

## **Bisolvon®**

### **Bromhexine hydrochloride**

#### **Composition**

1 tablet contains

8 mg N-cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amine hydrochloride  
(= bromhexine hydrochloride)

#### **Indications**

BISOLVON® acts as mucolytic to facilitate productive cough

#### **Dosage and Administration**

Tablets 8mg

|                                |                        |
|--------------------------------|------------------------|
| Adults and children > 12 years | : 3 x 1 tablet daily   |
| Children 6 - 12 years          | : 3 x 1/2 tablet daily |
| Children 2 - 6 years           | : 2 x 1/2 tablet daily |

#### **General**

The syrup is sugar-free and therefore suitable for diabetics and small children.

Patients being treated with BISOLVON® should be notified of an expected increase in the flow of secretions.

In acute respiratory indications, medical advice should be sought if symptoms do not improve or worsen during course of therapy.

#### **Contraindications**

BISOLVON® is contraindicated in patients known to be hypersensitive to bromhexine or other components of the formulations.

In case of rare hereditary conditions that may be incompatible with an excipient of the product the use of the product is contraindicated.

#### **Special Warnings and Precautions**

There have been reports of severe skin reactions such as erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) associated with the administration of bromhexine hydrochloride. Mostly these could be explained by the severity of the patient's underlying disease or concomitant medication. In addition during the early phase of a Stevens-Johnson syndrome or TEN a patient may first experience non-specific influenza-like prodromes like e.g. fever, aching body, rhinitis, cough and sore throat. Misled by these non-specific influenza-like prodromes it is possible that a symptomatic treatment is started with a cough and cold medication.

If symptoms or signs of a progressive skin rash (sometimes associated with blisters or mucosal lesions) are present, bromhexine hydrochloride treatment should be discontinued immediately and medical advice should be sought.

**For tablets 8 mg**

---



BISOLVON<sup>®</sup> tablets 8 mg contain 222 mg of lactose per maximum recommended daily dose. Patients with the rare hereditary condition of galactose intolerance e.g. galactosaemia should not take this medicine.

### **Interactions**

No clinically relevant unfavourable interactions with other medications have been reported.

### **Fertility, pregnancy and lactation**

#### Pregnancy

There are limited data from the use of bromhexine in pregnant women.

Pre-clinical studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section Toxicology).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of BISOLVON<sup>®</sup> during pregnancy.

#### Lactation

It is unknown whether bromhexine/metabolites are excreted in human milk.

Available pharmacodynamic/toxicological data in pre-clinical studies have shown excretion of bromhexine/metabolites in breast milk.

A risk to the breastfed infant cannot be excluded.

BISOLVON<sup>®</sup> should not be used during breast-feeding.

#### Fertility

No studies on the effect on human fertility have been conducted with BISOLVON<sup>®</sup>.

Based on available pre-clinical experience there are no indications for possible effects of the use of bromhexine on fertility (see section Toxicology).

### **Effects on ability to drive and use machines**

No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed with BISOLVON<sup>®</sup>.

### **Side Effects**

#### **Immune system disorders**

Rare: hypersensitivity reactions

Not known: anaphylactic reactions including anaphylactic shock, angioedema and pruritus

#### **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

Bronchospasm

#### **Gastro-intestinal disorders**

Nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain upper.

#### **Skin and subcutaneous tissue disorders**

Rare: rash, urticaria

Not known: Severe cutaneous adverse reactions (including erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and acute generalized exanthematous pustulosis).

### **Overdose**

No specific overdose symptoms have been reported in man to date.

---



Based on accidental overdose and/or medication error reports the observed symptoms are consistent with the known side effects of BISOLVON® at recommended doses and may need symptomatic treatment.

### **Pharmacological Properties**

Pharmacotherapeutic group: Expectorants, excl. combinations with cough suppressants

ATC-Code: R05CB02

Bromhexine is a synthetic derivative of the herbal active ingredient vasicine. Preclinically, it has been shown to increase the proportion of serous bronchial secretion. Bromhexine enhances mucus transport by reducing mucus viscosity and by activating the ciliated epithelium (mucociliary clearance).

In clinical studies, bromhexine showed a secretolytic and secretomotor effect in the bronchial tract area, which facilitates expectoration and eases cough.

Following the administration of bromhexine antibiotic concentrations (amoxicillin, erythromycin, oxytetracycline) in the sputum and bronchopulmonary secretions are increased.

### **Pharmacokinetics**

#### **Absorption**

Bromhexine is rapidly and completely absorbed from the gastrointestinal tract.

After oral administration solid and liquid formulations show similar bioavailability.

The absolute bioavailability of bromhexine hydrochloride was about  $22.2 \pm 8.5 \%$  and  $26.8 \pm 13.1 \%$  for BISOLVON® tablets and solution, respectively.

The first pass metabolism amounts to about 75-80%.

Concomitant food leads to an increase of bromhexine plasma concentrations.

#### **Distribution**

After intravenous administrations bromhexine was rapidly and widely distributed throughout the body with a mean volume of distribution ( $V_{ss}$ ) of up to  $1209 \pm 206$  L (19 L/kg). The distribution into lung tissue (bronchial and parenchymal) was investigated after oral administration of 32 mg and 64 mg bromhexine. Lung-tissue concentrations two hours post dose 1.5 - 4.5 times higher in bronchiolo-bronchial tissues and between 2.4 and 5.9 times higher in pulmonary parenchyma compared to plasma concentrations

Unchanged bromhexine is bound to plasma proteins by 95 % (non-restrictive binding).

#### **Metabolism**

Bromhexine is almost completely metabolised to a variety of hydroxylated metabolites and to dibromanthranilic acid. All metabolites and bromhexine itself are conjugated most probably in form of N-glucuronides and O-glucuronides. There are no substantial hints for a change of the metabolic pattern by a sulphonamide, oxytetracycline or erythromycin. Thus relevant interactions with CYP 450 2C9 or 3A4 substrates are unlikely.

#### **Elimination**

Bromhexine is a high extraction ratio drug after i.v. administration in the range of the hepatic blood flow, 843-1073 mL/min resulting in high inter- and intra-individual variability (CV > 30 %). After

---



administration of radiolabelled bromhexine about  $97.4 \pm 1.9$  % of the dose were recovered as radioactivity in urine, with less than 1% as parent compound. Bromhexine plasma concentrations showed a multiexponential decline. After administration of single oral doses between 8 and 32 mg, the terminal elimination half-life ranged between 6.6 and 31.4 hours. The relevant half-life to predict the multiple dose pharmacokinetics is about 1 hour, thus no accumulation was seen after multiple dosing (accumulation factor 1.1).

### **Linearity/Non-Linearity**

Bromhexine shows dose proportional pharmacokinetics in the range of 8-32 mg following oral administration.

### **Special populations**

There are no data for bromhexine pharmacokinetics in the elderly or in patients with renal or liver insufficiency. Extensive clinical experience did not give rise to relevant safety concerns in these populations.

Also, interaction studies with oral anticoagulants or digoxin were not performed. Bromhexine pharmacokinetics are not relevantly affected by co-administration of ampicillin or oxytetracycline. There was also no relevant interaction between bromhexine and erythromycin according to a historical comparison.

The lack of any relevant interaction reports during the long term marketing of the drug suggests no substantial interaction potential with these drugs.

### **Toxicology**

Bromhexine hydrochloride showed low acute toxicity: Oral Lethal Dose (LD<sub>50</sub>) values were > 5 g/kg in rats, > 4 g/kg in rabbits, > 10 g/kg in dogs, and > 1 g/kg in newborn rats. The intraperitoneal LD<sub>50</sub> in rats was 2 g/kg. The LD<sub>50</sub> values for the syrup formulation were > 10 ml/kg in mice and rats. No specific clinical signs of toxicity were observed at these doses.

In repeat oral dose toxicity studies over 5 weeks, mice tolerated 200 mg/kg bromhexine hydrochloride representing the "no observed adverse effect level" (NOAEL). At 2000 mg/kg, mortality was high. The few surviving animals showed a reversible increase in liver weight and serum cholesterol. Rats tolerated 25 mg/kg over 26 or 100 weeks, while at 500 mg/kg, convulsions and deaths occurred. The centrilobular hepatocytes were enlarged due to vacuolic change. Another 2 year study confirmed that doses up to 100 mg/kg are well tolerated, while at 400 mg/kg, convulsions occurred sporadically in a few animals. Dogs tolerated 100 mg/kg (NOAEL) orally over 2 years.

BISOLVON<sup>®</sup> Syrup (0.8 mg/ml) was well tolerated up to 20 ml/kg in rats with a reversible centrilobular simple fatty change of liver. After intramuscular administration of 8 mg injectable solution in dogs for 6 weeks there was no local irritation or systemic toxicity. A single intraarticular injection of 4 mg bromhexine was well tolerated in rats and dogs. The lesions after intramuscular injection in rabbits compared well with those after physiological saline solution. Bromhexine hydrochloride was hemolytic in vitro.

---



## **Bisolvon®**

### **Bromheksin hidroklorida**

#### **Komposisi**

1 tablet mengandung  
8 mg N-cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amine hydrochloride  
(= bromheksin hidroklorida)

#### **Indikasi**

BISOLVON® bekerja sebagai mukolitik untuk meredakan batuk berdahak

#### **Dosage and Administration**

Tablets 8mg

|                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| Dewasa dan Anak > 12 years | : 3 x 1 tablet per hari |
| Anak 6 - 12 tahun          | : 3 x ½ tablet per hari |
| Anak 2 - 6 tahun           | : 2 x ½ tablet per hari |

#### **Umum**

Pasien yang diobati dengan BISOLVON® harus diberitahu mengenai adanya kemungkinan peningkatan jumlah aliran sekresi.

Untuk indikasi pernapasan akut, jika gejala tidak membaik atau memburuk selama proses terapi, hubungi dokter.

#### **Kontraindikasi**

BISOLVON® tidak boleh digunakan oleh penderita yang hipersensitif terhadap bromheksin HCl atau komponen lain dalam formula.

Pada kasus tertentu yang sifatnya jarang yaitu kondisi dimana terdapat ketidakcocokan dengan zat tambahan yang terkandung dalam produk obat tersebut penggunaan produk dikontraindikasikan

#### **Peringatan dan Perhatian**

Terdapat laporan mengenai reaksi alergi berat seperti *erythema multiforme*, *Steven-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)* dan *acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)* terkait penggunaan bromheksin HCl. Hal tersebut kebanyakan disebabkan oleh penyakit yang diderita pasien sebelumnya dan/atau pemberian yang bersamaan dengan obat lain. Sebagai tambahan fase awal dari sindrom Stevens-Johnson atau TEN, pasien dapat mengalami gejala awal menyerupai influenza non-spesifik misalnya demam, tubuh ngilu, rhinitis, batuk dan sakit tenggorokan. Kekeliruan akibat gejala-gejala ini memungkinkan seorang pasien mulai diberikan pengobatan simptomatik seperti obat batuk dan pilek. Jika terjadi gejala atau tanda ruam kulit yang progresif (terkadang berupa lecet atau lesi mukosa), segera hentikan penggunaan bromheksin HCl dan hubungi dokter.

**Untuk tablet 8 mg**

---



BISOLVON® tablet 8 mg mengandung 222 mg laktosa per dosis maksimum harian yang direkomendasikan. Pasien yang memiliki kondisi keturunan yang jarang seperti intoleransi terhadap galaktosa seperti galaktosemia tidak boleh mengonsumsi obat ini.

#### **Interaksi**

Tidak ada laporan interaksi klinis yang tidak menyenangkan dengan obat ini.

#### **Kesuburan, Kehamilan dan Laktasi**

##### Kehamilan

Penggunaan Bromhexine pada wanita hamil memiliki data yang terbatas.

Uji pre klinik tidak menunjukkan efek berbahaya baik langsung maupun tidak langsung terhadap toksisitas reproduksi (lihat sesi toksikologi).

Sebagai tindakan pencegahan, adalah lebih baik untuk menghindari penggunaan BISOLVON® selama kehamilan.

##### Laktasi

Tidak diketahui apakah Bromheksin / metabolitnya diekskresikan dalam air susu manusia.

Data Farmakodinamik / toksikologi yang tersedia pada uji pre klinik telah menunjukkan ekskresi Bromheksin / metabolit dalam ASI.

Adanya kemungkinan timbulnya risiko bagi bayi penerima ASI tidak dapat dikesampingkan.

BISOLVON® tidak boleh digunakan selama menyusui.

##### Kesuburan

Tidak ada studi tentang efek pada kesuburan manusia telah dilakukan dengan BISOLVON®.

Berdasarkan pengalaman pra-klinis yang tersedia, tidak ada indikasi untuk kemungkinan efek dari penggunaan Bromheksin pada kesuburan (lihat sesi toksikologi).

#### **Efek pada kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin**

Tidak ada studi tentang efek pada kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin yang telah dilakukan dengan BISOLVON®.

#### **Efek Samping**

##### Gangguan sistem kekebalan tubuh

Jarang: Reaksi hipersensitivitas

Tidak diketahui: reaksi anafilaksis termasuk syok anafilaksis, angioedema dan pruritus

##### Gangguan pernapasan, thoraks dan mediastinum

Bronkospasme

##### Gangguan sistem pencernaan

Mual, muntah, diare dan nyeri perut bagian atas.

##### Kulit dan gangguan jaringan subkutan

Jarang: ruam, urtikaria

Tidak diketahui: efek samping kulit berat (termasuk *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis* dan *acute generalized exanthematous pustulosis*).

#### **Kelebihan Dosis**

---

Hingga saat ini tidak ada laporan kelebihan dosis yang spesifik terhadap manusia.

Berdasarkan laporan kejadian kelebihan dosis yang tidak disengaja dan/atau kesalahan pengobatan, gejala yang teramati secara konsisten dengan efek samping yang telah diketahui pada dosis yang dianjurkan sehingga mungkin membutuhkan pengobatan simptomatik.

## **Farmakologi**

Kelas Farmakoterapi: ekspektoran, kecuali kombinasi dengan penekan batu

ATC-Code: R05CB02

Bromheksin adalah derivat sintetik dari zat aktif vasicine yang terdapat dalam tumbuh-tumbuhan. Studi preklinis menunjukkan bromheksin dapat meningkatkan sekresi bronkus serous. Bromheksin meningkatkan transpor mukus dengan mengurangi viskositas mukus dan dengan mengaktifkan epitel bersilia (klirens mukosilia).

Studi klinis menunjukkan bahwa bromheksin memiliki efek sekretolitik dan sekretomotor pada daerah saluran bronkus, yang dapat mempermudah pengeluaran dahak dan batuk.

Setelah pemberian bromheksin, konsentrasi antibiotik (amoksisilin, eritromisin, oksitetrasiklin) dalam dahak dan sekresi bronkopulmonari meningkat.

## **Farmakokinetika**

### **Absorpsi**

Bromheksin secara cepat diserap di saluran cerna.

Bioavailabilitas yang sama ditunjukkan setelah penggunaan oral formulasi padat dan cair.

Bioavailabilitas absolut dari bromheksin hidroklorida sekitar  $22.2 \pm 8.5$  % and  $26.8 \pm 13.1$  % terhadap masing-masing BISOLVON<sup>®</sup> tablet dan larutan.

Metabolisme jalur pertama berjumlah sekitar 75-80%.

Penggunaan bersamaan dengan makanan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma bromheksin.

### **Distribusi**

Setelah pemberian secara intravena, bromheksin akan didistribusikan secara cepat dan luas keseluruh tubuh dengan volume distribusi rata-rata ( $V_{ss}$ ) hingga  $1209 \pm 206$  L ( $19$  L/kg). Distribusi obat ke jaringan paru (bronkus dan parenkim) teramati setelah pemberian bromheksin 32 mg dan 64 mg. Konsentrasi pada jaringan paru dua jam pasca dosis 1.5 - 4.5 kali lebih tinggi pada jaringan bronkiolo-bronkial dan antara 2.4 dan 5.9 kali lebih tinggi pada parenkim paru dibandingkan dengan konsentrasi plasma.

Bromheksin yang tidak berubah akan terikat dengan protein plasma sebesar 95 % (non-pengikatan terbatas).

### **Metabolisme**

Hampir seluruh bromheksin di metabolisme menjadi berbagai metabolit yang terhidroksilasi dan asam dibromanthranilic. Semua metabolit dan bromheksin itu sendiri sebagian besar akan terkonjugasi dalam bentuk N-glucuronides dan O-glucuronides. Tidak ada petunjuk secara substansial untuk perubahan pola metabolisme oleh sulfonamid, oksitetrasiklin, dan eritromisin.

Sehingga tidak mungkin ada interaksi yang relevan dengan substrat CYP 450 2C9 atau 3A4.

### **Eliminasi**

Setelah pemberian secara i.v. bromheksin merupakan obat dengan rasio ekstraksi tinggi dalam kisaran aliran darah hepatic, 843-1073 mL/menit yang akan menghasilkan variabilitas antar-dan intra-individual tinggi ( $CV > 30$  %). Setelah pemberian bromheksin radiolabel, ditemukan sekitar



97.4 ± 1.9 % dari dosis bersifat radioaktif dalam urin, dengan kadar kurang dari 1% sebagai senyawa induk. Konsentrasi plasma bromheksin menunjukkan penurunan secara multiekspensial. Setelah pemberian oral dosis tunggal antara 8 dan 32 mg, waktu paruh eliminasi terminal berkisar antara 6,6 and 31,4 jam. Waktu paruh relevan untuk memprediksi farmakokinetik dosis ganda sekitar 1 jam, sehingga tidak ada akumulasi yang terlihat setelah beberapa dosis. (faktor akumulasi 1.1)

### **Linearitas/Non-linearitas**

Setelah pemberian oral Bromheksin menunjukkan farmakokinetik yang proposional dengan dosis antara 8-32 mg.

### **Populasi khusus**

Tidak ada data farmakokinetik bromheksin pada usia lanjut atau pasien dengan insufisiensi ginjal atau hati. Berdasarkan pengalaman klinis secara luas, bromheksin tidak menyebabkan masalah keamanan yang relevan pada populasi ini.

Studi interaksi dengan anti koagulan atau digoksin tidak dilakukan. Farmakokinetik bromheksin secara relevan tidak dipengaruhi oleh penggunaan yang bersamaan dengan ampisilin atau oksitetrasiklin. Terdapat juga interaksi yang tidak relevan antara bromheksin dan eritromisin menurut perbandingan sebelumnya.

Tidak ada laporan interaksi yang relevan selama pemasaran obat jangka panjang yang menunjukkan tidak adanya potensi interaksi substansial dengan obat-obat ini.

### **Toksikologi**

Bromheksin hidroklorida menunjukkan toksisitas akut rendah : nilai LD<sub>50</sub> adalah > 5 g/kg pada tikus, > 4 g/kg pada kelinci, > 10 g/kg pada anjing, dan > 1 g/kg pada tikus yang baru lahir. LD<sub>50</sub> i.p pada tikus adalah 2 g/kg. Nilai LD<sub>50</sub> untuk formulasi sirup adalah > 10 ml/kg pada mencit dan tikus. Tidak ada tanda klinis yang spesifik dari toksisitas yang diamati pada dosis tersebut.

Pada studi toksisitas dosis oral berulang selama 5 minggu, 200 mg/kg bromheksin hidroklorida ditoleransi oleh mencit mewakili "NOAEL". Pada 2000 mg/kg, angka kematian tinggi. Beberapa hewan yang bertahan hidup memperlihatkan peningkatan berat hati dan kolesterol serum reversible. 25 mg/kg ditoleransi oleh tikus selama lebih dari 26 atau 100 minggu, sedangkan pada 500 mg/kg, kejang dan kematian terjadi. Hepatosit centribular diperbesar karena perubahan vacuolic. Studi lainnya selama 2 tahun mengkonfirmasi bahwa dosis hingga 100 mg/kg dapat ditoleransi dengan baik, sedangkan pada dosis 400 mg/kg, kejang terjadi secara sporadis pada beberapa hewan. 100 mg/kg (NOAEL) secara oral ditoleransi oleh anjing setelah 2 tahun.

BISOLVON<sup>®</sup> Sirup (0.8 mg/ml) ditoleransi secara baik hingga 20 ml/kg pada tikus dengan centrilobular pengubah lemak hati sederhana yang reversibel. Setelah pemberian 8 mg larutan injeksi secara intramuskular pada anjing selama 6 minggu tidak ada iritasi lokal atau toksisitas sistemik. Injeksi tunggal 4 mg bromheksin secara i.a dapat diterima dengan baik oleh tikus dan anjing. Lesi pada kelinci setelah pemberian injeksi i.m sebanding dengan lesi setelah pemberian larutan garam fisiologis. Bromheksin hidroklorida merupakan hemolitik in vitro.

Bromheksin hidroklorida pada dosis oral hingga 300 mg/kg pada tikus dan 200 mg/kg pada kelinci tidak embriotoksik ataupun teratogenik (segmen II). Fertilitas (segment I) tidak terganggu dengan dosis hingga 300 mg/kg. "NOAEL" selama perkembangan peri-dan postnatal (segmen III) adalah 25 mg/kg.

---



Bromheksin hidroklorida tidak memiliki potensi mutagenik pada studi mutasi terhadap bakteri dan uji pada mikronukleous tulang sumsum tikus.

Bromheksin hidroklorida tidak menunjukkan potensi tumorigenik pada studi selama 2 tahun yang diberikan pada tikus hingga 400 mg/kg, dan pada anjing hingga 100 mg/kg.

**Kemasan**

Tablet 8 mg

Dus, 10 blister @10 tablet

Reg.No.

Dus, 10 amplop @1 blister @4 tablet Reg. No.

**Simpan dibawah suhu 30°C, pada tempat tertutup rapat.**

**Simpan ditempat yang aman, jauh dari jangkauan anak-anak.**

P No. 1  
Awat! Obat Keras  
Bacalah aturan memakainya

Di produksi oleh:

PT. Boehringer Ingelheim Indonesia

Bogor Indonesia

Untuk:

PT. Aventis Pharma,

Jakarta, Indonesia

09-1016

---