SPC
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
BRONCHOTUSSINE SYR
(Bromhexine HCL)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BRONCHOTUSSINE

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σιρόπι

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

41 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ως βοηθητικό για τη ρευστοποίηση των βλεννωδών εκκρίσεων της αναπνευστικής οδού σε περιπτώσεις οξειών και χρονίων βρογχοπνευμονικών παθήσεων (βρογχίτιδα, εμφύσημα, τραχειοβρογχίτιδα, χρόνια ασθματική βρογχίτιδα).

Κατά τη διάρκεια οξειών εξάρσεων των βρογχιτίδων πρέπει να χορηγείται μαζί με το κατάλληλο αντιβιοτικό, εάν αυτό χρειάζεται.

42 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών:	8 – 16 mg	3 φορές την ημέρα
Παιδιά 5 – 12 ετών:	4 mg	3 φορές την ημέρα
Παιδιά κάτω από 5 ετών:	2 mg	3 φορές την ημέρα.
Γενικό δοσολογικό σχήμα για παιδιά:	0,5mg ανά Kg βάρους σώματος ημερησίως.	

Η διάρκεια της θεραπείας δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 8 - 10 ημέρες χωρίς ιατρική συμβουλή.

Σημείωση: Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με Bronchotussine θα πρέπει να ενημερώνονται για μια αναμενόμενη αύξηση στη ροή των εκκρίσεων.

Κατά την έναρξη της αγωγής για τους ενήλικες, μπορεί να χρειασθεί η μέγιστη ημερήσια δόση (48mg) διαιρεμένη σε τρεις δόσεις.

Κατά τη χορήγηση σε οξείες καταστάσεις του αναπνευστικού, θα πρέπει να ζητηθεί ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρήσουν ταχέως.

43 Αντενδείξεις

Το Bronchotussine δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη βρωμεξίνη ή σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος.

Σε περίπτωση σπάνιων κληρονομικών καταστάσεων οι οποίες μπορεί να είναι μη συμβατές με κάποιο έκδοχο του φαρμάκου (παρακαλούμε δείτε την παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) η χρήση του φαρμάκου αντενδείκνυται.

44 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό δωδεκαδακτυλικό έλκος, ενεργό φυματίωση ή σοβαρές ηπατικές βλάβες.

Κατά τη χρήση του φαρμάκου μπορεί να προκληθεί αύξηση του όγκου των ρευστοποιούμενων βρογχικών εκκρίσεων και αν δεν απομακρυνθούν με βήχα μπορεί να χρειαστεί ειδική υποστήριξη ώστε να παραμείνει ανοικτή η αναπνευστική οδός.

Προσοχή στη χορήγηση: Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αντιβηχικά ή με φάρμακα που έχουν ατροπινική δράση.

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές διαταραχές όπως σύνδρομο Stevens Johnson και σύνδρομο του Lyell οι οποίες συνέπεσαν χρονικά με τη χορήγηση βλεννολυτικών ουσιών όπως η βρωμεξίνη. Ως επί το πλείστον αυτές ήταν δυνατό να εξηγηθούν είτε από σοβαρή υποκείμενη νόσο είτε από φαρμακευτική αγωγή χορηγούμενη ταυτοχρόνως. Εάν παρατηρηθούν αλλοιώσεις στο δέρμα ή στους βλεννογόνους θα πρέπει να ζητηθεί αμέσως ιατρική συμβουλή και η αγωγή με τη βρωμεξίνη θα πρέπει να διακοπεί ως μέτρο προφύλαξης.

Το Bronchotussine περιέχει Sorbitol E420. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην φρουκτόζη δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

45 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει αναφερθεί καμμία σχετική αρνητική κλινική παρενέργεια με άλλα φάρμακα.

46 Κύηση και γαλουχία

Η βρωμεξίνη διαπερνά τον πλακούντα. Μελέτες σε ζώα δε δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μετέπειτα ανάπτυξη. Οι διαθέσιμες προκλινικές μελέτες, καθώς και η μέχρι σήμερα κλινική εμπειρία δεν έχουν δείξει στοιχεία αρνητικών επιδράσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρ' όλα αυτά, θα πρέπει να λαμβάνονται οι συνήθεις προφυλάξεις που αφορούν στη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης. Ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, η χρήση του Bronchotussine δε συνιστάται.

Η βρωμεξίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Παρόλο που δυσμενείς δράσεις σε βρέφη που θηλάζουν δε θα αναμένονταν, το Bronchotussine, δε συνιστάται για χρήση από θηλάζουσες μητέρες.

47 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καμία γνωστή.

48 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	
Διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος, διαταραχές που δέρματος και του υποδόριου ιστού και διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του μεσοθωρακίου και του θώρακα	Αναφυλακτική αντίδραση συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμός, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός και άλλες υπερευαισθησίες.
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία, έμετος, διάρροια και άλγος άνω κοιλιακής χώρας.

49 Υπερδοσολογία

Μέχρι τώρα δεν είναι γνωστά συγκεκριμένα συμπτώματα υπερδοσολογίας με βρωμεξίνη. Με βάση παρατηρήσεις που προέρχονταν από τυχαία υπερδοσολογία και/ή αναφορές σφαλμάτων στη φαρμακευτική αγωγή τα παρατηρούμενα συμπτώματα είναι σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Bronchotussine στις συνιστώμενες δοσολογίες και μπορεί να χρειαστούν συμπτωματική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

51 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η βρωμεξίνη είναι ένα συνθετικό παράγωγο του φυτικού δραστικού συστατικού vasicine. Προκλινικά, έχει δειχθεί ότι αυξάνει την αναλογία των ορωδών βρογχικών εκκρίσεων. Η βρωμεξίνη προάγει τη μεταφορά βλέννης μειώνοντας το ιξώδες της και ενεργοποιώντας το κροσσωτό επιθήλιο (βλεννοκροσσωτή κάθαρση).

Σε κλινικές μελέτες, η βρωμεξίνη έδειξε βλεννολυτική και βλεννοκινητική δράση στην περιοχή των βρογχικών οδών, η οποία διευκολύνει την απόχρεμψη και ανακουφίζει το βήχα.

Ως επακόλουθο της χορήγησης βρωμεξίνης, οι συγκεντρώσεις αντιβιοτικών (αμοξυκιλλίνης, ερυθρομυκίνης, οξυτετρακυλίνης) στα πτύελα και στις βρογχοπνευμονικές εκκρίσεις αυξάνονται.

52 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Απορροφάται ταχέως και πλήρως από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Μετά από του στόματος χορήγηση, στερεές και υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές επιδεικνύουν παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωρικής βρωμεξίνης ήταν περίπου 22.2 ± 8.5% και 26.8 ± 13.1% για το Bronchotussine δισκία και διάλυμα αντιστοίχως.

Το ποσοστό μεταβολισμού πρώτης διόδου είναι περίπου 75-80%.

Συνυπάρχουσα τροφή οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων πλάσματος της βρωμεξίνης.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβιες χορηγήσεις η βρωμεξίνη κατανεμήθηκε ταχύτατα και εκτενώς σε ολόκληρο το σώμα με έναν μέσο όγκο κατανομής (V_{ss}) έως 1209 ± 206 L (19L/kg). Η κατανομή στον πνευμονικό ιστό (βρογχικό και παρεγχυματικό) ερευνήθηκε μετά από του στόματος χορήγηση 32mg και 64mg βρωμεξίνης. Οι συγκεντρώσεις στον πνευμονικό ιστό δύο ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, ήταν 1.5-4.5 φορές υψηλότερες στους βρογχικούς ιστούς και μεταξύ 2.4

και 5.9 φορές υψηλότερες στο πνευμονικό παρέγχυμα σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις του πλάσματος.
Η αμετάβλητη βρωμεξίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος έως 95% (μη-περιοριστική σύνδεση)
Μεταβολισμός
Η βρωμεξίνη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως σε μια ποικιλία υδροξυλιωμένων μεταβολιτών και σε διβρωμοανθρανυλικό οξύ. Όλοι οι μεταβολίτες και η ίδια η βρωμεξίνη συζευγνύονται πιθανότατα για να σχηματίσουν N-γλυκουρονίδια και O-γλυκουρονίδα. Δεν υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις για αλλαγή του μεταβολικού σχήματος λόγω επίδρασης σουλφοναμίδης, οξυτετρακυκλίνης ή ερυθρομυκίνης. Έτσι, αντίστοιχες αλληλεπιδράσεις με τα υποστρώματα των κυτοχρωμάτων P450 2C9 ή 3A4 δεν αναμένονται.
Απέκκριση
Η βρωμεξίνη είναι ένα φάρμακο με υψηλή αναλογία απομάκρυνσης (μετά από ενδοφλέβια χορήγηση στο εύρος της ηπατικής αιματικής ροής, 843-1073 mL/min, που οδηγεί σε υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ του ιδίου ατόμου και διαφορετικών ατόμων (CV>30%). Μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης βρωμεξίνης, περίπου 97.4 έως 1.9 % της δόσης ανιχνεύθηκε ως ραδιενέργεια στα ούρα, με λιγότερο από 1 % ως μητρική ένωση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της βρωμεξίνης επιδεικνύουν μια πολυεκθετική μείωση. Μετά από χορήγηση εφ' άπαξ από του στόματος δόσεων μεταξύ 8 και 32mg, ο τελικός χρόνος ημιζωής αποβολής κυμάνθηκε μεταξύ 6.6 και 31.4 ωρών. Ο σχετικός χρόνος ημιζωής ώστε να προβλεφθεί η φαρμακοκινητική πολλαπλής δόσης είναι περίπου 1 ώρα, έτσι δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση μετά από πολλαπλή δόση (παράγοντας συσσώρευσης 1.1).
Γενικά
Η φαρμακοκινητική της βρωμεξίνης είναι ανάλογη της δόσης σε εύρος δόσεων 8-32mg μετά από του στόματος χορήγηση.
Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη φαρμακοκινητική της βρωμεξίνης στους ηλικιωμένους ή σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Μετά από εκτεταμένη κλινική εμπειρία δεν έχουν διαπιστωθεί σχετικοί λόγοι ανησυχίας σε αυτούς τους πληθυσμούς.
Επίσης, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντιπηκτικά ή διγοξίνη. Η φαρμακοκινητική της βρωμεξίνης δεν επηρεάζεται σχετικά από συγχορήγηση αμπικιλλίνης ή οξυτετρακυκλίνης. Δεν υπήρχε σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ της βρωμεξίνης και της ερυθρομυκίνης σύμφωνα με μια ιστορική σύγκριση.
Η έλλειψη οποιωνδήποτε σχετικών αναφορών αλληλεπιδράσεων κατά τη διάρκεια της μακρόχρονης κυκλοφορίας του φαρμάκου υποδηλώνει τη μη ύπαρξη ουσιαστικού ενδεχόμενου αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των φαρμάκων.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η υδροχλωρική βρωμεξίνη έχει πολύ χαμηλό δείκτη οξείας τοξικότητας: οι τιμές της LD50 μετά τη χορήγηση από του στόματος ήταν > 5 g/kg στους αρουραίους, >4 g/kg στα κουνέλια, >10 g/kg στους σκύλους, > 1 g/kg σε νεογέννητους αρουραίους.
Η i.p LD50 στους αρουραίους ήταν 2 g/kg. Οι τιμές της LD50 για το σιρόπι ήταν >10 ml/kg στα ποντίκια και στους αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν εξειδικευμένα κλινικά συμπτώματα τοξικότητας σε αυτές τις δόσεις.
Σε επαναλαμβανόμενες από του στόματος μελέτες τοξικότητας για πάνω από πέντε εβδομάδες, τα ποντίκια έδειξαν ανοχή σε 200 mg/kg υδροχλωρικής βρωμεξίνης που αντιπροσωπεύει το επίπεδο μη παρατηρούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας (NOAEL).
Στα 2000 mg/kg, η θνησιμότητα ήταν υψηλή. Τα λίγα επιζώντα πειραματόζωα παρουσίασαν μία αναστρέψιμη αύξηση του βάρους του ήπατος και της χοληστερόλης του ορού. Οι αρουραίοι έδειξαν ανοχή σε 25 mg/kg για πάνω από 26 ή 100 εβδομάδες, ενώ στα 500 mg/kg, επήλθαν σπασμοί και θάνατος. Τα κεντρολοβιώδη ηπατοκύτταρα μεγάλωσαν λόγω μεταβολών του κενοτοπίου. Μία άλλη διετής μελέτη επιβεβαίωσε ότι δόσεις ως και 100 mg/kg είναι καλά ανεκτές, ενώ στα 400 mg/kg υπάρχει σποραδική εμφάνιση σπασμών σε λίγα πειραματόζωα. Οι σκύλοι έδειξαν ανοχή σε 100 mg/kg (NOAEL) από του στόματος για πάνω από 2 χρόνια.
Το σιρόπι Bronchotussine (0,8 mg/ml) ήταν καλά ανεκτό σε δόσεις ως και 20 mg/kg στους αρουραίους, με μία κεντρολοβιώδη αναστρέψιμη λιπώδη διήθηση του ήπατος.
Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση 8 mg ενέσιμου διαλύματος σε σκύλους για 6 εβδομάδες δεν διαπιστώθηκε τοπικός ερεθισμός ή συστηματική τοξικότητα. Εφάπαξ ενδοαρτηριακή χορήγηση 4 mg υδροχλωρικής βρωμεξίνης ήταν καλώς ανεκτή σε επίμυες και σκύλους. Οι αλλοιώσεις μετά από ενδομυική χορήγηση σε κουνέλια ήταν συγκρίσιμες με αυτές που προέκυψαν μετά από

χορήγηση διαλύματος φυσιολογικού ορού, Η υδροχλωρική βρωμεξίνη παρουσίασε αιμολυτική δράση *in vitro*.
Η υδροχλωρική βρωμεξίνη δεν παρουσίασε εμβρυοτοξική ή τερατογόνο δράση σε δόσεις έως και 300 mg/kg σε αρουραίους και 200 mg/kg σε κουνέλια. Η αναπαραγωγική ικανότητα (δείγμα I) δεν τέθηκε σε κίνδυνο σε δόσεις έως και 300 mg/kg Το NOAEL κατά τη διάρκεια της περι-και μεταγεννητικής ανάπτυξης ήταν 25 mg/kg.
Η υδροχλωρική βρωμεξίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δράση στη δοκιμασία βακτηριακής μετάλλαξης και στη δοκιμασία μικροπυρήνων του μυελού των οστών επίμυων.
Η υδροχλωρική βρωμεξίνη δεν εμφάνισε καρκινογόνο δράση στις διετείς μελέτες σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν ως και 400 mg/kg της ουσίας, και σε σκύλους στους οποίους χορηγήθηκαν ως και 100 mg/kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

61 Κατάλογος Εκδόχων

SORBITOL, GLYCERINE, METHYL PARABEN. PROPYL PARABEN, ALCOHOL, ESS. CHERRY, CITRIC ACID MONOHYDRATE, WATER PURIFIED

6.2. Ασυμβατότητες

Καμμία γνωστή

63 Διάρκεια ζωής

48 Μήνες

64 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προύόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη των 25°C, σε σκοτεινό και ξηρό χώρο, μακριά από παιδιά.

65 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκό αδιαφανές πλαστικό φιαλίδιο (FL X 100 ML)

66 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Δεν είναι απαραίτητες

67 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

ADELCO - ΧΡΩΜΑΤΟΥΡΓΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ ΑΦΩΝ Ε.ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Α.Ε
ΠΕΙΡΑΙΩΣ 37, - 183 46 ΜΟΣΧΑΤΟ - ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ. 210 4819 311-4 FAX 210 4816 790

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :

8482/6-2-2007

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ :

1981

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/09