

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisolvon tabletten, 8 mg.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bisolvon tabletten bevatten als werkzaam bestanddeel 8 mg broomhexinehydrochloride (= N-cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibroombenzyl)-amine-hydrochloride).

Hulpstof: Bisolvon tabletten bevatten 74 mg lactose per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Bij vastzittende hoest, ter vergemakkelijking van het ophoesten indien dit door taai slijm wordt bemoeilijkt.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Bisolvon tabletten is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen onder 2 jaar (zie rubriek 4.3) en niet geschikt voor gebruik bij kinderen onder 5 jaar.

#### Dosering

##### Volwassenen en kinderen boven 10 jaar

3 maal daags 4-16 mg.

##### Kinderen van 5-10 jaar

3 maal daags 4-8 mg

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Kinderen onder 2 jaar.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als de symptomen van een acute luchtwegaandoening niet snel verbeteren of erger worden tijdens gebruik moet medisch advies worden gezocht.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een actief ulcus pepticum of een ulcus-anamnese. Patiënten moeten bedacht zijn op een toename in de secretie-flow in de luchtwegen.

Er zijn meldingen gemaakt van ernstige huidreacties zoals erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) die gerelateerd zijn aan de toediening van broomhexinehydrochloride. Als er tekenen

of symptomen zijn van een voortschrijdende huiduitslag (soms gepaard gaande met blaren of beschadigde slijmvliezen), dient behandeling met broomhexinehydrochloride direct te worden stopgezet en medisch advies te worden ingewonnen.

### Hulpstoffen

Bisolvon tabletten bevatten als hulpstof o.a. 222 mg lactose per dagelijkse aanbevolen dosis (in het geval van een dubbele dosis bij het begin van de behandeling voor volwassenen is dit 444 mg). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, moeten dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van broomhexine en antibiotica (amoxicilline, erythromycine, doxycycline, cefuroxim) leidt tot hogere antibiotica-spiegels in het longweefsel.

Er zijn geen klinisch relevante negatieve interacties bekend met broomhexine.

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

#### Zwangerschap

Broomhexine passeert de placenta. Hoewel gepubliceerde gegevens ontbreken, wijst ruime, niet-gedocumenteerde ervaring met het gebruik van broomhexine tijdens de zwangerschap niet op schadelijke effecten bij de foetus. Gegevens uit dierproeven geven geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling.

Daar gepubliceerde gegevens ontbreken, verdient het de voorkeur uit voorzorg Bisolvon niet tijdens de zwangerschap te gebruiken, tenzij duidelijk noodzakelijk.

#### Borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over de uitscheiding van broomhexine in de moedermelk. Het risico voor het kind is onbekend. Om deze reden mag Bisolvon niet worden gebruikt bij het geven van borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies verricht naar het effect van broomhexine op de vruchtbaarheid bij de mens. Beschikbare preklinische gegevens laten zien dat er als gevolg van het gebruik van broomhexine geen effecten op de vruchtbaarheid zijn te verwachten.

### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Er zijn geen studies verricht naar het effect van Bisolvon op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het gebruik van broomhexine kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij activiteiten zoals het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van de volgende overeenkomst: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

*Tabel van bijwerkingen per orgaansysteem*

Orgaansysteem	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoelighedsreacties	zelden

Anafylactische reacties inclusief anafylactische shock, angio-oedeem en pruritus	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Bronchospasmen	niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Milde gastro-intestinale bijwerkingen	vaak
Pijn in de bovenbuik	soms
Misselijkheid	soms
Braken	soms
Diarree	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Huiduitslag	zelden
Urticaria	zelden
Ernstige bijwerkingen van de huid (inclusief erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose)	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Transpireren	soms
Onderzoeken	
Transaminasen verhoogd	soms

#### 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

Specifieke symptomen van overdosering zijn niet waargenomen. Uit rapporten over onbedoelde overdosering of medicatiefouten blijkt dat de waargenomen symptomen vergelijkbaar zijn met de bekende bijwerkingen van Bisolvon bij gebruik van de aanbevolen dosering. Deze symptomen vergen mogelijk symptomatische behandeling.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: mucolytica

ATC-code: R05CB02

Broomhexine is een synthetisch derivaat van de plantaardige actieve stof vascine. Preklinisch is aangetoond dat broomhexine het vloeibare gedeelte van het bronchussecreet vergroot. Broomhexine bevordert de slijmafvoer door de viscositeit te verminderen en door het ciliaire epitheel te activeren (mucociliaire klaring).

In klinische studies had broomhexine een secretolytisch effect in de luchtwegen, waardoor het ophoesten wordt vergemakkelijkt en de hoestprikkel vermindert.

Gelijktijdig gebruik van broomhexine en antibiotica (amoxicilline en erythromycine) leidt tot hogere antibiotica-spiegels in het sputum en bronchopulmonair secret.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Broomhexine wordt snel en compleet geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van broomhexine uit vaste formuleringen en drank (oplossing) vergelijkbaar. De absolute biologische beschikbaarheid van Bisolvon tabletten bedraagt  $22,2 \pm 8,5\%$  en  $26,8 \pm 13,1\%$  van Bisolvon drank. Het first-pass effect van broomhexine is ongeveer 75%-80%. Wanneer broomhexine tegelijkertijd wordt ingenomen met voedsel neemt de plasmaspiegel van broomhexine toe. Na orale toediening nemen de  $C_{max}$  en AUC-waarden proportioneel toe met de dosis over een range van 8-32 mg. Steady-state plasmaspiegels worden na 3 dagen bereikt. Er is geen accumulatie na toediening van meervoudige doses.

### Distributie

Broomhexine is voor het grootste gedeelte (95%) aan plasma-eiwitten gebonden. Na intraveneuze toediening wordt broomhexine snel door het hele lichaam verdeeld met een gemiddeld verdelingsvolume van  $1209 \pm 206$  liter. De distributie in longweefsel (bronchiaal en parenchymaal) is onderzocht na orale toediening van 32 mg en 64 mg broomhexine. Twee uur na de toediening waren in vergelijking met plasmaspiegels de concentraties in bronchiaal longweefsel 1,5 tot 4,5 keer hoger en in parenchymaal longweefsel 2,4 tot 5,9 keer hoger. Uit dierproeven is gebleken dat broomhexine de bloedhersenbarrière en de placenta passeert. Verwacht wordt dat de stof wordt uitgescheiden in de moedermelk.

### Metabolisme

Broomhexine wordt bijna geheel in de lever gemetaboliseerd door middel van N-demethylatie en hydroxylatie gevolgd door glucurodinering en sulfatering. Ten minste 10 verschillende broomhexine metabolieten zijn in het plasma aangetoond, waaronder de farmacologisch actieve metaboliet ambroxol.

### Eliminatie

Na toediening van radioactief broomhexine werd  $97,4 \pm 1,9\%$  van de dosis als radioactiviteit teruggevonden in de urine, waarvan minder dan 1 % in ongemetaboliseerde vorm. De plasmaspiegel van broomhexine laat een multiexponentiele afname zien. De eliminatiehalfwaardetijd varieerde tussen de 7 en 31 uur na toediening van één orale dosis over de dosis-range 8 en 32 mg. Van deze parameter zijn waarden met grote inter- en intra-individuele variabiliteit waargenomen.

### Speciale groepen

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over het gebruik van broomhexine bij ouderen of bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. In het geval van ernstige leverinsufficiëntie kan een afname in de klaring van broomhexine worden verwacht terwijl in het geval van ernstige nierinsufficiëntie accumulatie van de metabolieten niet kan worden uitgesloten. Ruime klinische ervaring bij deze patiëntgroepen hebben echter geen relevante veiligheidsrisico's aangetoond.

## 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, maiszetmeel, magnesiumstearaat (E470B).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid van Bisolvon tabletten met andere geneesmiddelen bekend.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Geen speciale bewaartemperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking (PVC/PVDC/AL) met 50 stuks.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bisolvon tabletten zijn in het register ingeschreven onder RVG 09246.

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 december 1981.

Datum van hernieuwing van de vergunning: 10 december 2016.

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 15 juli 2023.