

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMBROTUS 15mg/2ml soluzione da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo: ambroxolo cloridrato 15 mg

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.

2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini di età superiore ai 5 anni: 2-3 fiale al giorno.

Bambini fino ai 5 anni: 1-2 fiale al giorno.

Ambrotus 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.

Ambrotus 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.

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 broncospasmolitico prima dell'inalazione.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson (SJS) / necrolisi epidermica tossica (NET) 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 reazioni 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 (TEN), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

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

In caso di funzione renale compromessa, l'ambroxolo cloridrato può essere usato solo dopo aver consultato il medico.

Come per qualsiasi medicinale con metabolismo epatico seguito da eliminazione renale, in presenza di insufficienza renale, può essere previsto accumulo dei metaboliti di ambroxolo generati nel fegato.

L'ambroxolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da ulcera peptica.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di 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 riportate interazioni con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi preclinici 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 medicinali in gravidanza. Specialmente durante il primo trimestre non è consigliata l'assunzione di ambroxolo cloridrato.

Allattamento

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

Fertilità

Studi preclinici non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la fertilità.

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

Dall'esperienza post-marketing non vi sono evidenze di un effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e usare 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).

Classificazioni e sistemiche-organiche	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 $< 1/1.000$)	Frequenza non nota
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità	Reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito
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)
Patologie del		Disgeusi			

sistema nervoso		a			
Patologie gastrointestinali		Nausea, ipoestesi a orale	Vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, secchezza della bocca	Secchezza della gola,	Pirosi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Ipoestesi a faringea			
Patologie renali e urinarie				Disuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Stanchezza	

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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 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 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Nei pazienti affetti da BPCO, il trattamento a lungo termine (6 mesi) con ambroxolo (Ambroxolo 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato) ha portato ad una significativa riduzione delle riacutizzazioni dopo 2 mesi di trattamento. Il numero di giorni di assenza per malattia così come il numero di giorni di terapia antibiotica è stato significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con ambroxolo capsule rigide a rilascio prolungato. Il trattamento con ambroxolo capsule rigide a rilascio prolungato ha prodotto anche un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi (difficoltà di espettorazione, tosse, dispnea, segni auscultatori) rispetto al placebo.

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.

Proprietà antivirali in studi in vitro e nei modelli animali:

In studi in vitro su cellule epiteliali tracheali umane è stata osservata una riduzione della replicazione del rinovirus (RV14).

Dopo pretrattamento con ambroxolo è stata osservata una riduzione della replicazione del virus dell'influenza A nelle vie aeree in un modello sperimentale nel topo.

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 dell'ambroxolo 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 cloridrato 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. È stato stimato che la percentuale della dose escreta nelle urine dopo 5 giorni rappresenta circa l'83% della dose totale (radioattività).

Farmacocinetica in 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.

Altro:

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.

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 (NOAELs). 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 3 h/die), non hanno mostrato grave tossicità sistemica e orale inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili.

L'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.

L'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

Sodio fosfato monobasico diidrato

Sodio fosfato dibasico diidrato

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

AMBROTUS 15 mg/2 ml soluzione da nebulizzare non deve essere miscelato con altre soluzioni la cui miscela risultante abbia un pH maggiore di 6,3, poiché l'aumento di pH comporta la precipitazione della base libera dell'ambroxolo.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro contenenti 2 ml di soluzione. Confezione da 10 fiale in astuccio litografato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ad 1 fiala di Ambrotus è possibile aggiungere: beclometasone dipropionato 2 ml sosp. 0,4%; betametasona disodiofosfato 1 cpr 0,5 mg o 1 fiala 1,5 mg; fenoterolo gocce 1 ml sol. 0,1%; ipratropio bromuro 1 ml sol. 0,025%, salbutamolo 1 cpr. 2 mg o 5 gocce sol. 0,5%.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Epifarma S.r.l.

Via San Rocco, 6

85033 Episcopia (Potenza)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO AMBROTUS 15 mg/2ml soluzione da nebulizzare - 10 fiale da 2 ml AIC:034742015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23/07/2001

Data del rinnovo più recente: 27/07/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMBROTUS 30 mg/10 ml sciroppo flacone 200 ml

AMBROTUS 30 mg/10 ml sciroppo contenitori monodose 10 ml

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AMBROTUS 30 mg/10 ml sciroppo flacone 200 ml

100 ml di sciroppo contengono:

Principio attivo: ambroxolo cloridrato 300 mg

AMBROTUS 30 mg/10 ml sciroppo contenitori monodose da 10 ml

Un contenitore monodose contiene:

Principio attivo: ambroxolo cloridrato 30 mg

Eccipienti con effetti noti: sorbitolo, glicerolo, acido benzoico, propilene glicole.

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.

3 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: 10 ml 3 volte al giorno (30 ml).

Bambini da 2 a 5 anni: 2,5 ml 3 volte al giorno (7,5 ml).

Bambini oltre i 5 anni: 5 ml 3 volte al giorno (15 ml).

Si consiglia di assumere lo sciroppo dopo i pasti.

Non usare AMBROTUS per trattamenti prolungati.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravi alterazioni epatiche e/o renali.
- Il medicinale è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson (SJS) / necrolisi epidermica tossica (NET) 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 reazioni 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, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è

possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

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

In caso di funzione renale compromessa, l'ambroxolo cloridrato può essere usato solo dopo aver consultato il medico.

Come per qualsiasi medicinale con metabolismo epatico seguito da eliminazione renale, in presenza di insufficienza renale, può essere previsto accumulo dei metaboliti di ambroxolo generati nel fegato.

L'ambroxolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da ulcera peptica.

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).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Questo medicinale contiene 350 mg di **sorbitolo** per ml. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale. Può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

Questo medicinale contiene 2 mg di **acido benzoico** per ml.

Questo medicinale contiene 30 mg di **propilene glicole** per ml.

4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi preclinici 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 medicinali in gravidanza. Specialmente durante il primo trimestre non è consigliata l'assunzione di ambroxolo cloridrato.

Allattamento

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

Fertilità

Studi preclinici non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la fertilità.

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

Dall'esperienza post-marketing non vi sono evidenze di un effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e usare 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).

Classificazione e sistemico-organica	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 $< 1/1.000$)	Frequenza non nota
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità	Reazioni anafilattiche, tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito
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)
Patologie del sistema		Disgeusia			

nervoso					
Patologie gastrointestinali		Nausea, ipoestesi a orale	Vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, secchezza della bocca	Secchezza della gola	Pirosi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Ipoestesi a faringea			Ostruzione bronchiale
Patologie renali e urinarie				Disuria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Stanchezza	

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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 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 Proprietà farmacodinamiche

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

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'ambroxolo, il componente attivo di Ambrotus, aumenta le 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.

Nei pazienti affetti da BPCO, il trattamento a lungo termine (6 mesi) con ambroxolo (Ambroxolo 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato) ha portato ad una significativa riduzione delle riacutizzazioni dopo 2 mesi di trattamento. Il numero di giorni di assenza per malattia così come il numero di giorni di terapia antibiotica è stato significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con ambroxolo capsule rigide a rilascio prolungato. Il trattamento con ambroxolo capsule rigide a rilascio prolungato ha prodotto anche un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi (difficoltà di espettorazione, tosse, dispnea, segni auscultatori) rispetto al placebo.

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.

Proprietà antivirali in studi in vitro e nei modelli animali:

In studi in vitro su cellule epiteliali tracheali umane è stata osservata una riduzione della replicazione del rinovirus (RV14).

Dopo pretrattamento con ambroxolo è stata osservata una riduzione della replicazione del virus dell'influenza A nelle vie aeree in un modello sperimentale nel topo.

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 cloridrato 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. È stato stimato che la percentuale della dose escreta nelle urine dopo 5 giorni rappresenta circa l'83% della dose totale (radioattività).

Farmacocinetica in 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.

Altro:

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.

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 (NOAELs). 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 3 h/die), non hanno mostrato grave tossicità sistemica e orale inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili.

L'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.

L'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

Idrossietilcellulosa

Sorbitolo 70%

Glicerolo

Acido benzoico

Aroma amarena

Propilene glicole

Acido tartarico

Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

AMBROTUS 30 mg/10 ml sciroppo flacone 200 ml

Flacone di vetro contenente 200 ml di sciroppo. Alla confezione è annesso un misurino dosatore.

AMBROTUS 30 mg/10 ml sciroppo contenitori monodose 10 ml

Contenitori monodose di PVC contenenti 10 ml di sciroppo. Confezione da 20 contenitori monodose in astuccio litografato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna in particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Epifarma S.r.l.

Via San Rocco, 6

85033 Episcopia (Potenza)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AMBROTUS 30 mg/10 ml sciroppo - flacone da 200 ml

AIC:034742039

AMBROTUS 30 mg/10 ml sciroppo - 20 contenitori monodose da 10 ml

AIC:034742041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23/07/2001

Data del rinnovo più recente: 27/07/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco