

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BROMHEXIN LABORMED 8 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de bromhexin 8 mg.

Excipienți: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 106,3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate de formă cilindrică, de culoare albă, având gravate pe una din fețe litera B și cifra 8, separate printr-o linie mediană, cu diametrul de 9 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Produsul este indicat în bronșitele acute și cronice, bronșiectazii, traheobronșite; bronhopneumopatii cronice obstructive, sinuzite acute și cronice; pneumoconioze; laringite.

De asemenea, poate fi utilă pre- și postoperator în cazul intervențiilor chirurgicale pe plămân, căi respiratorii sau în spațiul oto-rino-laringian pentru profilaxia complicațiilor la nivelul aparatului respirator (în cazurile mai sus menționate are loc frecvent o proliferare a celulelor secretorii cu acumularea unei cantități mari de secreții bronșice cu vâscozitate crescută, existând riscul de infecții bacteriene secundare, tulburări funcționale pulmonare, insuficiență respiratorie și emfizem).

Administrarea bromhexinului în cazul bronhoradiografiilor reduce semnificativ timpul de eliminare al substanțelor de contrast și implică efectele secundare nedorite datorate acestora.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Adulți: doza recomandată este de 8-16 mg (1-2 comprimate *Bromhexin Labormed 8 mg*) de 3 ori pe zi.

Copii peste 10 ani: doza recomandată este de 4-8 mg (½ - 1 comprimat *Bromhexin Labormed 8 mg*) de 3 ori pe zi.

Copii între 5-10 ani: doza recomandată este de 4 mg (½ comprimat *Bromhexin Labormed 8 mg*) de 3 ori pe zi.

La copiii cu vârsta sub 5 ani se recomandă folosirea formelor farmaceutice adecvate.

Mod de administrare

Administrare orală

Durata tratamentului nu trebuie să depășească 8-10 zile decât sub supraveghere medicală.

Pacienții tratați cu bromhexin, trebuie avertizați despre creșterea așteptată a fluxului de secreții bronșice.

În caz de simptome respiratorii acute, dacă acestea nu se ameliorează sau se înrăutățesc pe parcursul tratamentului, trebuie solicitat sfatul medical.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

Administrarea bromhexinului bolnavilor cu ulcer gastroduodenal poate constitui un factor de agravare a evoluției acestuia; prin urmare bromhexinul nu trebuie administrat acestor pacienți.

Antitusivle (ex. codeina) nu se vor administra concomitent pentru că împiedică eliminarea prin tuse a secrețiilor traheobronșice fluidificate.

Insuficiență renală severă (acumulare de metaboliți).

Acest medicament este contraindicat în caz de boli ereditare rare, în care există o incompatibilitate cu unul dintre componentele medicamentului (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dacă este necesară administrarea bromhexinului la astmatici, acesta se va asocia cu bronhodilatatoare.

Nu se recomandă asocierea cu substanțe anticolinergice pentru că acestea determină uscarea secrețiilor bronșice.

Eliminarea bromhexinului sau a metaboliților săi este redusă în caz de boală hepatică sau insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală și afecțiuni hepatice severe se va administra cu prudență. Administrarea bromhexinului la pacienții cu aceste patologii trebuie efectuată doar sub recomandare medicală.

Au existat raportări de reacții cutanate grave precum: eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și pustuloză generalizată acută exantematoasă (PGAE), asociate cu administrarea de bromhexin. Dacă sunt prezente simptome sau semne de erupție cutanată progresivă (uneori asociate cu vezicule sau leziuni mucoase), tratamentul cu bromhexin trebuie întrerupt imediat și trebuie solicitat sfatul medical.

Utilizarea mucoliticelor determină scăderea vâscozității mucusului și eliminarea crescută a acestuia prin mișcarea ciliară sau prin reflexul de tuse; prin urmare se așteaptă ca tusea și eliminarea de spută să fie mai

frecvente. Pacienții trebuie sfătuiți să se aștepte la o creștere a debitului de secreții mucoase pe parcursul tratamentului.

Mucoliticele au capacitatea de a afecta bariera mucoasă gastrică, motiv pentru care trebuie utilizate cu prudență la pacienții susceptibili de ulcer gastroduodenal.

Bromhexin Labormed conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a unor antitusive este inoportună datorită împiedicării expectorației.

De asemenea, asocierea bromhexinului cu antibiotice duce la pătrunderea crescută a antibioticelor în secrețiile bronșice.

Asocierea cu medicamente iritante gastrice crește riscul de apariție a tulburărilor gastrice.

Nu s-au raportat alte interacțiuni cu alte medicamente, relevante din punct de vedere clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu se cunosc date suficiente privind efectul teratogen sau embriotoxic al clorhidratului de bromhexin utilizat în cursul sarcinii. Studiile efectuate pe animale referitoare la toxicitatea reproductivă, nu indică efecte nocive directe sau indirecte.

Ca o măsură de precauție, este de preferat evitarea utilizării de Bromhexin Labormed pe parcursul sarcinii. Clorhidratul de bromhexin se administrează în primul trimestru de sarcină numai la indicația strictă a medicului.

Alăptarea

Acest medicament nu trebuie administrat în timpul alăptării deoarece nu se cunoaște dacă bromhexinul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele matern. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile din studiile efectuate la animale, au arătat că bromhexinul/metaboliților bromhexinului se excretă în laptele matern. Nu poate fi exclus acest risc în cazul sugarului.

Bromhexin Labormed nu trebuie administrat pe parcursul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectul bromhexinului asupra fertilității la om.

Din experiența pre-clinică disponibilă, nu sunt indicații privind efectele posibile ale utilizării bromhexinului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tratamentul cu *Bromhexin Labormed 8 mg* nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Nu s-au efectuat studii cu bromhexin privind capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Bromhexinul este bine tolerat.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparatele, organele și sistemele afectate și în funcție de frecvența de apariție. Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10,000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări gastrointestinale:

Mai puțin frecvente: greață, vărsături, diaree și durere abdominală în cadranele superioare.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Cu frecvență necunoscută*: bronhospasm.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Rare: reacții de hipersensibilitate

Cu frecvență necunoscută*: reacții anafilactice ce includ: șoc anafilactic, angioedem și prurit.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat:

Rare: erupție cutanată tranzitorie, urticarie

Cu frecvență necunoscută*: reacții adverse cutanate grave (incluzând eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și pustuloză generalizată acută exentematoasă).

* Nu este posibilă o estimare precisă a frecvenței deoarece reacția adversă nu a avut loc într-un studiu clinic cu o bază de date de 3992 pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Bromhexin Labormed este un medicament practic netoxic. Nu s-au raportat până în prezent niciun simptom specific de supradozaj. Pe baza supradozajului accidental și/sau al erorii de medicație raportate, simptomele observate sunt în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute ale bromhexinului, la doze recomandate. Doze de 50 de ori mai mari ca cele terapeutice pot provoca hipotensiune arterială. Deși nu au fost semnalate intoxicații cu bromhexin, în cazul unei supradozări accidentale se recomandă tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: expectorante fără combinații cu antitusive, mucolitice, codul ATC: R05CB02

Acțiunea bromhexinului se exercită asupra secreției bronșice printr-un mecanism chimic, de fragmentare a structurii fibrelor de mucopolizaharide acide din compoziția mucusului, cu scăderea consecutivă a vâscozității acestuia, ușurarea expectorației și atenuarea tusei iritative. Eliminarea sputei are drept rezultat realizarea unor condiții mai bune de activitate a glandelor mucoase și a cililor.

Acțiunea mucolitică se exercită prin mărirea secreției enzimelor hidrolitice lizozomale, a căror activitate crește la suprafața mucoasei.

Bromhexinul crește de asemenea imunoglobulinele IgA și IgG în parenchimul pulmonar, creând condiții favorabile restabilirii permeabilității vaselor pulmonare.

Crește activitatea lizozimilor, măbind secreția enzimelor care hidrolizează mucopolizaharidele;

Favorizează mișcările cililor prin activarea epiteliului ciliar (clearance-ului mucociliar);

Creează condiții favorabile restabilirii permeabilității vaselor pulmonare;

Are proprietăți mucolitice, scăzând vâscozitatea sputei. Efectul este atribuit modificării compoziției mucinei prin stimularea sintezei de sialomucine.

În studiile clinice, bromhexinul a demonstrat un efect secreolitic și secretomotor pe suprafața arborelui bronșic, care facilitează expectorația și ușurează tusea.

Prin administrarea bromhexinului, cresc concentrațiile de antibiotic din spută (amoxicilină, eritromicină, oxitetraciclină) și din secrețiile bronhopulmonare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bromhexinul se absoarbe rapid și integral din tractul gastrointestinal.

Bromhexinul, administrat oral, are o biodisponibilitate limitată – 15-20% - din cauza inactivării la primul pasaj hepatic.

După administrare orală, formelor farmaceutice solide și lichide prezintă biodisponibilitate asemănătoare.

Biodisponibilitatea absolută a clorhidratului de bromhexin a fost de aproximativ $22,2 \pm 8,5\%$ pentru comprimate și respectiv de $26,8 \pm 13,1\%$ pentru soluție. Rata primul pasaj metabolic se ridică la 75-80%.

Administrarea concomitentă de alimente duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de bromhexin.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, bromhexinul a fost distribuit rapid și peste tot în organism, cu un volum mediu de distribuție de (V_{SS}) de până la 1209 ± 206 l (19 l/kg). Distribuția în țesutul pulmonar (bronșic și parenchimal) a fost investigat după administrarea orală a 32 mg și respectiv 64 mg de bromhexin.

Concentrațiile în țesutul pulmonar la 2 ore după administrare au fost de 1,5-4,5 ori mai mari în țesutul bronșic și între 2,4 și 5,9 ori mai mari în parenchimul pulmonar, comparativ cu concentrațiile plasmatice.

Bromhexinul nemodificat este legat în proporție de 95% de proteinele plasmatică (legare non-restrictivă).

Metabolizare

Bromhexinul este aproape complet metabolizat la o varietate de metaboliți hidroxilați și la acid dibromantranilic. Cel mai probabil, toți metaboliții și bromhexinul inclusiv sunt conjugați sub formă de N-glucuronide și O-glucuronide. Nu sunt indicii substanțiale privind afectarea acestui tip de cale metabolică de către o sulfonamidă, de oxitetraciclină sau de eritromicină. Prin urmare sunt puțin probabile interacțiuni relevante cu substratele pentru formele 2C9 și 3A4 ale CYP 450.

Eliminare

Bromhexinul este un medicament cu rată de extracție înaltă după administrare intravenoasă la un interval de clearance hepatic de 843-1073 ml/min, cu variabilitate mare inter- și intraindividuală (CV 30%). După administrarea bromhexinului marcat radioactiv, aproximativ $97,4 \pm 1,9\%$ din doză a fost recuperat din urină sub formă marcată radioactiv, din care mai puțin de 1% ca și compusul părinte.

Concentrațiile plasmatice de bromhexin au arătat un declin multiexponențial. După administrarea orală a unei doze unice între de 8 mg și 32 mg, timpul de înjumătățire plasmatică al bromhexinului a variat între 6,6 și 31,4 ore. Realizează repede concentrația plasmatică maximă – în $\frac{1}{2}$ - 1 oră. Nu s-a observat acumulare după doze repetate (factor de acumulare 1,1). Are un timp de înjumătățire de 12-25 ore. Se elimină renal, predominant ca metaboliți conjugați.

General

După administrare orală, bromhexinul are o farmacocinetică dependentă de doză în intervalul de 8-32mg. Nu sunt date farmacocinetice privind administrarea la vârstnici sau la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Experiența clinică extensivă nu a ridicat probleme speciale de siguranță relevantă pentru aceste populații.

Nu s-au efectuat studii de interacțiune cu anticoagulante orale sau cu digoxină. Farmacocinetica bromhexinului nu este relevant afectată de administrarea concomitentă de ampicilină sau oxitetraciclină. De asemenea, nu au existat interacțiuni relevante între bromhexin și eritromicină, în acord cu o comparație a istoricului. Lipsa oricăror rapoarte relevante de interacțiune pe parcursul lungii perioade de după punerea pe piață a medicamentului, sugerează ca nu există o interacțiune relevantă cu aceste medicamente.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate

Pe baza studiilor de toxicitate cu doză unică, de genotoxicitate și carcinogenitate cu doze repetate, de toxicitate reproductivă și de toleranță locală după administrare intraarterială sau intramusculară, datele preclinice nu indică niciun risc special pentru utilizarea clinică.

Studii preclinice au evidențiat că produsul are toxicitate acută mică în administrare pe cale orală la șobolani, șoareci, iepuri, câini. DL₅₀ la aceste animale este cuprinsă între 3-6 g/kg.

Doze de 200 mg/kg la șoarece și 500 mg/kg la șobolan nu au produs efecte toxice.

Clorhidratul de bromhexin a demonstrat activitate hemolitică *in vitro*.

Mutagenitate și carcinogeneză

Nu s-a evidențiat potențial mutagen și carcinogen în studiile *in vitro* și *in vivo*.

Efecte asupra funcției de reproducere

Studii efectuate la șoareci, șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte teratogene sau afectarea fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, amidon de porumb, stearat de magneziu, talc.

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed Pharma S.A.
Bd. Theodor Pallady nr. 44B,
Sector 3, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11611/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2019