

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Froben Tosse Grassa 4 mg/5 ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 ml di sciroppo contengono:

Principio attivo: bromexina cloridrato 4 mg (equivalente a bromexina 3,65 mg).

Eccipienti con effetti noti: acido benzoico, sorbitolo e etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Froben Tosse Grassa è indicato nel trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni respiratorie acute e croniche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Si consigliano i seguenti dosaggi salvo diversa prescrizione medica:

Adulti: 1-2 cucchiaini da tè (5-10 ml) 3 volte al giorno (=24 mg die)

Negli adulti, all'inizio del trattamento, può essere necessario aumentare la dose totale giornaliera fino a 48 mg (60 ml) divisa in tre volte.

Popolazione pediatrica

Bambini di età superiore ai 2 anni: ½ -1 cucchiaino da tè (2,5 – 5 ml) 3 volte al giorno (= 12 mg die)

Si consiglia l'assunzione del farmaco dopo i pasti.

Lo sciroppo è somministrabile a diabetici e bambini sopra i 2 anni, non contiene fruttosio né saccarosio.

Non superare le dosi consigliate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

In caso di condizioni ereditarie che possono essere incompatibili con uno degli eccipienti (vedere paragrafo 4.4).

Non ci sono controindicazioni assolute, ma in pazienti con ulcera gastroduodenale, se ne consiglia l'uso dopo aver consultato il medico.

Controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
Il farmaco è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con Froben Tosse Grassa comporta un aumento della secrezione bronchiale (questo favorisce l'espettorazione).

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens- Johnson (SJS) /necrosi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) associati alla somministrazione di bromexina. Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con bromexina deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato il medico.

Non usare per trattamenti protratti. Dopo un breve periodo di trattamento senza risultati apprezzabili condurre ulteriori indagini.

La maggior parte di queste reazioni potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci assunti contemporaneamente. Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrosi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

I mucolitici possono indurre ostruzione bronchiale nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Infatti la capacità di drenaggio del muco bronchiale è limitata in questa fascia d'età, a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie. Essi non devono quindi essere usati nei bambini di età inferiore ai 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

Froben Tosse Grassa contiene in ogni dose massima (20 ml):

- 40 mg di acido benzoico equivalente a 0.73 mg/kg;
- meno di 23 mg di sodio cioè essenzialmente "senza sodio"
- 11.43 g di sorbitolo equivalente a 207.8 mg/kg. Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei (o il bambino) è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei (o il bambino) prenda questo medicinale. Può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.
- 576 mg di alcol (etanolo) che è equivalente a 10,47 mg/kg. La quantità in volume di questo medicinale è equivalente a meno di 15 ml di birra o 6 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state riportate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso della bromexina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti con riguardo alla tossicità riproduttiva. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Froben Tosse Grassa durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la bromexina e i suoi metaboliti passino nel latte umano. I dati di farmacodinamica e tossicologia disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione della bromexina e dei suoi metaboliti nel latte materno. Un rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. Froben tosse grassa non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi volti ad indagare gli effetti sulla fertilità umana. Basandosi sull'esperienza preclinica non vi sono indicazioni di possibili effetti sulla fertilità a seguito dell'uso della bromexina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La bromexina cloridrato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite secondo la seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: broncospasmo, ostruzione bronchiale

Patologie gastrointestinali:

Non comune: nausea, vomito, diarrea e dolore addominale superiore

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: rash, orticaria

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Steven Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Fino ad ora, nell'uomo non sono mai stati riportati sintomi specifici di sovradosaggio. Nei casi riportati di sovradosaggio accidentale e/o di errori di assunzione del farmaco, i sintomi osservati corrispondono ai noti effetti collaterali di Froben Tosse Grassa ai dosaggi raccomandati; può essere necessario un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mucolitico. Codice ATC: R05CB02

Bromexina è un derivato sintetico del principio attivo di origine vegetale vasicina.

In studi preclinici, è stato dimostrato che aumenta la quantità di secrezioni bronchiali sierose. Bromexina migliora il trasporto del muco riducendone la viscosità e attivando l'epitelio ciliato (clearance muco-ciliare).

In studi clinici, bromexina ha mostrato un effetto secretolitico e secretomotorio a livello del tratto bronchiale, che facilita l'espettorazione e allevia la tosse.

In seguito alla somministrazione di bromexina, le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, eritromicina, ossitetraciclina) nell'espettorato e nelle secrezioni broncopulmonari risultano aumentate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Bromexina mostra una farmacocinetica proporzionale alla dose. Viene assorbita rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale. Dopo la somministrazione di bromexina radiomarcata, circa il $97,4 \pm 1,9\%$ della dose è stato recuperato sotto forma di radioattività nelle urine; meno dell'1% era presente sotto forma di composto progenitore.

Dopo la somministrazione per via orale, le formulazioni solide e liquide mostrano una biodisponibilità simile. La biodisponibilità assoluta di bromexina cloridrato è risultata pari a circa il $22,2 \pm 8,5\%$ ed è arrivata fino al $26,8 \pm 13,1\%$, rispettivamente per bromexina cloridrato compresse e soluzione. Il metabolismo di primo passaggio è pari circa al 75-80%.

Distribuzione

Le somministrazioni per via endovenosa hanno mostrato un volume medio di distribuzione (V_{ss}) fino a 1209 ± 206 l (19 l/kg). È stata studiata la distribuzione nel tessuto polmonare (bronchiale e parenchimale) in seguito a somministrazione per via endovenosa (8 mg, 16 mg) e per via orale (32 mg, 64 mg). Le concentrazioni tissutali di bromexina due ore dopo la somministrazione erano 1,4-4,5 volte più elevate nel tessuto bronchiolo-bronchiale e tra 2,4 e 5,9 volte più elevato nel parenchima polmonare comparate con quelle non nel plasma

La bromexina immodificata si lega per il 95% alle proteine plasmatiche (legame non specifico).

Metabolismo

Bromexina viene metabolizzata quasi completamente in numerosi metaboliti ossidrilati e acido dibromoantranilico. Tutti i metaboliti e la stessa bromexina sono coniugati molto probabilmente sotto forma di N-glucuronidi e O-glucuronidi. Una piccola parte della bromexina viene metabolizzata in acido dibromoantranilico, molto probabilmente attraverso il citocromo P450 3A4. Non vi sono tracce che possano far supporre un cambiamento del modello metabolico a opera di un sulfamidico, di ossitetraciclina o di eritromicina. Perciò, sono improbabili interazioni rilevanti con i substrati del CYP 450 2C9 o CYP 450 3A4.

Eliminazione

Bromexina è un farmaco dall'elevato rapporto di eliminazione (dopo somministrazione per via endovenosa nel flusso ematico epatico, ~ 843 - 1073 ml/min), il che comporta un'elevata variabilità inter- e intraindividuale ($CV > 30\%$).

Dopo la somministrazione di bromexina radiomarcata, circa il $97,4 \pm 1,9\%$ della dose è stato recuperato sotto forma di radioattività nelle urine; meno dell'1% era presente sotto forma di composto originale.

Le concentrazioni plasmatiche di bromexina hanno mostrato un declino multiesponenziale. Dopo somministrazione di singole dosi tra 8 e 32 mg, l'emivita terminale variava tra 6,6 h e 31,4 h. L'emivita, che consente di prevedere la farmacocinetica per somministrazioni di dosi multiple, è di circa 1 ora, perciò non si è riscontrato alcun accumulo dopo somministrazioni multiple (fattore di accumulo 1,1).

Generale

Bromexina, in seguito a somministrazione orale nel range di 8-32 mg, mostra un profilo farmacocinetico proporzionale alla dose.

Non sono disponibili dati relativi alla farmacocinetica di bromexina negli anziani o nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. L'ampia esperienza clinica non ha sollevato preoccupazioni rilevanti riguardanti la sicurezza in tali popolazioni.

L'assunzione concomitante di cibo comporta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bromexina. La farmacocinetica di bromexina non è influenzata in maniera rilevante dalla somministrazione concomitante di ampicillina o di ossitetraciclina. Inoltre, secondo la pregressa esperienza, non vi è stata alcuna interazione rilevante fra bromexina ed eritromicina.

Non sono stati effettuati studi sulle interazioni con anticoagulanti orali o digossina. La mancanza di segnalazioni di interazioni rilevanti durante il lungo periodo di commercializzazione del farmaco, indica l'assenza di una potenziale e significativa interazione con tali farmaci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In acuto, bromexina cloridrato ha un indice di tossicità bassissimo: i valori di LD₅₀ per via orale erano > 5 g/kg nei ratti, > 4 g/kg nei conigli, > 10 g/kg nei cani e > 1 g/kg nei ratti neonati. La LD₅₀ per via intraperitoneale nei ratti era di 2 g/kg. I valori di LD₅₀ per la formulazione in sciroppo erano > 10 ml/kg nei topi e nei ratti. A questi dosaggi, in acuto, non è stato rilevato alcun sintomo clinico.

In studi di tossicità con dosi orali ripetute per 5 settimane, i topi hanno tollerato 200 mg/kg ("no observed adverse effect level" NOAEL). A 2000 mg/kg, la mortalità è risultata elevata. I pochi topi sopravvissuti hanno mostrato un aumento reversibile del peso del fegato e del colesterolo sierico. I ratti hanno tollerato 25 mg/kg per 26 o 100 settimane, mentre a 500 mg/kg si sono verificate convulsioni e morte. Gli epatociti centrolobulari sono risultati ingrossati a causa di una modificazione vacuolare. Un altro studio della durata di 2 anni ha confermato che dosi fino a 100 mg/kg sono ben tollerate, mentre a 400 mg/kg in alcuni ratti si sono manifestate sporadicamente convulsioni. I cani hanno tollerato 100 mg/kg (NOAEL) per via orale per 2 anni. Froben Tosse Grassa sciroppo (0,8 mg/ml) è risultato ben tollerato fino a 20 ml/kg nei ratti, ma si è verificata una modificazione adiposa centrolobulare semplice e reversibile del fegato. Una dose i.m. di 8 mg di soluzione iniettabile è risultata ben tollerata, a livello locale e sistemico, in cani trattati per 6 settimane.

Bromexina non è risultata embriotossica né teratogena nel segmento II a dosi orali fino a 300 mg/kg (ratto) e a 200 mg/kg (coniglio). Nel segmento I, la fertilità non è risultata compromessa a dosi fino a 300 mg/kg. Il "NOAEL" durante lo sviluppo peri- e postnatale nel segmento III è stato di 25 mg/kg.

Una singola iniezione intraddominale di 4 mg di bromexina è risultata ben tollerata nei conigli e nei cani. Le lesioni conseguenti a iniezione i.m. nei conigli sono risultate comparabili a quelle conseguenti all'iniezione di soluzione salina fisiologica. In vitro, 1 ml di soluzione iniettabile aggiunta a 0,1 ml di sangue umano ha mostrato un'azione emolitica.

In due studi (test di Ames e del micronucleo), bromexina non ha avuto alcun potenziale mutageno.

Bromexina non ha mostrato potenziale tumorigeno negli studi della durata di 2 anni condotti su ratti a cui sono stati somministrati fino a 400 mg/kg e su cani a cui sono stati somministrati fino a 100 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido tartarico, acido benzoico, carbossimetilcellulosa sodica, glicerolo, sorbitolo liquido, etanolo (96%), aroma tutti frutti, sodio idrossido, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo prima apertura del flacone la validità è di 9 mesi per il prodotto conservato a temperatura inferiore a 25°C; trascorso tale termine il prodotto in eccesso deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro scuro da 250 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 039733011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO