

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NIROLEX TOSSE E CATARRO 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: sorbitolo, etanolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NIROLEX TOSSE E CATARRO è indicato nel trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni respiratorie acute e croniche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

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 di età superiore ai 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.

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

Controindicazioni durante l'allattamento, vedere paragrafo 4.6.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con NIROLEX TOSSE E CATARRO comporta un aumento della secrezione bronchiale (questo favorisce l'espettorazione).

Non ci sono controindicazioni assolute, ma in pazienti con ulcera gastroduodenale l'uso del medicinale non è raccomandato.

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 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 un medico.

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).

Il medicinale contiene **sorbitolo**: pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione

Non sono state riportate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Usare il medicinale nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico. I risultati degli studi preclinici e l'uso clinico di NIROLEX TOSSE E CATARRO non hanno mostrato effetti negativi in gravidanza. È necessario comunque osservare le consuete precauzioni circa la somministrazione di farmaci in gravidanza, in particolare nel primo trimestre.

Poiché il farmaco passa nel latte materno, evitare la somministrazione in caso di allattamento.

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

La bromexina cloridrato non influenza la capacità di guidare veicoli e la vigilanza nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono stati riportati casi di diarrea, nausea, vomito e casi di altri lievi disturbi gastrointestinali.

La frequenza degli effetti indesiderati riportati sotto è definita come segue: raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Raro: reazioni di ipersensibilità, rash, orticaria.

Non nota: ostruzione bronchiale, reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito, reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono mai stati riportati sintomi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio è consigliato 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 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

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. Bromexina è un farmaco dalla clearance elevata ($CL \sim 843-1073$ ml/min), il che comporta un'elevata variabilità inter- e intraindividuale ($CV > 30\%$).

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 compresse e soluzione.

Le somministrazioni per via endovenosa hanno mostrato un volume medio di distribuzione (V_{ss}) fino a 1209 ± 206 l. 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 tre-quattro volte più elevate nel tessuto polmonare che non nel plasma. Il tessuto parenchimale sembrava mostrare un maggiore arricchimento di bromexina rispetto al tessuto bronchiale, soprattutto dopo assorbimento orale.

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

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 di 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.

Le concentrazioni plasmatiche di bromexina hanno mostrato un declino multiesponenziale. 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 1,05).

Non sono disponibili dati relativi alla farmacocinetica di bromexina negli anziani e 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.

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 DL_{50} 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 DL_{50} per via intraperitoneale nei ratti era di 2 g/kg. I valori di DL_{50} 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 animali si sono manifestate sporadicamente convulsioni. I cani hanno tollerato 100 mg/kg (NOAEL) per via orale per 2 anni.

NIROLEX TOSSE E CATARRO 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 sui cani a cui sono stati somministrati fino a 100 mg/Kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

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.

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 e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almus S.r.l.

Via Cesarea 11/10

16121 Genova

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NIROLEX TOSSE E CATARRO 4 mg /5 ml sciroppo, flacone da 250 ml

n. AIC 037190016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13/05/2009 / 21/03/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO