CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flegatussin *Caps*, 8 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 8 mg bromoheksyny chlorowodorku (*Bromhexini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sorbitol ciekły, częściowo odwodniony (E 420), błękit patentowy V (E 131).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Niebieska, owalna kapsułka miękka ze szwem pośrodku, wypełniona oleistym płynem.

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

Dawkowanie
Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 8 mg (1 kapsułka) trzy razy na dobę.

Sposób podawania
Podanie doustne.

Nie należy stosować produktu bezpośrednio przed snem.

Produkt leczniczy Flegatussin *Caps* należy stosować w równych odstępach czasu, po posiłku.
Bez konsultacji z lekarzem nie należy stosować produktu Flegatussin *Caps* dłużej niż 4 do 5 dni.
Zwykle produkt leczniczy stosuje się przez 7 do 10 dni.

Zaleca się przyjmowanie zwiększonej ilości płynów podczas leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W stanach zapalnych dróg oddechowych z towarzyszącym zakażeniem bakteryjnym, bromoheksynę należy podawać jednocześnie z antybiotykami i lekami rozszerzającymi drogi oddechowe. Ważne jest także prawidłowe nawodnienie pacjenta, zwłaszcza gdy w obrazie klinicznym dominuje gorączka. Odpowiednie nawodnienie pacjenta zwiększa rozrzedzenie wydzieliny oskrzelowej i ułatwia odkrztuszanie.

Bromoheksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy w wywiadzie, jak również z czynną chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, gdyż może nasilać jej objawy.

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 generalised exanthematous pustulosis,* AGEP) związanych ze stosowaniem bromoheksyny. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie bromoheksyną i udzielić pacjentowi porady lekarskiej.

Bromoheksyny nie należy podawać pacjentom ze zmniejszoną zdolnością do odkrztuszania, jeśli nie zapewni się pacjentowi w trakcie leczenia fizykoterapii oddechowej.

Nie należy łączyć leków mukolitycznych z przeciwkaszlowymi.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami transportu śluzowo-rzęskowego i dużą ilością wydzieliny (np. w rzadkich przypadkach złośliwej dyskinezy rzęsek), ze względu na ryzyko niedrożności dróg oddechowych spowodowanej nagromadzeniem śluzu. Pacjenta należy poinformować o konieczności odkrztuszania wydzieliny na bieżąco.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (np. podawać w mniejszych dawkach lub dłuższych odstępach czasu).
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy spodziewać się kumulacji metabolitów bromoheksyny powstałych w wątrobie.
Należy monitorować czynność wątroby, szczególnie w razie długotrwałego leczenia.

W przypadku stosowania produktu u osób z astmą oskrzelową należy zachować szczególną ostrożność.

W przypadku wystąpienia duszności, gorączki i ropnej plwociny w czasie stosowania produktu należy skonsultować się z lekarzem.

Produkt zawiera sorbitol (E 420)
Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą nietolerancją fruktozy.

Produkt zawiera błękit patentowy V (E 131)
Produkt może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Bromoheksyny nie należy podawać jednocześnie z lekami przeciwkaszlowymi zawierającymi kodeinę i jej pochodne, gdyż mogą one osłabiać odruch kaszlu i powodować zaleganie wydzieliny w drogach oddechowych.

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

Bromoheksyna stosowana jednocześnie z niektórymi antybiotykami (oksytetracykliną, erytromycyną, ampicyliną, doksycykliną, amoksycyliną, cefuroksymem) zwiększa ich stężenie w miąższu płucnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży.
W pozostałym okresie ciąży produkt można stosować wyłącznie w przypadku, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.
W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby bromoheksyna wykazywała działanie teratogenne. Bromoheksyna przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój poporodowy. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne nie wykazało szkodliwego wpływu na płód podczas ciąży. Tym niemniej zazwyczaj stosowane środki ostrożności odnośnie stosowania leków w trakcie ciąży powinny zostać zachowane.

Karmienie piersią
Bromoheksyna przenika do mleka matki. Pomimo, iż nie należy spodziewać się niekorzystnego wpływu bromoheksyny na dzieci karmione piersią, nie zaleca się stosowania produktu w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy zachować ostrożność, gdyż mogą wystąpić bóle i zawroty głowy lub senność.

4.8 Działania niepożądane

W związku ze stosowaniem bromoheksyny, sporadycznie mogą wystąpić działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, jak również przemijające podwyższenie wartości aminotransferaz w surowicy. Do innych zgłaszanych działań niepożądanych należą ból głowy, zawroty głowy, pocenie się, wysypki skórne. Inhalacje bromoheksyną wywoływały sporadycznie skurcz oskrzeli u podatnych pacjentów.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane w zależności od częstości ich występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥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, obrzęk naczynioruchowy i świąd.

Zaburzenia układu nerwowego
Częstość nieznana: bóle głowy, zawroty głowy, senność.

Zaburzenie naczyniowe
Częstość nieznana: obniżenie ciśnienia krwi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Częstość nieznana: skurcz oskrzeli.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: wysypka, pokrzywka;

Częstość nieznana: ciężkie zmiany skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, uogólniona osutka krostkowa).

Zaburzenia żołądka i jelit
Niezbyt często: nudności, bóle brzucha (w szczególności ból w nadbrzuszu), wymioty, biegunka.
Częstość nieznana: niestrawność.

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 w dawkach zalecanych i wymagają leczenia objawowego.
Produkt posiada szeroki indeks terapeutyczny; dawki przekraczające 50-krotnie dawkę jednorazową powodowały zmniejszenie ciśnienia.
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 to syntetyczna pochodna alkaloidu wazycyny o działaniu mukolitycznym.
Jej działanie polega głównie na oczyszczaniu drzewa oskrzelowego z gęstej wydzieliny śluzowej, towarzyszącej wielu schorzeniom dróg oddechowych. Po podaniu leku zwiększa się objętość wydzieliny śluzowej i zmniejsza się jej lepkość. Działanie leku polega na depolimeryzacji kwaśnych włókien polisacharydowych w śluzie i pobudzeniu aktywności komórek gruczołowych do wytwarzania obojętnych polisacharydów, co powoduje zmniejszenie lepkości gęstej wydzieliny oskrzelowej. Analiza mikroskopowa śluzu wykazała, że w ciągu 10 dni podawania bromoheksyny następowała fragmentacja ciągliwych włókien. Po zaprzestaniu podawania leku, morfologiczny obraz wydzieliny oskrzelowej wracał do stanu poprzedniego - zwiększała się jej lepkość. Bromoheksyna ułatwia wykrztuszanie gęstej wydzieliny i poprawia czynność nabłonka rzęskowego.

Bromoheksyny chlorowodorek upłynnia i zmniejsza lepkość wydzieliny oskrzelowej poprzez depolimeryzację kwaśnych polisacharydów i stymulację komórek gruczołowych do produkcji obojętnych polisacharydów oraz obniżenie zawartości albumin w śluzie. Powoduje to zwiększenie objętości wydzieliny w górnych drogach oddechowych i wywołanie odruchu wykrztuśnego. Bromoheksyna zwiększa także wytwarzanie substancji powierzchniowo czynnej - surfaktantu - w drzewie oskrzelowym. W końcowym efekcie pozwala to na przywrócenie prawidłowej funkcji aparatu rzęskowego oraz szybkie i skuteczne oczyszczenie dróg oddechowych z wydzieliny, co prowadzi do udrożnienia, a jednocześnie usuwa z nich zakaźny materiał.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bromoheksyna ma małą biodostępność, ponieważ podlega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, w wyniku czego powstają aktywne biologicznie metabolity (m.in. ambroksol). Maksymalne stężenie we krwi osiąga po 0,5 -1 godziny. Bromoheksyna wiąże się z białkami osocza w 90% do 99%. Biologiczny okres półtrwania bromoheksyny wynosi około 12 godzin. W 85% do 90% bromoheksyna jest wydalana z moczem w postaci metabolitów (glukuronidy, siarczany), w niewielkiej ilości z kałem.
Bromoheksyna przenika przez barierę łożyskową.

Wchłanianie
Bromoheksyna jest szybko i całkowicie wchłaniania z przewodu pokarmowego.
Postacie stałe i płynne wykazują podobną dostępność biologiczną po podaniu doustnym.
Bezwzględna biodostępność chlorowodorku bromoheksyny 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 tkanek.
Średnia objętość dystrybucji (Vss) wynosi 1209 +/- 206 l (19 l/kg).
Dystrybucję do tkanki płucnej (oskrzela i tkanka miąższowa) badano po podaniu doustnym (dawki: 32 mg i 64 mg). Dwie godziny po podaniu stężenie bromoheksyny w oskrzelach i oskrzelikach było 1,5-4,5 razy większe niż w osoczu, a w tkance miąższowej 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, prawdopodobnie w postaci N-glukuronidów i O-glukuronidów.
Nie ma dowodów na zmianę szlaku metabolicznego podczas jednoczesnego stosowania z sulfonamidami, oksytetracykliną lub erytromycyną.
Uznaje się, że 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 osobniczej klirensu wynosi >30%.
Po podaniu doustnym znakowanej bromoheksyny 97,4 +/- 1,9% dawki wykrywano w moczu, przy czym związek macierzysty stanowił mniej niż 1%.
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.

Liniowość lub nieliniowość
Bromoheksyna w zakresie dawek od 8 do 32 mg podawanych doustnie charakteryzuje się farmakokinetyką liniową.

Specjalne grupy pacjentów
Brak jest danych na temat farmakokinetyki bromoheksyny u osób 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 macierzystej 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 było doniesień o istotnych interakcjach 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

LD50 u królików po podaniu doustnym bromoheksyny wynosi >10 g/kg mc.
LD50 u szczurów po podaniu dootrzewnowym bromoheksyny wynosi >3 g/kg mc.
Z przeprowadzonych badań toksyczności przewlekłej (szczury, dawki: 50, 100 i 200 mg/kg mc. *per os* przez 3 miesiące) wynika, że bromoheksyna nie wywiera szkodliwego wpływu na układ krwiotwórczy i obraz histologiczny narządów wewnętrznych.

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki:
Makrogol 600
Sodu wodorotlenek
Kwas askorbowy (E 300)
Woda oczyszczona

Otoczka kapsułki:
Żelatyna
Sorbitol ciekły, częściowo odwodniony (E 420)
Błękit patentowy V (E 131)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 20 lub 40 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25441

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.07.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.10.2019 r.

Tekst Charakterystyki zgodny z decyzją URPL z dn. 04.10.2019 r.