BISOLVON

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisolvon Slijmhoest 8 mg tabletten
Bisolvon Slijmhoest 8 mg/5 ml siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

– Bisolvon Slijmhoest 8 mg tabletten: één tablet bevat 8 mg broomhexinehydrochloride.
– Bisolvon Slijmhoest 8 mg/5 ml siroop: 5 ml siroop bevat 8 mg broomhexinehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:
Bisolvon Slijmhoest 8 mg tabletten bevat 74 mg *lactose*.
Bisolvon Slijmhoest 8 mg/5 ml siroop bevat 2,5 g maltitol en 6,35 mg benzoëzuur (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

- Tabletten
- Siroop

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bisolvon Slijmhoest tabletten/siroop is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar:

Aangewezen voor de symptomatische behandeling van aandoeningen van de luchtwegen die gepaard gaan met een stoornis van de mucusafscheiding of -eliminatie:
- acute bronchitis, tracheobronchitis, chronische bronchitis
- chronische obstructieve bronchopulmonale aandoeningen, bronchiëctasieën
- acute sinusitis, chronische sinusitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten:
Gebruikelijke dosis: 8 mg per inname, tot 3 x per dag; 8 mg komt overeen met:

- 1 tablet à 8 mg
- 5 ml siroop à 8 mg/5 ml

De maximale dagdosis is 48 mg in het begin van de behandeling.

De maximale dagelijkse dosis die aan het begin van de behandeling eventueel nodig is, mag niet hoger zijn dan tweemaal de aanbevolen dagdosis voor volwassenen en kinderen.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 10 jaar:
Dezelfde dosering als voor volwassenen en adolescenten.

Kinderen van 5 tot 10 jaar:
Gebruikelijke dosis: 4 mg per inname, tot 3 x per dag; 4 mg komt overeen met:

- ½ tablet à 8 mg
- 2,5 ml siroop (= ½ maatje) à 8 mg/5 ml

Kinderen van 2 tot 5 jaar:
Gebruikelijke dosis: 2 mg per inname, tot 3 x per dag; 2 mg komt overeen met:

- 1,25 ml siroop (= ¼ maatje) à 8 mg/5 ml

In geval van acute respiratoire aandoeningen, is een medisch advies noodzakelijk als de symptomen niet verbeteren **na 4-5 dagen** of als ze erger worden tijdens de behandeling.

In geval van lever-/nierinsufficiëntie: zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
Siroop: zuiver in te nemen, zonder verdunning.

Siroop zonder suiker, geschikt voor diabetici en kleine kinderen (vanaf 2 jaar).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Niet gebruiken bij kinderen jonger dan 2 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In samenhang met de toediening van expectorantia als broomhexine zijn zeer zeldzame gevallen van ernstige huidlaesies gemeld, zoals het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse (TEN). Deze gevallen konden voor het grootste deel worden verklaard door de onderliggende ziekte van de patiënt en/of gelijktijdige medicamenteuze behandeling. Daarnaast kunnen patiënten tijdens de aanvangsfase van het syndroom van Stevens-Johnson of TEN eerst aspecifieke prodromale griepverschijnselen vertonen, bijvoorbeeld koorts, pijn, rinitis, hoesten en keelpijn. Deze aspecifieke prodromale griepverschijnselen kunnen misleidend zijn en het is mogelijk dat een symptomatische behandeling met een geneesmiddel voor verkoudheid en hoesten wordt ingesteld. Bij nieuwe laesies van de huid of het slijmvlies is daarom onmiddellijk medisch advies vereist en moet de behandeling met broomhexine uit voorzorg worden stopgezet.

Patiënten met zeldzame erfelijke ziekten: Het gebruik van Bisolvon Slijmhoest is gecontra-indiceerd bij patiënten met zeldzame erfelijke ziekten van onverenigbaarheid met bepaalde hulpstoffen van dit geneesmiddel.
Bisolvon Slijmhoest 8 mg tabletten bevat 74 mg *lactose*. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Bisolvon Slijmhoest 8 mg/5 ml siroop bevat 2,5 g *maltitol*. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Bisolvon Slijmhoest 8 mg/5 ml siroop bevat *benzoëzuur*. Dit middel bevat 6,35 mg benzoëzuur in elke doseringseenheid (maatje = 5 ml), overeenkomend met 1,27 mg/ml.

Lever-/nierinsufficiëntie: In geval van nierinsufficiëntie of een ernstige leveraandoening, mag Bisolvon Slijmhoest alleen worden gebruikt na overleg met een arts. Zoals bij ieder geneesmiddel dat door de lever wordt gemetaboliseerd en door de nieren wordt uitgescheiden, kan een accumulatie van broomhexinemetabolieten in de lever optreden als gevolg van een ernstige nierinsufficiëntie.

Aangezien mucolytica de gastro-mucosale barrière kunnen verstoren, moet broomhexine met voorzichtigheid gebruikt worden bij ulcuspatiënten.
Als de patient geen sputum kan ophoesten, moeten de luchtwegen, zo nodig, worden vrijgehouden door posturale drainage of door aspiratie.
Associatie van een geneesmiddel dat de expectoratie bevordert met een hoeststillend middel is onlogisch.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van broomhexine en antibiotica (amoxicilline, cefuroxim, erythromycine, doxycycline) kan aanleiding geven tot een verhoogde antibiotica-concentratie in de longen.
Geen enkele andere klinisch significante interactie werd gerapporteerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van broomhexine bij zwangere vrouwen.
De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3.).
Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Bisolvon Slijmhoest te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Het is niet bekend of broomhexine of broomhexinemetabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.
Uit de beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat broomhexine/metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).
Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.
Bisolvon Slijmhoest mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen studies verricht naar het effect van Bisolvon Slijmhoest op de vruchtbaarheid bij de mens. Op grond van de beschikbare preklinische ervaring zijn er geen aanwijzingen voor mogelijke effecten van het gebruik van broomhexine op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bisolvon Slijmhoest heeft slechts een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het gebruik van broomhexine kan echter duizeligheid (zie rubriek 4.8) veroorzaken. Hiermee moet rekening gehouden worden bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn gerelateerd aan het maag-darmkanaal, zoals bijvoorbeeld buikpijn, misselijkheid, braken en diarree. Overgevoeligheidsreacties komen zelden voor. Bijwerkingen zoals anafylactische reacties, waaronder anafylactische shock, angio-oedeem en bronchospasmen, zijn sporadisch gemeld.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en volgens de volgende indeling:
Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties
Niet bekend: anafylactische shock, anafylactische reacties

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, hoofdpijn

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: bronchospasme, kortademigheid

Maag-darmstelselaandoeningen

Soms: braken, diarree, misselijkheid, pijn in de bovenbuik, dyspepsie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: huiduitslag, urticaria

Niet bekend: angio-oedeem, pruritis, Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse

Lever- en galaandoeningen
Zeer zelden: toename van de transaminases

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Bisolvon Slijmhoest is erg groot ; enkel dosissen van de orde van grootte van 50 maal de therapeutische dosis zouden aanleiding kunnen geven tot hypotensie.
Er is tot nu toe geen specifiek symptoom van overdosering gemeld bij de mens. De symptomen die werden gemeld na accidentele overdosering en/of medicatiefouten komen overeen met de gekende bijwerkingen van Bisolvon Slijmhoest in de aanbevolen dosis, en vereisen een symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: mucolyticum/vloeibaarmakend middel
ATC-code: R05CB02

Broomhexine is een actief bestanddeel van de Indische plant Adhatoda vasica Nees.
De stof maakt viskeuze bronchiale secreties vloeibaar en bevordert de expectoratie.
Broomhexine vermindert de viscositeit van de secreties van de luchtwegen door fragmentatie van de zure mucopolysaccharidevezels. Daardoor verbetert het mucociliair transport en stijgt de antibiotica-concentratie in de bronchi.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Broomhexine, een lipofiele stof, wordt snel en volledig uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt na 1 uur bereikt. Na orale toediening van de vaste en vloeibare vormen is de biologische beschikbaarheid soortgelijk. Bij orale toediening treedt het effect op na ongeveer 30 minuten, en bij inhalatie na 10 tot 15 minuten.
De absolute biologische beschikbaarheid van broomhexinehydrochloride was voor Bisolvon Slijmhoest tabletten 22,2 +/- 8,5%. Het first-passeffect bedraagt ongeveer 75-80%. Gelijktijdige toediening van voedsel leidt tot een verhoogde plasmaconcentratie van broomhexine.

Distributie
Na intraveneuze toediening wordt broomhexine snel en ruim verdeeld in het lichaam, met een gemiddeld verdelingsvolume (Vss) tot 1209 +/- 206 liter (19 liter/kg). De verdeling in het longweefsel (van de bronchi en het parenchym) is onderzocht na orale toediening van 32 mg en 64 mg broomhexine. Vergeleken met de plasmaconcentraties waren de pulmonale concentraties 2 uur na toediening 1,5-3,2 keer hoger in de bronchiolen en bronchi, en 2,4-5,9 keer hoger in het parenchym. Broomhexine in ongewijzigde vorm is voor 95% gebonden aan plasma-eiwitten (niet-restrictieve binding).
De verdeling over longweefsel (bronchiaal en parenchymaal) werd onderzocht na intraveneuze toediening van 8 mg en 16 mg broomhexine. De longweefselconcentraties twee uur na de dosis waren 4,2 -4,5 keer hoger in de bronchiolo-bronchiale weefsels en tussen 4,0 en 5,7 keer hoger in longparenchym vergeleken met de plasmaconcentraties.
Onveranderd broomhexine wordt voor 95% aan plasma-eiwitten gebonden (niet-restrictieve binding).

Biotransformatie
Broomhexine wordt snel en vrijwel volledig omgezet in diverse gehydroxyleerde metabolieten en dibroomantranilzuur. De metabolieten en broomhexine zelf worden meest waarschijnlijk geconjugeerd in de vorm van N-glucuroniden et O-glucuroniden. Ambroxol is een actieve metaboliet van bromhexine. Er zijn geen substantiële aanwijzingen dat sulfamiden, oxytetracycline of erytromycine van invloed zijn op de metabolisatie. Relevante interacties met substraten van CYP 450 2C9 of 3A4 zijn dus onwaarschijnlijk.

Eliminatie
Bromhexine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden langs de nieren (85%) onder vorm van talrijke glucuro- en sulfoconjugaten.
Broomhexine is een geneesmiddel met een hoog eliminatievermogen, aangezien het eliminatievermogen varieert van 843 tot 1073 ml/min (VC > 30%), wat dicht aanleunt bij de totale lever-bloedstroom. Na toediening van radioactief gemerkte broomhexine werd ongeveer 97,4 +/- 1,9% van de dosis in radioactieve vorm teruggevonden in de urine, met minder dan 1% van de oorspronkelijke verbinding. De plasmaspiegels van broomhexine nemen op multi-exponentiële wijze af. Na toediening van eenmalige orale dosissen tussen 8 en 32 mg lag de halfwaardetijd voor volledige eliminatie tussen 6,6 en 31,4 uur. De relevante halfwaardetijd voor het voorspellen van de farmacokinetiek van meerdere dosissen is ongeveer 1 uur. Na toediening van meerdere dosissen is dan ook geen enkele accumulatie waargenomen. (accumulatiefactor van 1,1)

Lineariteit
Broomhexine vertoont een dosisproportionele farmacokinetiek na orale toediening van een dosis tussen 8 en 32 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Broomhexinehydrochloride was noch embryotoxisch, noch teratogeen aan dosissen tot 300 mg/kg bij ratten en 200 mg/kg bij konijnen. De NOAEL bedroeg tijdens de peri- en postnatale ontwikkeling 25 mg/kg bij de rat.

Broomhexinehydrochloride vertoonde geen enkel mutageen potentieel bij de test op bacteriële mutatie en de beenmergmicronucleustest bij muizen.

Broomhexinehydrochloride vertoonde geen tumorverwekkend potentieel in 2-jarige studies bij ratten die tot 400 mg/kg kregen en bij honden die tot 100 mg/kg kregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletten: Lactose monohydraat – Gedroogd Maïszetmeel – Magnesiumstearaat – gezuiverd water

Siroop: Levomenthol – Kersenaroma – Chocolade-aroma – Benzoëzuur – Vloeibaar maltitol – Sucralose – Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

- Tabletten: 3 jaar
- Siroop: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- Tabletten: bewaren beneden 30°C.
- Siroop: bewaren tussen 15°C en 25°C, in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Tabletten à 8 mg *(blister PVC/PVDC/alu)*: doos met 50 tabletten met merkteken "51B 51 B".
- Siroop à 8 mg/5 ml (1 maatje = 8 mg): fles van 200 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Opella Healthcare Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- Tabletten: BE119226
- Siroop: BE142956

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:
Tabletten: 18.03.1980 - Siroop: 20.06.1988
B. Datum van laatste hernieuwing: 08.12.2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum goedkeuring: 12/2025