се јават симптоми како рефлексна апнеа и/или ларингоспазам треба веднаш да се побара медицинска помош заради потенцијалниот ризик од сериозни последици.

#### **4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

При комбинирана употреба на лекот Bisolvon со препарати кои ја смируваат кашлицата, поради ограничениот рефлекс на кашлање може да дојде до опасно насобирање на секрет, заради што е потребна претпазливост при комбинирана употреба на овие лекови.

#### **4.6. Употреба за време на бременост и доење**

##### Бременост

Испитувањата кај животни покажале дека бромхексин поминува низ плаценталната бариера. Студиите кај животни не покажуваат директни или индиректни штетни дејства на бременоста, ембрио/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (видете дел 5.3).

Во моментот не постојат податоци за употребата на бромхексин во тек на бременост. Bisolvon може да се употребува во тек на бременост само после внимателна проценка на односот корист и ризик. Особено во првиот триместар, не се препорачува употреба на лекот Bisolvon.

##### Доење

Испитувањата кај животни, покажале дека бромхексин се излачува во мајчиното млеко. Иако не се очекуваат несакани дејства кај доенчето, не се препорачува употреба на Bisolvon за време на доење.



### Плодност

Не се правени студии за влијанието на бромхексин на плодноста. Податоците од достапните претклинички испитувања не укажуваат дека бромхексин има било какво влијание на плодноста.

### **4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини**

Не е испитувано влијанието на лекот врз психофизичките способности при возење и ракување со машини.

### **4.8 Несакани дејства**

Честотата на појава на несакани дејства е класифицирана како:

Многу чести:	$\geq 1/10$ ;
Чести:	$\geq 1/100 < 1/10$ ;
Повремени:	$\geq 1/1000 < 1/100$ ;
Ретки:	$\geq 1/10000 < 1/1000$ ;
Многу ретки:	$< 1/10000$ ;
Непознати:	не може да се процени врз основа на расположливите податоци.



#### ***Пореметувања на имуниот систем,***

Ретки:	реакција на пречувствителност
Непознати:	анафилактична реакција (вклучувајќи и анафилактичен шок, ангиоедем и пруритус)

#### ***Пореметувања на кожа и поткожни ткива***

Ретки:	исип, уртикарија
Непознати:	тешки кожни реакции (вклучително мултиформен еритем, Steven-Johnson-ов синдром/токсична епидермална некролиза и акутна генерализирана егзантемозна пустулоза).

#### ***Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања***

Ретки:	bronхоспазам
Непознати:	диспнеа (како симптом на реакција на преосетливост)

#### ***Гастроинтестинални пореметувања***

Повремени:	гадење, болка во стомак, особено во горниот дел на стомакот, повраќање, дијареа.
------------	--

#### ***Општи пореметувања и пореметувања на местото на примена***

Помалку чести:	температура
----------------	-------------

### **Пријавување на суспектните несакани дејства**

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секое сомнително несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

### **4.9 Предозирање**

#### ***Симптоми на предозирање***

До денес, кај луѓе не се забележани сериозни симптоми на предозирање. До сега, познати симптоми кај случајно или намерно предозирање се идентични со познатите несакани реакции на лекот при препорачано дозирање и може да биде потребна примена на симптоматска терапија.

### *Терапија при предозирање*

Во случај на тешко предозирање, индицирана е контрола на циркулација и евентуално симптоматска терапија. Поради ниската токсичност на бромхексин, не треба да се превземаат интервентни мерки за намалување на ресорпцијата, односно забрзување на елиминацијата. Освен тоа, поради фармакокинетските карактеристики на лекот (висок волумен на дистрибуција, бавна редистрибуција и изразено врзување на протеините) не треба да се смета на важно влијание на елиминација по пат на дијализа или форсирана диуреза.

Бидејќи кај деца постари од 2 години и по внес на поголема количина од лекот, може да се очекуваат само благи симптоми и детоксикација не е потребна во случај на внес до 80mg бромхексин хидрохлорид (на пр. 100ml Bisolvon сируп); соодветен праг на подносливост за деца на возраст под 2 години е 60mg бромхексин хидрохлорид (6 mg/kg)

Објавено е дека кај 4 од 25 случаи на предозирање со земање на многу високи дози бромхексин, дошло до повраќање, додека кај 3 мали деца дошло до пореметување на свеста, атаксија, диплопија, лесна метаболна ацидоза и тахипнеа. И без детоксикација, кај малите деца не се појавиле симптоми на предозирање, по земање до 40mg бромхексин.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1. Фармакодинамски својства**

**Фармакотерапевтска група:**

муколитик.

**АТС код:**

R05CB02

Бромхексин е синтетски дериват на растителната активна супстанција васицин. Во испитувањата кај животни е докажано дека ја зголемува серозната бронхијална секреција. Бромхексинот го зголемува транспортот на слузи со намалување на вискозноста на мукусот и активирање на цилиарниот епител (мукоцилиарен клиренс).

Делува секретолитички и секретомоторно во бронхијалниот тракт. Клиничките студии покажале дека ја ублажува кашлицата и ја олеснува експекторацијата.

По примената на бромхексин, се зголемува концентрацијата на антибиотиците амоксицилин, еритромицин и окситетрацилин во спутум и во бронхијалниот секрет. *Клиничкото значење на овој ефект не е познато.*

### **5.2 Фармакокинетски својства**

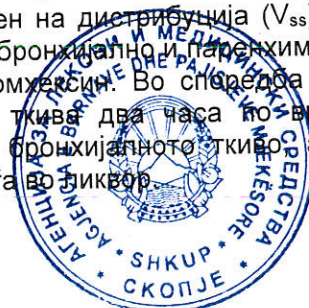
Бромхексинот покажува дозно зависна фармакокинетика во граница од 8mg-32mg по перорална апликација.

#### ***Ресорпција***

Бромхексинот, по перорална употреба, брзо и комплетно се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт. По перорална администрација, цврстата и течната формулација покажуваат слична биорасположивост. Апсолутната биорасположивост на бромхексин хидрохлорид е околу  $22,2 \pm 8,5\%$  за таблети и  $26,8 \pm 13,1\%$  за раствор. Метаболизмот на прв премин изнесува околу 75-80%. Истовремена употреба со храна доведува до зголемување на концентрацијата на бромхексин во плазма.

#### ***Дистрибуција***

По интравенската апликација, бромхексинот брзо и во голема мера се дистрибуира во целиот организам, при што средниот волумен на дистрибуција ( $V_{ss}$ ) изнесува  $1209 \pm 206L$  ( $19L/kg$ ). Дистрибуцијата во белите дробови (бронхијално и паренхимски ткиво) е испитувана по орална апликација на 32mg и 64mg бромхексин. Во споредба со концентрацијата во плазма, концентрацијата во белодробните ткива два часа по внесување на дозата е поголема за 1,5 -4,5 пати во бронхиоло - бронхијалното ткиво, а за 2,4 - 5,9 пати во белодробниот паренхим. Бромхексинот преоѓа во ликвор.



Неизменетиот бромхексин се врзува за плазматските протеини со 95%, при што покажува нерестриktivно врзување.

### **Метаболизам**

Бромхексин скоро целосно се метаболизира во хидроксилирани метаболити и во дибромантранилична киселина. Сите метаболити и самиот бромхексин се конјугираат во облик на N-глукуронид и O-глукуронид. Нема значајни податоци дали метаболитите би биле различни под дејство на сулфонамиди, окситетрациклин или еритромицин. Поради тоа малку се веројатни значајни интеракции со супстратите цитохром CYP450 2C9 или 3A4.

### **Елиминација**

Бромхексинот покажува висок степен на екстракција во хепатичниот проток на крв, 843 - 1073ml/мин што доведува до голема разлика помеѓу поединечни пациенти (CV > 30%).

По перорално давање на радиоактивно обележан бромхексин, околу  $97,4 \pm 1,9\%$  од аплицираната доза се излачува во вид на радиоактивитет со урина, а помалку од 1% во вид на основното соединение. Концентрација на бромхексин во плазмата покажува мултиекспоненцијално опаѓање. По примена на поединечни орални дози помеѓу 8mg и 32mg, терминалниот полуживот на елиминација бил во распон помеѓу 6,6 и 31,4 часа.

Релевантниот полуживот со кој се предвидува фармакокинетиката на повторувачка доза изнесува околу 1 час. Поради тоа не е забележано никакво акумулирање по повеќекратно дозирање (фактор на акумулација е 1,1).

### **Посебни популации на пациенти**

Не постојат податоци за фармакокинетиката на бромхексин кај постари или кај пациенти со ренално или хепатално заболување. Со обемното клиничко испитување докажано е дека нема потреба од загриженост кога бромхексин се употребува кај овие популации. Кај тешко заболување на црниот дроб, може да се очекува намалување на клиренсот на активната супстанција. Кај тешка инсуфициенција на бубрези, не е исклучено продолжување на полуживотот на елиминација на метаболитите на бромхексин.

### **Фармакокинетски интеракции**

Не се изведени студии за испитување на интеракциите со орални антикоагуланси и дигоксин. Фармакокинетиката на бромхексин значајно не влијае при истовремено давање на амицилин или окситетрациклин. Нема значајни интеракции помеѓу бромхексин и еритромицин.

Одсуство на било какви значајни интеракции во тек на долгогодишната употреба на овој лек на пазарот, докажува дека лекот не покажува јак потенцијал за интеракција со останатите лекови.

Можна е нитрозација на бромхексинот во физиолошки услови во желудник.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот**

Бромхексин хидрохлорид покажува ниска акутна токсичност: Оралните LD<sub>50</sub> вредности изнесувале >5g/kg кај стаорци, > 4g/kg кај зајци, >10g/kg кај кучиња и > 1g/kg кај новородени стаорци. Интраперитонеалните вредности LD<sub>50</sub> кај стаорци изнесувале 2g/kg. Вредноста на LD<sub>50</sub> за формулацијата сируп биле >10mL/kg кај стаорци и глвци. При вакви акутни дози, не се забележани специфични знаци на токсичност.

При испитување на токсичноста со повторливи дози во траење од 5 недели, глвците поднесувале доза од 200mg/kg бромхексин хидрохлорид опишани "без видливи нивоа на несакани дејства" (NOAEL).

При дози од 2000mg/kg, морталитетот бил висок. Кај преживеаните животни забележан е реверзибилен пораст на тежината на црниот дроб и холестеролот во серумот. Стаорците добро поднесувале 25mg/kg, повеќе од 26 до 100 недели, додека со дози од 500mg/kg дошло до конвулзија и смрт. Центрилобуларните хепатоцити биле зголемени поради



вакуоларните промени. Уште со една студија во траење од 2 години се потврдува дека доза до 100mg/kg добро се поднесува, додека при дози од 400mg/kg, доаѓа до конвулзија кај некои животни. Кучињата поднесувале орални дози од 100mg/kg (NOAEL) преку 2 години.

Bisolvon сируп (0.8mg/ml), стаорците добро го поднесувале во дози до 20ml/kg во текот на 4 недели, со реверзибилни центрилобуларни масни промени во хепарот.

Ин витро, бромхексин хидрохлорид покажува хемолитичко дејство.

### **Мутаген и тумороген потенцијал**

Бромхексин хидрохлорид не покажува мутаген потенцијал при огледување на бактерии и микронуклеосен тест на коскената срцевина кај глвци.

Бромхексин хидрохлорид не покажува ниту тумороген потенцијал во двегодишните испитувања кај стаорци на кои им се давале дози (до 400mg/kg телесна тежина) и на кучиња со дози (до 100mg/kg телесна тежина).

### **Репродуктивна токсичност**

Бромхексин хидрохлорид не бил ембриотоксичен ниту тератоген при перорални дози до 300mg/kg телесна тежина кај стаорци и 200mg/kg телесна тежина кај зајци.

Фертилитетот не бил ослабен и при дози до 300mg/kg телесна тежина.

Пери- и постнаталниот развој не бил загрозен. Вредноста на NOAEL во тек на пери и постнаталниот развој изнесува 25mg/kg телесна тежина.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

- арома на цреша
- арома на чоколадо
- бензоева киселина
- левоментол
- течен малтитол
- сукралоза
- пречистена вода.

### **6.2 Инкомпатибилност**

Не се познати.

### **6.3 Рок на траење**

3 години.

12 месеци по прво отворање.

### **6.4 Начин на чување**

Да се чува во оригинално пакување, заради заштита од светлина.  
Лекот да се чува на места недостапни за деца!

### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

Шише од темно кафеаво стакло (Тип III) со пластичен затворац и мерна чашка.



Големина на пакувањето: Оригинално пакување од 200 ml.

**6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребени производи односно отпадните материјали**

Неупотребениот лек се уништува согласно локалните прописи.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

САНОФИ-АВЕНТИС МАКЕДОНИЈА доел Луј Пастер 11/1-4, 1000, Скопје Република Северна Македонија

**8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**  
Декември 2019.

