

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BROXOL 15 mg/5 ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di sciroppo contengono:
principio attivo: ambroxolo cloridrato 300 mg

Eccipienti con effetti noti
saccarosio, metilidrossibenzoato (E218), propilidrossibenzoato (E216)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni broncopolmonari acute e croniche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

10 ml 3 volte al giorno.

Popolazione pediatrica

Bambini da 2 a 5 anni

2,5 ml 3 volte al giorno.

Bambini oltre i 5 anni

3 ml 4 volte al giorno.

Broxol può essere assunto indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

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

Gravi alterazioni epatiche e renali.

L'assunzione del farmaco è controindicata in caso di rare patologie ereditarie che possono essere incompatibili con uno degli eccipienti (vedere il paragrafo 4.4).

Il farmaco è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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).

L'ambroxolo cloridrato deve essere somministrato con cautela nei pazienti portatori di ulcera peptica.

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 ambroxolo. Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con ambroxolo deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico.

La maggior parte di queste potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti. 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, raffreddore 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.

In caso di funzione renale compromessa, Broxol può essere usato solo dopo aver consultato il medico.

BROXOL 15 mg/5ml sciroppo contiene metilidrossibenzoato, propilidrossibenzoato e saccarosio

Broxol contiene metilidrossibenzoato e propilidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Broxol contiene 3,5 g di saccarosio in 10 ml: da tenere in considerazione quando si somministra a persone affette da diabete mellito.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

A seguito della somministrazione di ambroxolo le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) nelle secrezioni broncopulmonari e

nella saliva risultano incrementate. Non sono state riportate interazioni con altri medicinali.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi sugli animali non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Nonostante gli studi preclinici e la vasta esperienza clinica non abbiano evidenziato alcun effetto dannoso per il feto dopo la 28^a settimana di gestazione, si consiglia di adottare le normali precauzioni sull'assunzione di farmaci in gravidanza. Specialmente durante il primo trimestre non è consigliata l'assunzione di Broxol.

Allattamento

L'ambroxolo cloridrato viene escreto nel latte materno. Sebbene non siano previsti effetti indesiderati nei bambini allattati al seno, l'impiego di Broxol non è consigliato durante l'allattamento.

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

Non c'è dimostrazione di un effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 **Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

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 della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: rash, orticaria.

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

Patologie del sistema nervoso

Comune: disgeusia.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, ipoestesia orale.

Non comune: vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, secchezza della bocca.

Non nota: secchezza della gola.

È stata segnalata anche piroisi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: ipoestesia faringea.

Non nota: ostruzione bronchiale.

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Finora non sono stati riportati specifici sintomi di sovradosaggio nell'uomo. I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei casi di errori nella somministrazione di medicinali sono coerenti con gli effetti indesiderati attesi di Broxol alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento; mucolitico, *codice ATC:* R05CB06.

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'ambroxolo, il componente attivo di Broxol, aumenta le secrezioni del tratto respiratorio. Esso aumenta la produzione di surfattante polmonare e stimola l'attività ciliare. Ciò comporta un miglioramento del flusso e del trasporto del muco (clearance mucociliare). Studi di farmacologia clinica hanno confermato il miglioramento della clearance mucociliare. L'aumento della fluidità delle secrezioni e della clearance mucociliare favoriscono l'espettorazione e diminuiscono il disturbo causato dalla tosse.

L'effetto anestetico locale dell'ambroxolo cloridrato è stato studiato nel modello di istillazione oculare nel coniglio e può essere spiegato dalle sue proprietà bloccanti i canali del sodio. È stato dimostrato in vitro che l'ambroxolo cloridrato blocca i canali neuronali clonati del sodio; il legame era reversibile e dipendente dalla concentrazione.

In vitro il rilascio delle citochine dal sangue, ma anche delle cellule mononucleari legate al tessuto e delle cellule polimorfonucleari è risultato significativamente ridotto dall'ambroxolo cloridrato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di tutte le forme orali di ambroxolo cloridrato a rilascio immediato è rapido e completo, è inoltre linearmente proporzionale alla dose, all'interno dell'intervallo terapeutico. I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti da 1 a 2,5 ore dopo la somministrazione orale della formulazione a rilascio immediato e dopo una media di 6,5 ore per la formulazione a lento rilascio. La biodisponibilità assoluta di una compressa da 30 mg è del 79%. Le capsule a lento rilascio hanno mostrato una biodisponibilità relativa del 95% (dose normalizzata) in confronto a una dose giornaliera di 60 mg (30 mg due volte al giorno) somministrata sotto forma di compressa a rilascio immediato.

Distribuzione

La distribuzione dell'ambroxolo cloridrato dal plasma ai tessuti è rapida e pronunciata: il polmone risulta uno degli organi con la concentrazione più elevata di farmaco. Il volume di distribuzione dopo somministrazione orale è stato stimato in 552 L. All'interno dell'intervallo terapeutico, il legame alle proteine plasmatiche è stato riportato essere approssimativamente del 90%.

Metabolismo ed eliminazione

Il 30% circa della dose somministrata per via orale viene eliminata attraverso l'effetto di primo passaggio.

L'ambroxolo viene metabolizzato principalmente nel fegato mediante glucuronazione e viene scisso in parte ad acido dibromoantranilico (approssimativamente 10% della dose) oltre ad altri metaboliti minori. Studi nei microsomi del fegato umano hanno mostrato che CYP3A4 è responsabile del metabolismo dell'ambroxolo cloridrato ad acido dibromoantranilico.

Entro 3 giorni dalla somministrazione orale, circa il 6% della dose è stata trovata in forma libera, mentre circa il 26% della dose è stata recuperata in una forma coniugata nelle urine. L'ambroxolo cloridrato è eliminato con un'emivita approssimativamente di 10 ore. La clearance totale è nel range di 660 ml/min, la clearance renale è circa l'8% della clearance totale.

L'età e il sesso non influenzano la farmacocinetica dell'ambroxolo cloridrato e pertanto non richiedono nessun aggiustamento della dose.

Gli alimenti non influenzano la biodisponibilità dell'ambroxolo cloridrato.

Popolazioni particolari

Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'eliminazione dell'ambroxolo cloridrato è ridotta, risultando essere approssimativamente da 1,3 a 2 volte maggiore nei livelli plasmatici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'ambroxolo cloridrato ha un indice basso di tossicità acuta. In studi a somministrazioni ripetute, dosi orali di 150 mg/kg/die (topo, 4 settimane), 50 mg/kg/die (ratti 52 e 78 settimane), 40 mg/kg/die (conigli 26 settimane) e 10 mg/kg/die (cani 52 settimane) corrispondevano a livelli di dose senza effetti avversi osservabili (NOAEL_s). Nessun organo bersaglio per effetti tossicologici è stato individuato.

Gli studi di tossicità per via intravenosa con ambroxolo cloridrato nei ratti, usando 4, 16 e 64 mg/kg/die, e nei cani usando 45, 90 e 120 mg/kg/die (infusioni 3h/die), non hanno mostrato grave tossicità sistemica e orale inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili. Ambroxolo cloridrato si è dimostrato non embriotossico e non teratogeno negli studi condotti nel ratto e nel coniglio con dosi orali fino a 3000 mg/kg/die e 200 mg/kg/die, rispettivamente. La fertilità nel ratto, sia maschio che femmina, non è stata alterata da dosi fino a 500 mg/kg/die. Il "no observed adverse effect level" (NOAEL) durante lo sviluppo peri- e post-natale è pari a 50 mg/kg/die, mentre dosi di 500 mg/kg/die hanno dimostrato una lieve tossicità sulla gestante e sui piccoli, che si manifesta con un ritardo nell'aumento del peso corporeo e con una riduzione nel numero dei nati.

Studi di genotossicità in vitro (test di Ames e di aberrazione cromosomica) e in vivo (test del micronucleo del topo) non hanno rivelato alcun potenziale mutageno dell'ambroxolo cloridrato. Ambroxolo cloridrato non si è dimostrato potenzialmente cancerogeno negli studi di carcinogenesi condotti nel topo (20, 200 e 800 mg/kg/die) e nel ratto (65, 250 e 1000 mg/kg/die) quando trattati con una dieta per 105 e 116 settimane rispettivamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, metilidrossibenzoato (E218), propilidrossibenzoato (E216), aroma ciliegia, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna istruzione particolare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 150 ml in PVC

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. Group S.r.l. , Via Tiburtina 1143 - 00156 - Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BROXOL 15 mg/5 ml sciroppo

AIC : 025573039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: dicembre 1984

Data del rinnovo più recente: novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BROXOL 30 mg granulato per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina di granulato contiene:
principio attivo: ambroxolo cloridrato 30 mg

Eccipiente con effetti noti
saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni broncopolmonari acute e croniche.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Adulti

1 bustina 3 volte al giorno.

Sciogliere il contenuto della bustina di granulato in circa mezzo bicchiere di acqua; il granulato deve essere assunto disciolto, indipendentemente dai pasti.

4.3 **Controindicazioni**

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

Gravi alterazioni epatiche e renali.

L'assunzione del farmaco è controindicata in caso di rare patologie ereditarie che possono essere incompatibili con uno degli eccipienti (vedere il paragrafo 4.4).

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'ambroxolo cloridrato deve essere somministrato con cautela nei pazienti portatori di ulcera peptica.

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

La maggior parte di queste potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti.

Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrolisi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, raffreddore 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.

In caso di funzione renale compromessa, Broxol può essere usato solo dopo aver consultato il medico.

BROXOL 30 mg granulato per soluzione orale contiene saccarosio

Broxol granulato contiene 1805 mg di saccarosio per dose: da tenere in considerazione nella somministrazione a persone affette da diabete mellito.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

A seguito della somministrazione di ambroxolo le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) nelle secrezioni broncopulmonari e nella saliva risultano incrementate. Non sono state riportate interazioni con altri medicinali.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

L'ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi sugli animali non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Nonostante gli studi preclinici e la vasta esperienza clinica non abbiano evidenziato alcun effetto dannoso per il feto dopo la 28^a settimana di gestazione, si consiglia pertanto di adottare le normali precauzioni sull'assunzione di farmaci in gravidanza. Specialmente durante il primo trimestre non è consigliata l'assunzione di Broxol.

Allattamento

L'ambroxolo cloridrato viene escreto nel latte materno. Sebbene non siano previsti effetti indesiderati nei bambini allattati al seno, l'impiego di Broxol non è consigliato durante l'allattamento.

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

Non c'è dimostrazione di un effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 **Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

<i>Molto comune</i>	$\geq 1/10$
<i>Comune</i>	$\geq 1/100, < 1/10$
<i>Non comune</i>	$\geq 1/1.000, < 1/100$
<i>Raro</i>	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
<i>Molto raro</i>	$< 1/10.000$
<i>Non nota</i>	<i>la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.</i>

Disturbi del Sistema Immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità.

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: rash, orticaria.

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

Patologie del sistema nervoso

Comune: disgeusia.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, ipoestesia orale.

Non comune: vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, secchezza della bocca.

Non nota: secchezza della gola.

È stata segnalata anche piroisi.

Patologie, respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: ipoestesia faringea.

Non nota: ostruzione bronchiale.

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9

Sovradosaggio

Finora non sono stati riportati specifici sintomi di sovradosaggio nell'uomo. I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei casi di errori nella somministrazione di medicinali sono coerenti con gli effetti indesiderati attesi di Broxol alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1

Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento; mucolitico, *codice ATC:* R05CB06.

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'ambroxolo, il componente attivo di Broxol, aumenta le secrezioni del tratto respiratorio. Esso aumenta la produzione di surfattante polmonare e stimola l'attività ciliare. Ciò comporta un miglioramento del flusso e del trasporto del muco (clearance mucociliare). Studi di farmacologia clinica hanno confermato il miglioramento della clearance mucociliare. L'aumento della fluidità delle secrezioni e della clearance mucociliare favoriscono l'espettorazione e diminuiscono il disturbo causato dalla tosse.

L'effetto anestetico locale dell'ambroxolo cloridrato è stato studiato nel modello di istillazione oculare nel coniglio e può essere spiegato dalle sue proprietà bloccanti i canali del sodio. È stato dimostrato in vitro che l'ambroxolo

cloridrato blocca i canali neuronali clonati del sodio; il legame era reversibile e dipendente dalla concentrazione.

In vitro il rilascio delle citochine dal sangue, ma anche delle cellule mononucleari legate al tessuto e delle cellule polimorfonucleari è risultato significativamente ridotto all'ambroxolo cloridrato.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento

L'assorbimento di tutte le forme orali di ambroxolo cloridrato a rilascio immediato è rapido e completo, è inoltre linearmente proporzionale alla dose, all'interno dell'intervallo terapeutico. I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti da 1 a 2,5 ore dopo la somministrazione orale della formulazione a rilascio immediato e dopo una media di 6,5 ore per la formulazione a lento rilascio.

Distribuzione

La distribuzione dell'ambroxolo cloridrato dal plasma ai tessuti è rapida e pronunciata: il polmone risulta uno degli organi con la concentrazione più elevata di farmaco. Il volume di distribuzione dopo somministrazione orale è stato stimato in 552 L. All'interno dell'intervallo terapeutico, il legame alle proteine plasmatiche è stato riportato essere approssimativamente del 90%.

Metabolismo ed eliminazione

Il 30% circa della dose somministrata per via orale viene eliminata attraverso l'effetto di primo passaggio.

L'ambroxolo viene metabolizzato principalmente nel fegato mediante glucuronazione e viene scisso in parte ad acido dibromoantranilico (approssimativamente 10% della dose) oltre ad altri metaboliti minori. Studi nei microsomi del fegato umano hanno mostrato che CYP3A4 è responsabile del metabolismo dell'ambroxolo cloridrato ad acido dibromoantranilico.

Entro 3 giorni dalla somministrazione orale, circa il 6% della dose è stata trovata in forma libera, mentre circa il 26% della dose è stata recuperata in una forma coniugata nelle urine. L'ambroxolo cloridrato è eliminato con un'emivita approssimativamente di 10 ore. La clearance totale è nel range di 660 ml/min, la clearance renale è circa l'8% della clearance totale.

L'età e il sesso non influenzano la farmacocinetica dell'ambroxolo cloridrato e pertanto non richiedono nessun aggiustamento della dose.

Gli alimenti non influenzano la biodisponibilità dell'ambroxolo cloridrato.

Popolazioni particolari

Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'eliminazione dell'ambroxolo cloridrato è ridotta, risultando essere approssimativamente da 1,3 a 2 volte maggiore nei livelli plasmatici.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

L'ambroxolo cloridrato ha un indice basso di tossicità acuta. In studi a somministrazioni ripetute, dosi orali di 150 mg/kg/die (topo, 4 settimane), 50

mg/kg/die (ratti 52 e 78 settimane), 40 mg/kg/die (conigli 26 settimane) e 10 mg/kg/die (cani 52 settimane) corrispondevano a livelli di dose senza effetti avversi osservabili (NOAEL_s). Nessun organo bersaglio per effetti tossicologici è stato individuato.

Gli studi di tossicità per via intravenosa con ambroxolo cloridrato nei ratti, usando 4, 16 e 64 mg/kg/die, e nei cani usando 45, 90 e 120 mg/kg/die (infusioni 3h/die), non hanno mostrato grave tossicità sistemica e orale inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili. Ambroxolo cloridrato si è dimostrato non embriotossico e non teratogeno negli studi condotti nel ratto e nel coniglio con dosi orali fino a 3000 mg/kg/die e 200 mg/kg/die, rispettivamente. La fertilità nel ratto, sia maschio che femmina, non è stata alterata da dosi fino a 500 mg/kg/die. Il "no observed adverse effect level" (NOAEL) durante lo sviluppo peri- e post-natale è pari a 50 mg/kg/die, mentre dosi di 500 mg/kg/die hanno dimostrato una lieve tossicità sulla gestante e sui piccoli, che si manifesta con un ritardo nell'aumento del peso corporeo e con una riduzione delle dimensioni dei nati.

Studi di genotossicità in vitro (test di Ames e di aberrazione cromosomica) e in vivo (test del micronucleo del topo) non hanno rivelato alcun potenziale mutageno dell'ambroxolo cloridrato. Ambroxolo cloridrato non si è dimostrato potenzialmente cancerogeno negli studi di carcinogenesi condotti nel topo (50, 200 e 800 mg/kg/die) e nel ratto (65, 250 e 1000 mg/kg/die) quando trattati con una dieta per 105 e 116 settimane rispettivamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, saccarina sodica, aroma ciliegia.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna istruzione particolare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

30 bustine termosaldate in PVC/AL/PE

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. Group S.r.l., Via Tiburtina 1143 - 00156 - Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BROXOL 30 mg granulato per soluzione orale

AIC : 025573066

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: dicembre 1984

Data del rinnovo più recente: novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BROXOL 0,75% soluzione da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

principio attivo: ambroxolo cloridrato 750 mg

Eccipiente con effetti noti
benzalconio cloruro

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione da nebulizzare.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni broncopolmonari acute e croniche.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Adulti

2-3 ml di soluzione 1-2 volte al giorno.

Popolazione pediatrica

Bambini fino a 5 anni

1-2 ml di soluzione 1-2 volte al giorno.

Bambini oltre i 5 anni

2-3 ml di soluzione 1-2 volte al giorno.

Broxol soluzione da nebulizzare può essere utilizzato in vari apparecchi per inalazione. È miscibile con soluzioni fisiologiche saline e se ne consiglia la diluizione in parti uguali (rapporto 1:1) per ottenere un'umidificazione ottimale dell'aria emessa dall'inalatore.

Broxol soluzione da nebulizzare non deve essere miscelata con acido cromoglicolico. Broxol soluzione da nebulizzare non deve essere miscelata con altre soluzioni la cui miscela risultante abbia un pH maggiore di 6.3, come per esempio soluzioni alcaline per nebulizzazione (sali di Emser). A causa dell'aumento di pH può verificarsi la precipitazione della base libera dell'ambroxolo cloridrato o l'intorbidamento della soluzione.

Generale:

Poiché l'inalazione di per sé può comportare tosse, si raccomanda di respirare normalmente durante l'inalazione.

Si consiglia di riscaldare la soluzione fino alla temperatura corporea prima dell'inalazione. In pazienti affetti da asma bronchiale si raccomanda di somministrare il consueto broncospasmodolitico prima dell'inalazione.

Nelle affezioni respiratorie acute, rivolgersi al medico se i sintomi non migliorano o peggiorano durante il trattamento con Broxol.

4.3 **Controindicazioni**

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

Gravi alterazioni epatiche e renali.

L'assunzione del farmaco è controindicata in caso di rare patologie ereditarie che possono essere incompatibili con uno degli eccipienti (vedere paragrafo 4.4).

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'ambroxolo cloridrato deve essere somministrato con cautela nei pazienti portatori di ulcera peptica.

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

La maggior parte di queste potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti.

Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrolisi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, raffreddore 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.

In caso di funzione renale compromessa, Broxol può essere usato solo dopo aver consultato il medico.

BROXOL 0,75% soluzione da nebulizzare contiene benzalconio cloruro

Broxol soluzione da nebulizzare contiene benzalconio cloruro come conservante. In seguito all'inalazione, tale conservante può causare broncospasmo nei pazienti sensibili con iperreattività delle vie aeree.

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

A seguito della somministrazione di ambroxolo le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) nelle secrezioni broncopulmonari e nella saliva risultano incrementate. Non sono state riportate interazioni con altri medicinali.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi sugli animali non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Nonostante gli studi preclinici e la vasta esperienza clinica non abbiano evidenziato alcun effetto dannoso dopo la 28^a settimana di gestazione, si consiglia di adottare le normali precauzioni sull'assunzione di farmaci in gravidanza. Specialmente durante il primo trimestre non è consigliata l'assunzione di Broxol.

Allattamento

Ambroxolo cloridrato viene escreto nel latte materno. Sebbene non siano previsti effetti indesiderati nei bambini allattati al seno, l'impiego di Broxol non è consigliato durante l'allattamento.

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

Non c'è dimostrazione di un effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 **Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

<i>Molto comune</i>	$\geq 1/10$
<i>Comune</i>	$\geq 1/100, < 1/10$
<i>Non comune</i>	$\geq 1/1.000, < 1/100$
<i>Raro</i>	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
<i>Molto rara</i>	$< 1/10.000$
<i>Non nota</i>	<i>la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.</i>

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità.

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

Patologie della cute e dei tessuti sottocutanei

Raro: rash e orticaria.

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

Patologie del sistema nervoso

Comune: disgeusia.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, ipoestesia orale.

Non comune: vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, secchezza della bocca.

Non nota: secchezza della gola.

È stata segnalata anche piroisi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: ipoestesia faringea.

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Finora non sono stati riportati specifici sintomi di sovradosaggio nell'uomo. I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei casi di errori nella somministrazione di medicinali sono coerenti con gli effetti indesiderati attesi di Broxol alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento; mucolitico, *codice ATC:* R05CB06.

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'ambroxolo, il componente attivo di Broxol, aumenta le secrezioni del tratto respiratorio. Esso aumenta la produzione di surfattante polmonare e stimola l'attività ciliare. Ciò comporta un miglioramento del flusso e del trasporto del muco (clearance mucociliare). Studi di farmacologia clinica hanno confermato il miglioramento della clearance muco-ciliare. L'aumento della fluidità delle secrezioni e della clearance mucociliare favoriscono l'espettorazione e diminuiscono il disturbo causato dalla tosse.

L'effetto anestetico locale dell'ambroxolo cloridrato è stato studiato nel modello di istillazione oculare nel coniglio e può essere spiegato dalle sue proprietà bloccanti i canali del sodio. È stato dimostrato in vitro che l'ambroxolo cloridrato blocca i canali neuronali clonati del sodio; il legame era reversibile e dipendente dalla concentrazione.

In vitro il rilascio delle citochine dal sangue, ma anche delle cellule mononucleari legate al tessuto e delle cellule polimorfonucleari è risultato significativamente ridotto dall'ambroxolo cloridrato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di tutte le forme orali di ambroxolo cloridrato a rilascio immediato è rapido e completo, è inoltre linearmente proporzionale alla dose, all'interno dell'intervallo terapeutico. I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti da 1 a 2,5 ore dopo la somministrazione orale della formulazione a

rilascio immediato e dopo una media di 6.5 ore per la formulazione a lento rilascio. La biodisponibilità assoluta di una compressa da 30 mg è del 79%. Le capsule a lento rilascio hanno mostrato una biodisponibilità relativa del 95% (dose normalizzata) in confronto a una dose giornaliera di 60 mg (30 mg due volte al giorno) somministrata sotto forma di compressa a rilascio immediato.

Distribuzione

La distribuzione dell'ambroxolo cloridrato dal plasma ai tessuti è rapida e pronunciata: il polmone risulta uno degli organi con la concentrazione più elevata di farmaco. Il volume di distribuzione dopo somministrazione orale è stato stimato in 552 L. All'interno dell'intervallo terapeutico, il legame alle proteine plasmatiche è stato riportato essere approssimativamente del 90%.

Metabolismo ed eliminazione

Il 30% circa della dose somministrata per via orale viene eliminata attraverso l'effetto di primo passaggio.

L'ambroxolo viene metabolizzato principalmente nel fegato mediante glucuronazione e viene scisso in parte ad acido dibromoantranilico (approssimativamente 10% della dose) oltre ad altri metaboliti minori. Studi nei microsomi del fegato umano hanno mostrato che CYP3A4 è responsabile del metabolismo dell'ambroxolo cloridrato ad acido dibromoantranilico.

Entro 3 giorni dalla somministrazione orale, circa il 6% della dose è stata trovata in forma libera, mentre circa il 26% della dose è stata recuperata in una forma coniugata nelle urine. L'ambroxolo cloridrato è eliminato con un'emivita approssimativamente di 10 ore. La clearance totale è nel range di 660 ml/min, la clearance renale è circa l'8% della clearance totale.

L'età e il sesso non influenzano la farmacocinetica dell'ambroxolo cloridrato e pertanto non richiedono nessun aggiustamento della dose.

Gli alimenti non influenzano la biodisponibilità dell'ambroxolo cloridrato.

Popolazioni particolari

Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'eliminazione dell'ambroxolo cloridrato è ridotta, risultando essere approssimativamente da 1,3 a 2 volte maggiore nei livelli plasmatici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'ambroxolo cloridrato ha un indice basso di tossicità acuta. In studi a somministrazioni ripetute, dosi orali di 150 mg/kg/die (topo, 4 settimane), 50 mg/kg/die (ratti 52 e 78 settimane), 40 mg/kg/die (conigli 26 settimane) e 10 mg/kg/die (cani 52 settimane) corrispondevano a livelli di dose senza effetti avversi osservabili (NOAEL_s). Nessun organo bersaglio per effetti tossicologici è stato individuato.

Gli studi di tossicità per via intravenosa con ambroxolo cloridrato nei ratti, usando 4, 16 e 64 mg/kg/die, e nei cani usando 45, 90 e 120 mg/kg/die (infusioni 3h/die), non hanno mostrato grave tossicità sistemica e orale inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili.

Ambroxolo cloridrato si è dimostrato non embriotossico e non teratogeno negli studi condotti nel ratto e nel coniglio quando testato a dosi orali fino a 3000

mg/kg/die e 200 mg/kg/die, rispettivamente. La fertilità nel ratto, sia maschio che femmina, non è stata alterata da dosi fino a 500 mg/kg/die. Il "no observed adverse effect level" (NOAEL) durante lo sviluppo peri- e post-natale è pari a 50 mg/kg/die, mentre dosi di 500 mg/kg/die hanno dimostrato una lieve tossicità sulla gestante e sui piccoli, che si manifesta con un ritardo nell'aumento del peso corporeo e con una riduzione nel numero dei nati.

Studi di genotossicità in vitro (test di Ames e di aberrazione cromosomica) e in vivo (test del micronucleo del topo) non hanno rivelato alcun potenziale mutageno dell'ambroxolo cloridrato. Ambroxolo cloridrato non si è dimostrato potenzialmente cancerogeno negli studi di carcinogenesi condotti nel topo (50, 200 e 800 mg/kg/die) e nel ratto (65, 250 e 1000 mg/kg/die) quando trattati con una dieta per 105 e 116 settimane rispettivamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato, fosfato bisodico, sodio cloruro, benzalconio cloruro, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna istruzione particolare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 40 ml, di vetro - siringa dosatrice.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. Group S.r.l. , Via Tiburtina 1143 - 00156 - Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BROXOL 7,5 mg/ml soluzione da nebulizzare

AIC: 025573104

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO

DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: aprile 2001

Data del rinnovo più recente: novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco