

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flegatussin *neoForte*, 8 mg/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml syropu zawiera 8 mg bromoheksyny chlorowodoru (*Bromhexini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: maltitol ciekły.

5 ml syropu zawiera 2400 mg maltitolu ciekłego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Przezroczysty, bezbarwny roztwór o zapachu karmelowo-waniliowym

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ostre i przewlekłe choroby dróg oddechowych przebiegające z utrudnionym wykrztuszaniem gęstej wydzieliny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Flegatussin *neoForte* jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 5 ml trzy razy na dobę (8 mg trzy razy na dobę).

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 2,5 ml trzy razy na dobę (4 mg trzy razy na dobę).

Dawka dobową dla dorosłych wynosi 24 mg.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt należy stosować w równych odstępach czasu, po posiłku.

Produktu nie należy podawać bezpośrednio przed snem.

Produktu leczniczego Flegatussin *neoForte* nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Do opakowania dołączona jest łyżka miarowa umożliwiająca odmierzenie odpowiedniej objętości produktu.

Bez konsultacji z lekarzem nie należy stosować produktu Flegatussin *neoForte* dłużej niż 4 do 5 dni u dorosłych i młodzieży oraz dłużej niż 3 dni u dzieci w wieku od 6 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), toksyczna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) i ostra uogólniona krostkowica (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) związanych ze stosowaniem bromoheksyny chlorowodoru.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie bromoheksyny chlorowodorkiem i udzielić pacjentowi porady lekarskiej.

U pacjentów z osłabionym odruchem kaszlu lub zaburzeniami oczyszczania rzęskowego (np. przy pierwotnej dyskinezie rzęsek) produkt leczniczy Flegatussin *neo*Forte powinno się stosować z zachowaniem ostrożności ze względu na możliwość zalegania wydzieliny w drogach oddechowych.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ciężką niewydolnością wątroby produkt leczniczy Flegatussin *neo*Forte może być stosowany tylko z zachowaniem szczególnej ostrożności (tzn. z zachowaniem większych odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami lub w zmniejszonych dawkach).

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek należy spodziewać się gromadzenia w organizmie metabolitów bromoheksyny powstających w wątrobie.

Szczególnie podczas długotrwałego stosowania produktu zaleca się okresowe monitorowanie czynności wątroby.

Bromoheksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, gdyż może nasilać jej objawy.

Produkt zawiera maltitol. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy. Produkt może mieć lekkie działanie przeczyszczające. Wartość kaloryczna 2,3 kcal/g maltitolu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bromoheksyny nie należy stosować jednocześnie z lekami przeciwkaszlowymi, ponieważ może dojść do niebezpiecznego nagromadzenia wydzieliny oskrzelowej wskutek osłabionego odruchu kaszlowego.

Bromoheksynę należy ostrożnie stosować z atropiną i innymi lekami cholinolitycznymi, gdyż powodują one suchość błon śluzowych.

Bromoheksyna może nasilać działanie drażniące na błonę śluzową przewodu pokarmowego salicylanów i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Bromoheksyna stosowana jednocześnie z niektórymi antybiotykami (oksytetracyklina, erytromycyna, ampicylina, doksycylina, amoksycylina) zwiększa ich stężenie w mięszu płucnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach bromoheksyna przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Brak danych dotyczących stosowania bromoheksyny u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. W pozostałym okresie ciąży, Flegatussin *neoForte* może być stosowany jedynie w przypadkach, w których oczekiwane korzyści kliniczne przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromoheksyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt, stwierdzono przenikanie bromoheksyny i (lub) jej metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Flegatussin *neoForte* biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na płodność. Dostępne badania przedkliniczne nie wskazują na wpływ bromoheksyny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność, gdyż mogą wystąpić bóle i zawroty głowy lub senność.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane w zależności od częstości ich występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

rzadko: reakcje nadwrażliwości;

częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd.

Zaburzenia układu nerwowego

częstość nieznana: ból głowy, zawroty głowy, senność.

Zaburzenia naczyniowe

częstość nieznana: obniżenie ciśnienia krwi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

rzadko: skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit

niezbyt często: nudności, bóle brzucha (w szczególności ból w nadbrzuszu), wymioty, biegunka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

rzadko: wysypka, pokrzywka;

częstość nieznana: ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka i ostra uogólniona krostkowica).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

niezbyt często: gorączka.

Badania diagnostyczne

częstość nieznana: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie opisano objawów przedawkowania bromoheksyny.

Na podstawie przypadków nieumyślnego przedawkowania i (lub) błędów medycznych zaobserwowane objawy są zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi bromoheksyny stosowanej w dawkach zalecanych i wymagają leczenia objawowego.

W razie przedawkowania należy wykonać płukanie żołądka, podać węgiel aktywny i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mukolityczne, kod ATC: R05CB02

Bromoheksyna jest syntetyczną pochodną roślinnej substancji czynnej wazycyny. Wykazuje działanie sekretolityczne i sekretomotoryczne w obrębie drzewa oskrzelowego. W badaniach klinicznych wykazano, że łagodzi kaszel i ułatwia odkrztuszenie. W badaniach na zwierzętach obserwowano zwiększenie ilości surowiczej wydzieliny oskrzelowej. Poprzez zmniejszenie lepkości wydzieliny i aktywację nabłonka oddechowego ułatwia wykrztuszenie gęstej wydzieliny. Po podaniu bromoheksyny zwiększa się stężenie antybiotyków (amoksycyliny, erytromycyny, oksytetracykliny) w wydzielinie oskrzelowo-płucnej oraz płwocinie. Kliniczne znaczenie tego efektu nie jest znane.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka bromoheksyny w zakresie dawek doustnych od 8 do 32 mg jest proporcjonalna do dawki.

Wchłanianie

Bromoheksyna po podaniu doustnym jest szybko i całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego.

Postacie stałe i płynne wykazują podobną dostępność biologiczną po podaniu doustnym.

Bezwzględna biodostępność bromoheksyny chlorowodoru wynosi 22,2 +/- 8,5% w przypadku tabletek i 26,8 +/- 13,1% w odniesieniu do roztworu.

Efekt pierwszego przejścia wynosi około 75-80%.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmu zwiększa stężenie bromoheksyny w osoczu.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym bromoheksyna ulega szybkiej i szerokiej dystrybucji do wszystkich tkanek.

Średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi 1209 +/- 206 l (19 l/kg).

Dystrybucję do tkanki płucnej (oskrzela i tkanka mięsista) badano po podaniu doustnym (dawki: 32 mg i 64 mg). Dwie godziny po podaniu stężenie bromoheksyny w oskrzelach i oskrzelikach było 1,54,5 razy większe niż w osoczu, a w tkance mięsistej większe od 2,4 do 5,9 razy. Bromoheksyna przenika barierę krew-mózg. Niezmieniona bromoheksyna wiąże się z białkami osocza w 95% (wiązanie nieograniczone).

Metabolizm

Bromoheksyna jest prawie całkowicie metabolizowana do różnych hydroksy-metabolitów i kwasu dibromoantranilowego.

Wszystkie metabolity oraz bromoheksyna podlegają sprzęganiu, w wyniku czego powstają prawdopodobnie Nglukuronidy i Oglukuronidy.

Nie ma dowodów na zmianę szlaku metabolicznego podczas jednoczesnego stosowania z sulfonamidami, oksytetracykliną lub erytromycyną.

Uznaje się, że istotne interakcje z P450 CYP2C9 i CYP3A4 są mało prawdopodobne.

Eliminacja

Klirens bromoheksyny wynosi 843-1073 ml/min. Bromoheksynę charakteryzuje wysoki współczynnik ekstrakcji w zakresie wątrobowego przepływu krwi.

Współczynnik zmienności między i wewnątrzosobniczej klirensu wynosi >30%.

Po podaniu doustnym znakowanej radioizotopem bromoheksyny 97,4 +/- 1,9% dawki wykrywano w moczu, przy czym mniej niż 1% w postaci niezmienionej.

Zmniejszanie stężenia bromoheksyny w osoczu przebiega w sposób wieloetapowy. Po podaniu pojedynczych dawek doustnych od 8 do 32 mg bromoheksyny końcowy okres półtrwania wynosił od 6,6 do 31,4 godzin.

Ponieważ okres półtrwania istotny do oszacowania kinetyki po podaniu wielokrotnym wynosi około 1 godziny, nie obserwowano kumulacji bromoheksyny po podaniu wielokrotnym. Współczynnik kumulacji wynosi: 1,1.

Specjalne grupy pacjentów

Brak jest danych na temat farmakokinetyki bromoheksyny u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Dotychczasowe doświadczenie ze stosowania bromoheksyny nie wskazuje zwiększonego ryzyka u tych grup pacjentów.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby klirens substancji czynnej może być zmniejszony.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek okres półtrwania metabolitów bromoheksyny może być wydłużony.

Interakcje farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i digoksyną.

Jednoczesne stosowanie ampicyliny lub oksytetracykliny nie wpływa na farmakokinetykę bromoheksyny.

Dotychczas nie stwierdzono istotnych interakcji z erytromycyną.

Ponieważ w dotychczasowym doświadczeniu ze stosowania bromoheksyny nie odnotowano istotnych interakcji zakłada się, że nie ma ona potencjału do powodowania znaczących interakcji.

Możliwe jest nitrozowanie bromoheksyny w warunkach fizjologicznych w żołądku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Chlorowodorek bromoheksyny wykazuje niewielką toksyczność ostrą. LD₅₀ u szczurów po podaniu doustnym wynosi >5 g/kg mc., LD₅₀ u królików po podaniu doustnym >4g/kg mc., LD₅₀ u psów po podaniu doustnym >10g/kg mc., LD₅₀ u szczurów tuż po urodzeniu – po podaniu doustnym >1g/kg mc. LD₅₀ u szczurów po podaniu dootrzewnowym wynosi 2 g/kg mc. LD₅₀ u myszy i szczurów dla syropu wynosi >10 ml/kg mc. Przy takich dawkach nie obserwowano żadnych specyficznych oznak działania toksycznego.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek wynoszących 200 mg/kg mc. (u myszy, 5 tygodni) nie obserwowano działań niepożądanych. Nie obserwowano działań niepożądanych

(ang. *no observed adverse effect levels*, NOAEL) dla dawki 200 mg/kg mc. Przy dawce 2000 mg/kg mc. obserwowano wysoki wskaźnik śmiertelności. U osobników, które przeżyły (nielicznych przy dawce 2000 mg/kg mc.), obserwowano odwracalne powiększenie wątroby oraz zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy. Szczury tolerowały dawkę 25 mg/kg mc. przez okres 26100 tygodni. Przy dawce 500 mg/kg mc. występowały skurcze. Dochodziło także do zgonów. Hepatocyty śródzrazikowe były powiększone na skutek zmian w budowie wakuoli. W dalszych badaniach trwających 2 lata potwierdzono bezpieczeństwo dawki 100 mg/kg mc., jednak przy dawce 400 mg/kg mc. u zwierząt biorących udział w eksperymencie obserwowano sporadyczne przypadki skurczy. Psy po podaniu doustnym tolerowały dawkę 100 mg/kg mc. przez 2 lata bez działań niepożądanych. Bromoheksyna w postaci syropu (0,8 mg/ml) była dobrze tolerowana przez szczury w dawce 20 ml/kg mc. podczas 4-tygodniowej obserwacji. Takie dawkowanie prowadziło do odwracalnego śródzrazikowego stłuszczenia wątroby. W badaniach *in vitro* bromoheksyna wykazuje działanie hemolityczne.

Potencjalne działanie mutagenne i rakotwórcze

W badaniach genotoksyczności (test Ames oraz test mikrojądrowy w szpiku kostnym myszy) chlorowodrek bromoheksyny nie wykazał działania mutagennego. Chlorowodrek bromoheksyny nie wykazał potencjalnego działania rakotwórczego w dwóch trwających przez rok badaniach na szczurach (do 400 mg/kg mc.) oraz psach (do 100 mg/kg mc.).

Wpływ na rozrodczość

Po podaniu szczurom chlorowodoru bromoheksyny w dawkach 300 mg/kg mc. oraz królikom w dawkach 200 mg/kg mc. nie stwierdzono działania embriotoksycznego ani teratogenego. Podanie chlorowodoru bromoheksyny w dawkach do 300 mg/kg mc. nie wpływało na płodność. Nie obserwowano ponadto wpływu na rozwój okołoporodowy i po urodzeniu. Dawka, przy której nie obserwowano działań niepożądanych (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL) wynosiła 25 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas benzoesowy (E 210)
Sukraloza (E 955)
Maltitol ciekły (E 965)
Aromat karmelowo-waniliowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego z zakrętką z pierścieniem gwarancyjnym z polietylenu HDPE i

zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku. Do opakowania dołączona jest łyżka miarowa z polistyrenu.
Butelka zawiera 120 ml syropu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medana Pharma S.A.
ul. Władysława Łokietka 10
98-200 Sieradz

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24092

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.07.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO