

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

FLUIBRON 7,5 mg/ml soluzione orale o da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

Principio attivo: Ambroxol cloridrato 750 mg.

Eccipienti: Metile p-idrossibenzoato 135 mg

Propile p-idrossibenzoato 15 mg

Sodio Cloruro 767 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale o da nebulizzare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fluibrone è indicato nel trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni broncopulmonari acute e croniche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per inalazione: Adulti e bambini di età superiore a cinque anni: 2-3 ml, 1-2 volte al giorno. Bambini di età dai due ai cinque anni: 2 ml, 1-2 volte al giorno. La soluzione può essere somministrata mediante i normali apparecchi per aerosolterapia. Può essere anche diluita in acqua distillata nel rapporto 1:1.

Per via orale: Adulti: 2-4 ml (15-30 mg) 3 volte al giorno. Bambini di età superiore a cinque anni: 1-2 ml (7,5-15 mg) 2-3 volte al giorno. Bambini di età dai 2 ai 5 anni: 1/2-1 ml (3,75-7,5 mg) 2-3 volte al giorno. 1 ml= 7,5 mg.

Diluire le gocce in poca acqua, tè, latte o succhi di frutta

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Gravi alterazioni epatiche e/o renali.

Popolazione pediatrica

Il medicinale 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).

Fluibron deve essere somministrato con cautela nei pazienti portatori di ulcera peptica.

Poiché nell'inspirazione troppo profonda degli aerosol può insorgere tosse da irritazione, si deve cercare durante l'inalazione di inspirare ed espirare normalmente. Nei pazienti particolarmente sensibili si può consigliare un preriscaldamento dell'inalato alla temperatura corporea.

Per i pazienti affetti da asma bronchiale è opportuno ricorrere ad uno spasmolitico bronchiale prima dell'inalazione.

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 questi casi può essere spiegata dalla gravità della malattia sottostante del paziente e/o dalla terapia concomitante. Inoltre, durante la fase iniziale della sindrome di Stevens-Johnson o della TEN, i pazienti potrebbero accusare prodromi simil-influenzali aspecifici come febbre, dolori muscolari, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi fuorvianti prodromi simil-influenzali aspecifici, è possibile che venga instaurato un trattamento sintomatico con medicinali per la tosse e il raffreddore. Pertanto, se dovessero manifestarsi nuove lesioni della cute o delle mucose, è necessario consultare immediatamente il medico e interrompere precauzionalmente il trattamento con ambroxolo cloridrato.

In presenza di insufficienza renale lieve o moderata, Fluibron deve essere usato solo dopo aver consultato il medico. Come per qualsiasi medicinale con metabolismo epatico seguito da eliminazione renale, in caso di insufficienza renale grave può verificarsi un accumulo dei metaboliti di ambroxolo generati nel fegato.

Avvertenze relative ad alcuni eccipienti di Fluibron

FLUIBRON soluzione orale o da nebulizzare contiene:

- ☐ sodio: questo medicinale contiene meno di 1mmol (23mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente senza sodio.
- ☐ para-idrossi benzoati: possono causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo.

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 broncopolmonari e nella saliva risultano incrementate.

Non sono state osservate interazioni con altri medicinali.

4.6 **Gravidanza ed allattamento**

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi sugli animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

Gli studi clinici e la vasta esperienza clinica dopo la 28° settimana di gravidanza non ha mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi sul feto.

Tuttavia, si raccomanda di osservare le precauzioni consuete in merito all'uso di medicinali durante la gravidanza. In particolare, durante il primo trimestre, l'uso di Fluibron non è raccomandato.

Ambroxolo cloridrato è secreto nel latte materno.

Sebbene non siano previsti effetti indesiderati sui lattanti, l'uso di Fluibron non è raccomandato nelle madri che allattano.

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

Non esiste alcuna evidenza di effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 **Effetti indesiderati**

Alle dosi consigliate il medicinale è normalmente ben tollerato. Durante la terapia con ambroxolo cloridrato sono stati osservati gli effetti indesiderati di seguito riportati, con le frequenze:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Non comune $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Molto raro $< 1/10.000$

Non noto non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del Sistema Immunitario	Reazioni di ipersensibilità Reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito	Raro Non nota
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (ad es. alterazione del senso del gusto)	Comune

	Cefalea	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipoestesia del cavo orale e della faringe	Comune
	Ostruzione bronchiale	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Vomito, diarrea, dispepsia e dolori addominali, secchezza della bocca	Non comune
	Gola secca	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, orticaria	Raro
	Reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).	Non nota

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

Non si conoscono casi di sovradosaggio con Fluibron. I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei casi di errori nella somministrazione del medicinale sono coerenti con gli effetti indesiderati attesi di ambroxolo cloridrato alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

Tenere presente che il paziente non abbia ingerito contemporaneamente altri medicinali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Espettoranti, escluse le associazioni con sedativi della tosse; mucolitico -

Codice ATC: R05CB06.

Ambroxolo agisce regolarizzando il trasporto delle secrezioni in tutto l'albero respiratorio. Presenta inoltre una marcata attività mucolitica e mucoregolatrice. L'effetto farmacologico si esplica sulla qualità del muco, sulla funzionalità ciliare e sulla produzione di surfattante alveolare.

Qualità del muco: ambroxolo stimola l'attività delle cellule ghiandolari sierose, scarica i granuli di muco già formati, normalizza la viscosità del secreto e infine regolarizza l'attività delle ghiandole tubulo-acinose dell'albero respiratorio.

Funzionalità ciliare: ambroxolo aumenta sia il numero dei microvilli dell'epitelio vibratile, sia la frequenza dei movimenti ciliari con conseguente aumento della velocità di trasporto del secreto prodotto e infine conduce alla normalizzazione dei toni respiratori migliorando l'espettorazione.

Aumento della produzione di surfattante: ambroxolo stimola i pneumociti di II tipo a una maggiore produzione di surfattante alveolare assicurando pertanto la stabilità del tessuto polmonare, permettendo una corretta depurazione bronchiolo-alveolare e infine agevolando la meccanica respiratoria e favorendo gli scambi gassosi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità di ambroxolo è stata valutata sull'uomo dopo somministrazione orale del medicinale in soggetti volontari sani. Si è dedotto che ambroxolo viene rapidamente assorbito attraverso il tratto enterico. L'emivita è di circa 10 ore e si raggiungono i livelli sierici massimi intorno alla 2ª ora. Il medicinale viene eliminato quasi completamente per via renale sotto forma di metaboliti o immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ambroxolo cloridrato ha un indice basso di tossicità acuta. In studi a dosi ripetute, i livelli di nessun effetto osservato (no-observed adverse effect level, NOAEL) sono stati individuati alle dosi orali di 150 mg/kg/die (topo, 4 settimane), 50 mg/kg/die (ratto, 52 e 78 settimane), 40 mg/kg/die (coniglio, 26 settimane) e 10 mg/kg/die (cane, 52 settimane). Dal punto di vista tossicologico, non è stato rilevato alcun organo bersaglio. Studi di tossicità endovenosa di quattro settimane con ambroxolo cloridrato nei ratti (4, 16 e 64 mg/kg/die) e nei cani (45, 90 e 120 mg/kg/die (infusione 3 h/die) non hanno mostrato tossicità locale e sistemica grave, istopatologia compresa. Tutti gli effetti avversi sono stati reversibili.

Ambroxolo cloridrato non è risultato né embriotossico né teratogeno in seguito a studi condotti con dosi orali fino a 3000 mg/kg/die nei ratti e fino a 200 mg/kg/die nei conigli. Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi e femmine con dosi fino a 500 mg/kg/die.

Nello studio sullo sviluppo peri- e post-natale i NOAEL sono stati individuati alla dose di 50 mg/kg/die.

A 500 mg/kg/die, ambroxolo cloridrato è risultato leggermente tossico per le madri e la prole, come dimostrato da uno sviluppo ritardato del peso corporeo e con una riduzione nel numero dei nati.

Studi di genotossicità in vitro (test di Ames e sulle aberrazioni cromosomiche) e in vivo (test del micronucleo nel topo) non hanno rivelato alcun potenziale mutageno di ambroxolo cloridrato.

Studi di cancerogenicità sui topi (50, 200 e 800 mg/kg/die) e sui ratti (65, 250 e 1000 mg/kg/die) trattati con una miscela di cibo e medicinale rispettivamente per 105 e 116 settimane non hanno dimostrato alcun potenziale oncogeno di ambroxolo cloridrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, Metile p-idrossibenzoato, Propile p-idrossibenzoato, Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Vedere Paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione.”

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione interna: flacone in polietilene neutro, con contagocce in polietilene neutro e misurino in polipropilene. Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Flacone da 40 ml di soluzione orale o da nebulizzare allo 0.75%

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. - Via Palermo, 26/A - Parma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fluibron 0,75% soluzione orale o da nebulizzare: flacone da 40 ml

024596049

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
03/03/1982.

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO:** Maggio 2023

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

FLUIBRON 15 mg/5 ml sciroppo

FLUIBRON Adulti 30 mg granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fluibron 15 mg/5 ml sciroppo

5 ml di sciroppo contengono:

Principio attivo: ambroxolo cloridrato	15 mg
Eccipienti: Sorbitolo	1,5 g
Acido benzoico	6,5 mg

Fluibron Adulti 30 mg granulato per sospensione orale

Una bustina contiene:

Principio attivo: ambroxolo cloridrato	30 mg
Eccipienti: Granulato di arancia su sorbitolo	2998,0 mg (sorbitolo: circa 96%; Colorante azoico (E110 giallo arancio S): circa 0,02%-0,03%)
Saccarina sodica	5 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo, granulato per sospensione orale adulti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fluibron è indicato nel trattamento delle affezioni respiratorie acute caratterizzate da ipersecrezione densa e vischiosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Sciroppo:

Adulti: all'inizio 10 ml 3 volte al giorno, successivamente 5 ml 3 volte al giorno. Bambini da due a cinque anni: 2,5 ml 3 volte al giorno; oltre i cinque anni: 5 ml 3 volte al giorno.

All'inizio del trattamento la dose può essere aumentata od anche raddoppiata a giudizio del medico. 10 ml = 30 mg. L'accluso misurino reca tacche graduate a 10 ml, 5 ml e 2,5 ml.

Bustine Adulti: all'inizio 1 bustina Adulti 3 volte al giorno, nella terapia di mantenimento 2 bustine Adulti al giorno, disciolte in acqua.

4.3 Controindicazioni

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

Gravi alterazioni epatiche e/o renali.

Popolazione pediatrica

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune 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).

Fluibron 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 questi casi può essere spiegata dalla gravità della malattia sottostante del paziente e/o dalla terapia concomitante. Inoltre, durante la fase iniziale della sindrome di Stevens-Johnson o della TEN, i pazienti potrebbero accusare prodromi simil-influenzali aspecifici come febbre, dolori muscolari, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi fuorvianti prodromi simil-influenzali aspecifici, è possibile che venga instaurato un trattamento sintomatico con medicinali per la tosse e il raffreddore. Pertanto, se dovessero manifestarsi nuove lesioni della cute o delle mucose, è necessario consultare immediatamente il medico e interrompere precauzionalmente il trattamento con ambroxolo cloridrato.

In presenza di insufficienza renale lieve o moderata, Fluibron deve essere usato solo dopo aver consultato il medico. Come per qualsiasi medicinale con metabolismo epatico seguito da eliminazione renale, in caso di insufficienza renale grave può verificarsi un accumulo dei metaboliti di ambroxolo generati nel fegato.

Avvertenze relative ad alcuni eccipienti di Fluibron

FLUIBRON granulato per sospensione orale contiene:

☐ sorbitolo: questo medicinale contiene 2.878,08 mg di sorbitolo per bustina. Sorbitolo è una fonte di fruttosio.

Questo medicinale non deve essere somministrato a pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio. Può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo. ☐ saccarina sodica: questo medicinale contiene meno di 1mmol (23mg) di sodio per bustina, cioè è essenzialmente senza sodio.

☐ colorante azoico (E110 giallo arancio S): può causare reazioni allergiche.

FLUIBRON sciroppo contiene:

☐ sorbitolo: questo medicinale contiene 3.000 mg di sorbitolo per dose da 10 ml. Sorbitolo è una fonte di fruttosio.. Questo medicinale non deve essere somministrato a pazienti affetti da

rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio. Può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

Questo medicinale contiene 750 mg di sorbitolo per dose da 2,5 ml e 1.500 mg di sorbitolo per dose da 5 ml. Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Questo medicinale non deve essere somministrato a pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio. Può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

□ acido benzoico: questo medicinale contiene 1,3mg/ml di acido benzoico.

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 broncopolmonari e nella saliva risultano incrementate.

Non sono state osservate interazioni con altri medicinali.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi sugli animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

Gli studi clinici e la vasta esperienza clinica dopo la 28° settimana di gravidanza non ha mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi sul feto.

Tuttavia, si raccomanda di osservare le precauzioni consuete in merito all'uso di medicinali durante la gravidanza. In particolare, durante il primo trimestre, l'uso di Fluibron non è raccomandato.

Ambroxolo cloridrato è secreto nel latte materno.

Sebbene non siano previsti effetti indesiderati sui lattanti, l'uso di Fluibron non è raccomandato nelle madri che allattano.

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

Non esiste alcuna evidenza di effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Alle dosi consigliate il medicinale è normalmente ben tollerato. Durante la terapia con ambroxolo cloridrato sono stati osservati gli effetti indesiderati di seguito riportati, con le frequenze:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Non comune $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Molto raro $< 1/10.000$

Non noto non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del Sistema Immunitario	Reazioni di ipersensibilità Reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito	Raro Non nota
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (ad es. alterazione del senso del gusto)	Comune
	Cefalea	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipoestesia del cavo orale e della faringe	Comune
	Ostruzione bronchiale	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Vomito, diarrea, dispepsia e dolori addominali, secchezza della bocca	Non comune
	Gola secca	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, orticaria Reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).	Raro Non nota

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

Non si conoscono casi di sovradosaggio con Fluibron.

I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei casi di errori nella somministrazione del medicinale sono coerenti con gli effetti indesiderati attesi di ambroxolo cloridrato alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico. Tenere presente che il paziente non abbia ingerito contemporaneamente altri medicinali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Espettoranti, escluse le associazioni con sedativi della tosse; mucolitico. Codice ATC: R05CB06.

L'ambroxolo agisce regolarizzando il trasporto delle secrezioni in tutto l'albero respiratorio. Presenta inoltre una marcata attività mucolitica e mucoregolatrice. L'effetto farmacologico si esplica sulla qualità del muco, sulla funzionalità ciliare e sulla produzione di surfattante alveolare.

Qualità del muco: l'ambroxolo stimola l'attività delle cellule ghiandolari sierose, scarica i granuli di muco già formati, normalizza la viscosità del secreto e infine regolarizza l'attività delle ghiandole tubulo-acinose dell'albero respiratorio.

Funzionalità ciliare: l'ambroxolo aumenta sia il numero dei microvilli dell'epitelio vibratile, sia la frequenza dei movimenti ciliari con conseguente aumento della velocità di trasporto del secreto prodotto e infine conduce alla normalizzazione dei toni respiratori migliorando l'espettorazione.

Aumento della produzione di surfattante: l'ambroxolo stimola i pneumociti di II tipo a una maggiore produzione di surfattante alveolare assicurando pertanto la stabilità del tessuto polmonare, permettendo una corretta depurazione bronchiolo-alveolare e infine agevolando la meccanica respiratoria e favorendo gli scambi gassosi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità di ambroxolo è stata valutata sull'uomo dopo somministrazione orale del medicinale in soggetti volontari sani. Si è dedotto che l'ambroxolo viene rapidamente assorbito attraverso il tratto enterico. L'emivita è di circa 10 ore e si raggiungono i livelli sierici massimi intorno alla 2ª ora. Il medicinale viene eliminato quasi completamente per via renale sotto forma di metaboliti o immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ambroxolo cloridrato ha un indice basso di tossicità acuta. In studi a dosi ripetute, i livelli di nessun effetto osservato (no-observed adverse effect level, NOAEL) sono stati individuati alle dosi orali di 150 mg/kg/die (topo, 4 settimane), 50 mg/kg/die (ratto, 52 e 78 settimane), 40 mg/kg/die (coniglio, 26 settimane) e 10 mg/kg/die (cane, 52 settimane). Dal punto di vista tossicologico, non è stato rilevato alcun organo bersaglio. Studi di tossicità endovenosa di quattro settimane con ambroxolo cloridrato nei ratti (4, 16 e 64 mg/kg/die) e nei cani (45, 90 e 120 mg/kg/die (infusione 3 h/die)) non hanno mostrato tossicità locale e sistemica grave, istopatologia compresa. Tutti gli effetti avversi sono stati reversibili.

Ambroxolo cloridrato non è risultato né embriotossico né teratogeno in seguito a studi condotti con dosi orali fino a 3000 mg/kg/die nei ratti e fino a 200 mg/kg/die nei conigli. Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi e femmine con dosi fino a 500 mg/kg/die.

Nello studio sullo sviluppo peri- e post-natale i NOAEL sono stati individuati alla dose di 50 mg/kg/die.

A 500 mg/kg/die, ambroxolo cloridrato è risultato leggermente tossico per le madri e la prole, come dimostrato da uno sviluppo ritardato del peso corporeo e con una riduzione nel numero dei nati.

Studi di genotossicità in vitro (test di Ames e sulle aberrazioni cromosomiche) e in vivo (test del micronucleo nel topo) non hanno rivelato alcun potenziale mutageno di ambroxolo cloridrato.

Studi di cancerogenicità sui topi (50, 200 e 800 mg/kg/die) e sui ratti (65, 250 e 1000 mg/kg/die) trattati con una miscela di cibo e medicinale rispettivamente per 105 e 116 settimane non hanno dimostrato alcun potenziale oncogeno di ambroxolo cloridrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sciroppo: Sorbitolo soluzione 70% non cristallizzabile, Glicerolo, Acido citrico monoidrato, Sucralosio, Acido benzoico, Aroma naturale lampone, Acqua depurata.

Granulato per sospensione orale Adulti: Granulato di aroma di arancia su sorbitolo (sorbitolo, aroma di arancia, giallo arancio (E110)), Mannitolo, Acido citrico monoidrato, Glicina, Gomma arabica, Saccarina sodica, Silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Sciroppo - Bustine Adulti: 3 anni.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sciroppo. Confezione interna: flacone in vetro tipo III, color ambra, munito di tappo con capsula di sicurezza per i bambini in plastica. Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Granulato per sospensione orale Adulti. Confezione interna: bustine termosaldabili in carta collata ad alluminio accoppiato a polietilene a bassa densità (LDPE). Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

“Fluibron 15 mg/5 ml sciroppo” flacone da 200 ml

“Fluibron Adulti 30 mg granulato per soluzione orale” astuccio da 30 bustine

“Fluibron Adulti 30 mg granulato per soluzione orale” astuccio da 60 bustine

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. - Via Palermo, 26/A - Parma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fluibron 15 mg/5 ml sciroppo: flacone da 200 ml 024596037

Fluibron Adulti 30 mg granulato per sospensione orale: 30 Bustine 024596090

Fluibron Adulti 30 mg granulato per sospensione orale: 60 Bustine 024596102

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Sciroppo: 03/03/1982.

Granulato per sospensione orale Adulti: 20/12/1984.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Dicembre 2022

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUIBRON 15 mg/2 ml Soluzione da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione sterile contengono:

Principio attivo: Ambroxolo cloridrato 750 mg.

Un contenitore monodose contiene 15 mg di ambroxolo cloridrato.

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

Popolazione pediatrica

FLUIBRON non deve essere usato nei bambini di età al di sotto dei 2 anni a causa di problematiche di sicurezza (paragrafo 4.8).

Adulti e bambini di età superiore ai 5 anni: un contenitore monodose, 2 volte al giorno.

Bambini di età da 2 ai 5 anni: mezzo contenitore o un contenitore monodose, 1-2 volte al giorno.

Non superare le dosi consigliate.

Non usare per trattamenti prolungati. Dopo breve periodo di trattamento senza risultati apprezzabili consultare il medico.

Modo di somministrazione

La soluzione può essere somministrata mediante i normali apparecchi per aerosolterapia. Può anche essere diluita in acqua distillata nel rapporto 1:1.

Per l'utilizzo eseguire le seguenti operazioni:

- 1) Flettere il contenitore monodose nelle due direzioni.
- 2) Staccare il contenitore monodose dalla striscia prima sopra e poi al centro.
- 3) Aprire il contenitore monodose ruotando l'aletta nel senso indicato dalla freccia.
- 4) Esercitando una moderata pressione sulle pareti del contenitore monodose far uscire il medicamento nella quantità prescritta ed immergerlo nell'ampolla del nebulizzatore.
- 5) In caso di utilizzo di metà dose, il contenitore può essere richiuso come indicato nel foglio illustrativo. Il contenitore richiuso deve essere conservato a temperatura compresa fra 2° C e 8°C (in frigorifero) e la quantità rimasta deve essere utilizzata entro 12 ore dalla prima apertura.

4.3 Controindicazioni

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

Gravi alterazioni epatiche e/o renali.

Primi tre mesi di gravidanza (v. par. 4.6)

Popolazione pediatrica

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazione pediatrica

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).

Poiché nell'inspirazione troppo profonda degli aerosol può insorgere tosse da irritazione, si deve cercare durante l'inalazione di inspirare ed espirare normalmente. Nei pazienti particolarmente sensibili si può consigliare un preriscaldamento dell'inalato alla temperatura corporea.

Per i pazienti affetti da asma bronchiale è opportuno ricorrere ad uno spasmodico bronchiale prima dell'inalazione.

Fluibron 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 questi casi può essere spiegata dalla gravità della malattia sottostante del paziente e/o dalla terapia concomitante. Inoltre, durante la fase iniziale della sindrome di Stevens-Johnson o della TEN, i pazienti potrebbero accusare prodromi simil-influenzali aspecifici come febbre, dolori muscolari, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi fuorvianti prodromi simil-influenzali aspecifici, è possibile che venga instaurato un trattamento sintomatico con medicinali per la tosse e il raffreddore.

Pertanto, se dovessero manifestarsi nuove lesioni della cute o delle mucose, è necessario consultare immediatamente il medico e interrompere precauzionalmente il trattamento con ambroxolo cloridrato.

In presenza di insufficienza renale lieve o moderata, Fluibron deve essere usato solo dopo aver consultato il medico. Come per qualsiasi medicinale con metabolismo epatico seguito da eliminazione renale, in caso di insufficienza renale grave può verificarsi un accumulo dei metaboliti di ambroxolo generati nel fegato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 osservate interazioni con altri medicinali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi sugli animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

Gli studi clinici e la vasta esperienza clinica dopo la 28° settimana di gravidanza non ha mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi sul feto.

Tuttavia, si raccomanda di osservare le precauzioni consuete in merito all'uso di medicinali durante la gravidanza. In particolare durante il primo trimestre, l'uso di Fluibron non è raccomandato.

Ambroxolo cloridrato è secreto nel latte materno.

Sebbene non siano previsti effetti indesiderati sui lattanti, l'uso di Fluibron non è raccomandato nelle madri che allattano.

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

Non esiste alcuna evidenza di effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Alle dosi consigliate il medicinale è normalmente ben tollerato. Durante la terapia con ambroxolo cloridrato sono stati osservati gli effetti indesiderati di seguito riportati, con le frequenze:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Non comune $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Molto raro $< 1/10.000$

Non noto non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del Sistema Immunitario	Reazioni di ipersensibilità	Raro
	Reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (ad es. alterazione del senso del gusto)	Comune
	Cefalea	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipoestesia del cavo orale e della faringe	Comune

	Ostruzione bronchiale	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Vomito, diarrea, dispepsia e dolori addominali, secchezza della bocca	Non comune
	Gola secca	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, orticaria	Raro
	Reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).	Non nota

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Non si conoscono casi di sovradosaggio con Fluibron per uso inalatorio.

I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei casi di errori nella somministrazione del medicinale sono coerenti con gli effetti indesiderati attesi di ambroxolo cloridrato alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

5) PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Espettoranti, escluse le associazioni con sedativi della tosse; mucolitico. Codice ATC: R05CB06

Ambroxolo agisce regolarizzando il trasporto delle secrezioni in tutto l'albero respiratorio. Presenta inoltre una marcata attività mucolitica e mucoregolatrice. L'effetto farmacologico si esplica sulla qualità del muco, sulla funzionalità ciliare e sulla produzione di surfattante alveolare.

Qualità del muco: ambroxolo stimola l'attività delle cellule ghiandolari sierose, scarica i granuli di muco già formati, normalizza la viscosità del secreto e infine regolarizza l'attività delle ghiandole tubulo-acinose dell'albero respiratorio.

Funzionalità ciliare: ambroxolo aumenta sia il numero dei microvilli dell'epitelio vibratile, sia la frequenza dei movimenti ciliari con conseguente aumento della velocità di trasporto del secreto prodotto e infine conduce alla normalizzazione dei toni respiratori migliorando l'espettorazione.

Aumento della produzione di surfattante: ambroxolo stimola i pneumociti di II tipo a una maggiore produzione di surfattante alveolare assicurando pertanto la stabilità del tessuto polmonare, permettendo una corretta depurazione bronchiolo-alveolare e infine agevolando la meccanica respiratoria e favorendo gli scambi gassosi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità di ambroxolo è stata valutata sull'uomo dopo somministrazione orale del medicinale in soggetti volontari sani. Si è dedotto che ambroxolo viene rapidamente assorbito attraverso il tratto enterico. L'emivita è di circa 10 ore e si raggiungono i livelli sierici massimi intorno alla 2ª ora. Il medicinale viene eliminato quasi completamente per via renale sotto forma di metaboliti o immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ambroxolo cloridrato ha un indice basso di tossicità acuta. In studi a dosi ripetute, i livelli di nessun effetto osservato (no-observed adverse effect level, NOAEL) sono stati individuati alle dosi orali di 150 mg/kg/die (topo, 4 settimane), 50 mg/kg/die (ratto, 52 e 78 settimane), 40 mg/kg/die (coniglio, 26 settimane) e 10 mg/kg/die (cane, 52 settimane). Dal punto di vista tossicologico, non è stato rilevato alcun organo bersaglio. Studi di tossicità endovenosa di quattro settimane con ambroxolo cloridrato nei ratti (4, 16 e 64 mg/kg/die) e nei cani (45, 90 e 120 mg/kg/die (infusione 3 h/die)) non hanno mostrato tossicità locale e sistemica grave, istopatologia compresa. Tutti gli effetti avversi sono stati reversibili.

Ambroxolo cloridrato non è risultato né embriotossico né teratogeno in seguito a studi condotti con dosi orali fino a 3000 mg/kg/die nei ratti e fino a 200 mg/kg/die nei conigli. Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi e femmine con dosi fino a 500 mg/kg/die. Nello studio sullo sviluppo peri- e post-natale i NOAEL sono stati individuati alla dose di 50 mg/kg/die.

A 500 mg/kg/die, ambroxolo cloridrato è risultato leggermente tossico per le madri e la prole, come dimostrato da uno sviluppo ritardato del peso corporeo e con una riduzione nel numero dei nati.

Studi di genotossicità in vitro (test di Ames e sulle aberrazioni cromosomiche) e in vivo (test del micronucleo nel topo) non hanno rivelato alcun potenziale mutageno di ambroxolo cloridrato.

Studi di cancerogenicità sui topi (50, 200 e 800 mg/kg/die) e sui ratti (65, 250 e 1000 mg/kg/die) trattati con una miscela di cibo e medicinale rispettivamente per 105 e 116 settimane non hanno dimostrato alcun potenziale oncogeno di ambroxolo cloridrato.

6) INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolare per la conservazione

I contenitori monodose devono essere conservati dentro la busta di protezione, al riparo dalla luce.

In caso di utilizzo di metà dose, il contenitore richiuso va conservato a temperatura compresa fra 2° C e 8°C (in frigorifero) ed utilizzato entro 12 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione interna: contenitori monodose in polietilene con graduazione di metà dose, richiudibili, in bustine termosaldate di PET/Al/PE.

Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Confezione da 10 contenitori monodose da 2 ml

Confezione da 15 contenitori monodose da 2 ml

Confezione da 20 contenitori monodose da 2 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7) TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. - Via Palermo, 26/A - PARMA

8) NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FLUIBRON 15 mg/2 ml Soluzione da nebulizzare - 10 contenitori monodose: N° 024596138

FLUIBRON 15 mg/2 ml Soluzione da nebulizzare - 15 contenitori monodose: N° 024596140

FLUIBRON 15 mg/2 ml Soluzione da nebulizzare - 20 contenitori monodose: N° 024596153

9) DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

FLUIBRON 15 mg/2 ml Soluzione da nebulizzare - 10 contenitori monodose: 04/03/1996

FLUIBRON 15 mg/2 ml Soluzione da nebulizzare - 15 contenitori monodose: 04/03/1996

FLUIBRON 15 mg/2 ml Soluzione da nebulizzare - 20 contenitori monodose: 13/04/2001

10) DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Giugno 2019