Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisolvon Hustentropfen
10 mg/5 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoff: Bromhexinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5ml Lösung enthalten 10 mg Bromhexinhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Lösung enthält 1 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre nehmen 3-mal täglich 4 bis 8 ml Bisolvon Hustentropfen (entspricht 24 bis 48 mg Bromhexinhydrochlorid/Tag).

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 14 Jahren sowie Patienten unter 50 kg Körpergewicht nehmen 3-mal täglich 4 ml Bisolvon Hustentropfen (entspricht 24 mg Bromhexinhydrochlorid/Tag).

Kindern unter 6 Jahren werden 3-mal täglich 2 ml Bisolvon Hustentropfen gegeben (entspricht 12 mg Bromhexinhydrochlorid/Tag).

Über die Dauer der Anwendung ist je nach Indikation und Krankheitsverlauf individuell zu entscheiden.

Ohne ärztlichen Rat sollten Bisolvon Hustentropfen nicht länger als 4 - 5 Tage eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Bromhexinhydrochlorid, Methyl-4-hydroxybenzoat oder einen anderen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Bromhexinhydrochlorid gab es Berichte über schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Daher sollte im Falle von Symptomen oder Anzeichen eines progredienten Hautauschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Bromhexinhydrochlorid unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollten Bisolvon Hustentropfen wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung dürfen Bisolvon Hustentropfen nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden.

Bei schwerer Niereninsuffizienz muss mit einer Kumulation der in der Leber gebildeten Metaboliten von Bromhexin gerechnet werden.

Insbesondere bei längerfristiger Behandlung ist eine gelegentliche Überwachung der Leberfunktion anzuraten.

Bisolvon Hustentropfen dürfen bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei kombinierter Anwendung von Bisolvon Hustentropfen mit Antitussiva kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Zur Anwendung von Bromhexin bei Schwangeren gibt es nur sehr begrenzte Daten.
Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktionstoxizität schließen.
Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Bromhexin in der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit:
Der Wirkstoff Bromhexin geht im Tierversuch in die Muttermilch über. Eine Anwendung während der Stillzeit ist nicht empfohlen.

Fertilität:
Es sind keine Studien zur Auswirkung von Bisolvon auf die Fertilität durchgeführt worden.
Verfügbare präklinische Untersuchungen geben keine Hinweise auf eine veränderte Fertilität durch die Einnahme von Bromhexin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine Studien zur Auswirkung von Bisolvon auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt worden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen
Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock, Angioödem und Juckreiz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Hautausschlag, Urtikaria
Nicht bekannt: Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Selten: Bronchospasmus
Nicht bekannt: Dyspnoe (als Symptom einer Überempfindlichkeitsreaktion)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen, insbesondere Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Fieber

Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Gefährliche Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen bisher nicht bekannt geworden. Die bislang beobachteten Symptome bei versehentlicher oder vorsätzlicher Überdosierung sind mit den bekannten Nebenwirkungen identisch. Sie bedürfen ggf. einer symptomatischen Behandlung.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Nach exzessiver Überdosierung sind Kreislaufüberwachung und ggf. symptomatische Therapiemaßnahmen angezeigt. Aufgrund der geringen Toxizität von Bromhexin kann auf eingreifendere Maßnahmen zur Verminderung der Resorption bzw. zur Beschleunigung der Elimination im Allgemeinen verzichtet werden. Darüber hinaus ist aufgrund der pharmakokinetischen Charakteristik (hohes Verteilungsvolumen, langsame Rückverteilungsvorgänge und hohe Proteinbindung) auch nicht mit einer wesentlichen Beeinflussung der Elimination durch Dialyse oder forcierte Diurese zu rechnen.

Da bei Kindern ab 2 Jahren auch nach Ingestion größerer Mengen nur mit leichteren Symptomen zu rechnen ist, kann auf eine Dekontamination bei Einnahme bis zu 80 mg Bromhexinhydrochlorid (z. B. 40 ml Bisolvon Hustentropfen) verzichtet werden; bei jüngeren Kindern wird die entsprechende Grenze bei 60 mg Bromhexinhydrochlorid (6 mg/kg KG) angegeben.

Es wurde eine Kasuistik veröffentlicht, nach der es bei 4 von 25 Fällen überhöhter Bromhexindosen zu Erbrechen sowie bei 3 Kleinkindern zu Bewusstseinstrübung, Ataxie, Diplopie, leichter metabolischer Azidose und Tachypnoe kam. Kleinkinder blieben nach einer Einnahme von bis zu 40 mg Bromhexin auch ohne Dekontamination symptomlos.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mukolytika
ATC-Code: R05 CB

Bromhexin ist ein synthetisches Derivat des pflanzlichen Wirkstoffes Vasicin. Es wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass es den Husten lindert und das Abhusten erleichtert. Im Tierversuch steigert es den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels wird der Abtransport des Schleims gefördert. Nach der Anwendung von Bromhexin werden die Konzentrationen der Antibiotika Amoxicillin, Erythromycin und Oxytetracyclin im Sputum und im Bronchialsekret gesteigert. Die klinische Relevanz dieses Effektes ist unklar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bromhexin zeigt im oralen Dosisbereich zwischen 8 und 32 mg eine dosisproportionale Pharmakokinetik.

Resorption
Bromhexin wird nach oraler Gabe schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Feste und flüssige Formen zeigen nach oraler Anwendung eine vergleichbare Bioverfügbarkeit. Die absolute Bioverfügbarkeit von Bromhexinhydrochlorid liegt bei 22,2 +/- 8,5 % für Tabletten und 26,8 +/- 13,1 % für die Lösung. Der First-Pass-Effekt liegt bei 75 - 80 %.
Bei gleichzeitiger Einnahme von Nahrungsmitteln erhöht sich die Plasmakonzentration von Bromhexin.

Verteilung
Nach intravenöser Verabreichung wird Bromhexin schnell über den ganzen Körper verteilt. Das mittlere Verteilungsvolumen (V_{ss}) beträgt 1209 +/- 206 l (19 l/kg). Die Verteilung in das bronchiale und parenchymale Lungengewebe wurde nach oraler Gabe von 32 und 64 mg Bromhexin untersucht. Es wurde 2 Stunden nach der Einnahme eine Anreicherung im Lungengewebe um den Faktor 1,5 – 3,2 im bronchialen/bronchiolären Gewebe und um den Faktor 2,4 bis 5,9 im pulmonalen Parenchym gegenüber dem Plasmaspiegel gefunden. Bromhexin ist liquorgängig. Die Plasmaeiweißbindung beträgt für Bromhexin 95 %, dabei zeigt Bromhexin ein nicht restriktives Bindungsverhalten.

Metabolismus
Bromhexin wird nahezu vollständig metabolisiert. Es entsteht eine Reihe von hydroxylierten Produkten sowie Dibromanthranilsäure. Alle Metaboliten werden wie die Muttersubstanz Bromhexin hauptsächlich in N- und O-Glucuronide umgewandelt.
Es gibt keine Hinweise für eine Veränderung des Abbauweges bei kombinierter Anwendung mit Sulfonamiden, Oxytetracyclin oder Erythromycin.
Daraus wird geschlossen, dass relevante Interaktionen mit CYP 450 2C9 oder 3A4 unwahrscheinlich sind.

Elimination
Die Clearance von Bromhexin liegt bei 843 - 1073 ml/min und damit im Bereich des hepatischen Blutflusses, was darauf hinweist, dass Bromhexin ein Wirkstoff mit hohem hepatischem Extraktionskoeffizienten ist. Der Variationskoeffizient für die Clearance ist > 30 %.
Nach oraler Verabreichung von radioisotopenmarkiertem Bromhexin werden 97,4 +/- 1,9 % der Dosis im Urin wieder gefunden, davon weniger als 1 % als Muttersubstanz. Die Abnahme der Plasmaspiegel verläuft mehrphasig. Nach Gabe von oralen Einzeldosen zwischen 8 und 32 mg Bromhexin findet man eine terminale Halbwertszeit zwischen 6,6 und 31,4 Stunden.
Die relevante Halbwertszeit für die Abschätzung der Kinetik nach Mehrfachdosierung beträgt etwa 1 Stunde. Deshalb konnte nach der Mehrfachdosierung kein Hinweis auf Kumulation gefunden werden. Der Kumulationsfaktor beträgt 1,1.

Spezielle Patientengruppen
Zur Pharmakokinetik von Bromhexin bei Älteren oder bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz liegen keine Untersuchungen vor. Aus den Erfahrungen in der breiten Anwendung der Substanz lässt sich kein erhöhtes Risiko für diese Personengruppen ableiten. Bei schwerer Lebererkrankung ist eine Verringerung der Clearance der Muttersubstanz zu erwarten. Bei schwerer Niereninsuffizienz ist eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit der Bromhexinmetaboliten nicht ausgeschlossen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Zur Interaktion mit oralen Antikoagulanzien und Digoxin wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Ampicillin oder Oxytetracyclin ist ohne Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bromhexin. Auch bei der Anwendung von Erythromycin konnten im historischen Vergleich keine relevanten Interaktionen festgestellt werden.
Da es während der langjährigen Anwendung keine Berichte zu relevanten Interaktionen gegeben hat, kann angenommen werden, dass kein bedeutsames Potential für Interaktionen mit diesen Medikamenten vorhanden ist.

Eine Nitrosierung von Bromhexin unter physiologischen Bedingungen im Magen ist möglich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bromhexinhydrochlorid zeigt nur eine geringe akute Toxizität. Die oralen LD_{50} Werte liegen bei > 5 g/kg KG (Ratte), > 4 g/kg KG (Kaninchen), > 10 g/kg KG (Hund) sowie > 1 g/kg KG bei neugeborenen Ratten. Der i. p. LD50 Wert liegt bei 2 g/kg KG (Ratte). Der LD_{50} Wert für den

Hustensaft ist > 10 ml/kg KG (Maus und Ratte). Bei diesen Dosen wurden keine spezifischen Anzeichen einer Intoxikation beobachtet.

In Studien zur wiederholten Anwendung über 5 Wochen tolerierten Mäuse Dosierungen mit 200 mg/kg KG ohne erkennbare Symptome. Diese Dosis wird als **N**o **O**bserved **A**dverse **E**ffect **L**evel (NOAEL) bezeichnet. Bei 2000 mg/kg KG fand sich eine hohe Letalität. Die wenigen überlebenden Tiere zeigten einen reversiblen Anstieg von Lebergewicht und Serumcholesterin. Ratten tolerierten 25 mg/kg KG über 26 und 100 Wochen. Bei 500 mg/kg KG traten Krämpfe auf. Es kam auch zu Todesfällen. Die zentrilobulären Hepatozyten waren wegen einer Vakuolenbildung vergrößert. In einer weiteren Studie über 2 Jahre wurde bestätigt, dass Dosierungen bis zu 100 mg/kg KG gut vertragen werden, während bei 400 mg/kg KG einzelne Versuchstiere sporadisch Krämpfe zeigten. Nach oraler Einnahme tolerierten Hunde Dosierungen bis 100 mg/kg KG über 2 Jahre ohne Nebenwirkungen.

Bisolvon Hustensaft (0,8 mg/ml) wurde von Ratten bis zu einer Gesamtdosis von 20 ml/kg KG über 4 Wochen gut vertragen. Die Dosierungen führten zu einer reversiblen zentrilobulären Leberverfettung.

In vitro zeigt Bromhexin einen hämolytischen Effekt.

Mutagenes und tumorigenes Potenzial
Bromhexinhydrochlorid erwies sich in dem bakteriellen Mutationstest und dem Mikronucleus-Test im Knochenmark der Maus als nicht mutagen.
Bromhexinhydrochlorid zeigte kein tumorigenes Potenzial in 2-Jahresstudien an Ratten (bis 400 mg/kg KG).

Reproduktionstoxizität
Im Tierversuch zur Embryo-/Fetotoxizität ergaben sich an Ratten mit Dosierungen von 300 mg/kg KG sowie mit Dosierungen von 200 mg/kg KG an Kaninchen keine Hinweise auf ein teratogenes oder embryotoxisches Potenzial von Bromhexinhydrochlorid.

Die Fertilität wurde durch die Gabe von Dosen bis zu 300 mg/kg KG nicht beeinträchtigt.

Die peri- und postnatale Entwicklung wurde nicht beeinträchtigt. Der No **O**bserved **A**dverse **E**ffect Level (NOAEL) liegt bei 25 mg/kg KG.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat, Weinsäure (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch der Flasche sind Bisolvon Hustentropfen noch 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit Schraubkappe und Messbecher

Packungsgrößen:
Originalpackung mit 100 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

A. Nattermann & Cie. GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 56 56 010
Telefax: 0800 56 56 011
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6424059.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.04.2003

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig