

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMBROXOLO GERMED 15 mg/5 ml, sciroppo.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 ml di sciroppo contengono:

Principio attivo: ambroxolo cloridrato 15 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Si consigliano i seguenti dosaggi salvo diversa prescrizione medica:

ADULTI: 10 ml 3 volte al giorno.

BAMBINI DAI 2 AI 5 ANNI: 3 ml 3 volte al giorno.

BAMBINI OLTRE I 5 ANNI: 3 ml 4 volte al giorno

AMBROXOLO GERMED, 15 mg/5 ml, sciroppo dovrebbe essere assunto ai pasti.

#### 4.3. Controindicazioni

- Gravi alterazioni epatiche e renali.

- Ipersensibilità all'ambroxolo cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

#### 4.4. Avvertenze Speciali ed Opportune Precauzioni di Impiego

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

AMBROXOLO GERMED sciroppo contiene glicerolo che può causare mal di testa, disturbi gastrici e diarrea.

AMBROXOLO GERMED sciroppo contiene inoltre sorbitolo, pertanto il prodotto deve essere assunto con cautela da soggetti affetti da rari problemi di intolleranza ereditaria al fruttosio. Il sorbitolo può avere, inoltre, un moderato effetto lassativo; il valore calorico del sorbitolo è di 2.6 Kcal/g (una dose da 5 ml di sciroppo contiene circa 40 g di sorbitolo).

AMBROXOLO GERMED sciroppo contiene, infine para-idrossi-benzoati che possono provocare reazioni allergiche (anche ritardate).

Molto raramente, contemporaneamente alla somministrazione di sostanze mucolitiche quali ambroxolo, sono state osservate gravi lesioni della cute quali sindrome di Stevens Johnson e la sindrome di Lyell. La maggior parte di queste potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti.

Se si verificano nuove lesioni della cute o delle mucose consultare il medico immediatamente ed interrompere precauzionalmente il trattamento con ambroxolo.

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).

#### **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 riportate interazioni con altri medicinali.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Ambroxolo attraversa la barriera placentale. 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 28a 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 AMBROXOLO GERMED.

Il farmaco viene escreto nel latte materno, pertanto l'impiego di AMBROXOLO GERMED non è consigliato durante l'allattamento. Tuttavia non è ipotizzabile alcun effetto negativo sul lattante.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

AMBROXOLO GERMED non influenza la capacità di guidare e la vigilanza nell'uso di macchine.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Comunemente sono stati osservati episodi di diarrea. Non comunemente sono stati riportati nausea, vomito, altri lievi disturbi gastrointestinali, reazioni allergiche.

In rari casi sono stati riscontrati pirosi, dispepsia, rash, orticaria, angioedema.

Sono stati riportati casi estremamente rari di reazioni anafilattiche (incluso shock anafilattico).

Frequenza sconosciuta: ostruzione bronchiale

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono mai stati riportati casi di sovradosaggio, comunque, in caso si verificassero si consiglia di attuare una terapia sintomatica.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

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

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'ambroxolo, il componente attivo di AMBROXOLO GERMED, 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.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

L'assorbimento di tutte le forme orali di ambroxolo a rilascio immediato è rapido e quasi completo, è inoltre linearmente proporzionale alla dose, all'interno dell'intervallo terapeutico. I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti dai 30 minuti alle 3 ore dopo la somministrazione dopo  $6.5 \pm 2.2$  ore per la formulazione a lento rilascio. Le capsule a lento rilascio hanno mostrato una biodisponibilità relativa del 95% (dose normalizzata) in confronto alle compresse da 30 mg.

All'interno dell'intervallo terapeutico, il legame alle proteine plasmatiche è pari al 90% circa. La distribuzione dell'ambroxolo cloridrato dal plasma ai tessuti, dopo somministrazione orale, i.v. o. i.m., è estremamente rapida e pronunciata: il polmone risulta uno degli organi con la concentrazione più elevata di farmaco. Il 30% circa della dose somministrata viene eliminata attraverso l'effetto di primo passaggio.

Studi nei microsomi del fegato umano hanno mostrato che CYP3A4 è il principale responsabile del metabolismo dell'ambroxolo. Altrimenti, l'ambroxolo viene metabolizzato principalmente mediante coniugazione epatica.

L'ambroxolo è eliminato con un'emivita di 10 ore. La clearance totale è nel range di 660ml/min, la clearance renale è circa l'8% della clearance totale.

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

## **5.3. Dati pre-clinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità acuta mostrano un indice di tossicità molto basso.

Gli studi di tossicità cronica orale nei ratti (52 e 78 settimane), nei conigli (26 settimane) e nei cani (52 settimane) non hanno evidenziato alcun organo bersaglio della tossicità dell'ambroxolo.

Tali studi individuano come NOAEL (no observed adverse effect level) le seguenti dosi orali: 150 mg/kg (topo), 50 mg/kg (ratto), 40 mg/kg (coniglio) e 50 mg/kg (cane).

Gli studi di tossicità per via intravenosa con ambroxolo nei ratti, usando 4,14 e 64 mg/kg e nei cani usando 45,90 e 120 mg/kg (3 infusioni), non hanno mostrato grave tossicità sistemica e orale inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili.

Ambroxolo si è dimostrato non embriotossico e non teratogeno negli studi condotti nel ratto e nel coniglio con dosi orali fino a 3000 mg/kg e 200 mg/kg, rispettivamente. La fertilità nel ratto, sia maschio che femmina, non è stata alterata da dosi fino a 500 mg/kg. Il "no observed adverse effect level" (NOAEL) durante lo sviluppo peri- e post-natale è pari a 50 mg/kg, mentre dosi di 500 mg/kg 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.

Ambroxolo non è risultato mutageno (Ames test e test del micronucleo).

La sostanza non si è dimostrata potenzialmente cancerogena negli studi di carcinogenesi condotti nel topo (20, 200 e 800 mg/Kg) e nel ratto (65, 250 e 1000 mg/kg) quando trattati con una dieta per 105 e 116 settimane rispettivamente.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco eccipienti

Sorbitolo liquido; propil-para-idrossi-benzoato; metil-para-idrossi-benzoato; glicerolo; aroma lampone; acido citrico anidro; acqua depurata.

### 6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

### 6.3. Validità

2 anni.

Periodo di validità dopo apertura del flacone: 6 mesi.

### 6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione di conservazione.

### 6.5. Natura e capacità del contenitore

Flacone di vetro ambrato da 120 ml e 200 ml con tappo dosatore.

### 6.6 Istruzioni per l'uso

Ogni ml di sciroppo equivale a 3 mg di ambroxolo cloridrato. Il tappo del flacone deve essere utilizzato come dosatore; esso presenta tacche ai volumi di 3 ml, 5 ml, 10 ml (corrispondenti rispettivamente a 9 mg, 15 mg, 30 mg di ambroxolo cloridrato).

## 7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

GERMED Pharma S.p.A., via C. Cantù 11, 20092 Cinisello Balsamo (MI)

## 8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AMBROXOLO GERMED 15 mg/5 ml, sciroppo. – flacone da 120 ml AIC n. 038426019

AMBROXOLO GERMED, 15 mg/5 ml, sciroppo. – flacone da 200ml AIC n. 038426021

## 9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Maggio 2009

## 10. Data di (parziale) revisione del testo

Determina Marzo 2011