Mucosolvan®

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: MUCOSOLVAN 15 mg/5 ml Σιρόπι | MUCOSOLVAN 30 mg/5 ml Σιρόπι

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Σιρόπι *15 mg/5 ml:* Τα 5 ml σιροπιού περιέχουν 15 mg αμβροξόλης υδροχλωρικής. Σιρόπι *30 mg/5 ml:* Τα 5 ml σιροπιού περιέχουν 30 mg αμβροξόλης υδροχλωρικής. Έκδοχο με γνωστή δράση: Προπυλενογλυκόλη (E1520) (ως συστατικό του αρώματος), Βενζοϊκό οξύ (E210).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Σιρόπι

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις: Ως βοηθητικό για τη ρευστοποίηση των βλεννωδών εκκρίσεων της αναπνευστικής οδού σε περιπτώσεις οξειών και χρόνιων βρογχοπνευμονικών παθήσεων (βρογχίτιδα, εμφύσημα, τραχειοβρογχίτιδα, χρόνια ασθματική βρογχίτιδα). Επίσης ενδείκνυται για την πρόληψη των αναπνευστικών επιπλοκών μετά από κατακράτηση των εκκρίσεων μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις στο θώρακα – άνω κοιλία και μετά από μακροχρόνια κατάκλιση. Κατά τη διάρκεια οξειών εξάρσεων των βρογχίτιδων πρέπει να χορηγείται μαζί με το κατάλληλο αντιβιοτικό. Για ενήλικες και παιδιά ηλικίας από 2 ετών και άνω.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Δοσολογία: Σιρόπι 15 mg/5ml: Ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών: 30 mg (2 κουταλάκια του γλυκού ή 10 ml με το δοσιμετρικό κυπελάκι που περιλαμβάνεται στη συσκευασία) 3 φορές την ημέρα (κάθε 8 ώρες). Παιδιά ηλικίας από 6-12 ετών: 15 mg (1 κουταλάκι του γλυκού ή 5 ml με το δοσιμετρικό κυπελάκι που περιλαμβάνεται στη συσκευασία) 2-3 φορές την ημέρα. Παιδιά ηλικίας από 2-5 ετών: 7,5 mg (1/2 κουταλάκι του γλυκού ή 2,5 ml με το δοσιμετρικό κυπελάκι που περιλαμβάνεται στη συσκευασία) 3 φορές την ημέρα (κάθε 8 ώρες). 1 κουταλάκι του γλυκού αντιστοιχεί σε 5 ml με το δοσιμετρικό κυπελάκι που περιλαμβάνεται στη συσκευασία. Μετά από κάθε χρήση, να πλένεται καλά και να στεγνώνεται το δοσιμετρικό κυπελάκι. Σιρόπι 30 mg/5ml: Ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών: 30 ή 60 mg (1 ή 2 κουταλάκια του γλυκού ή 5 ή 10 ml με το δοσιμετρικό κυπελάκι που περιλαμβάνεται στη συσκευασία), 2 φορές την ημέρα (κάθε 12 ώρες). Η μέγιστη δοσολογία είναι κατάλληλη για τη θεραπεία οξειών διαταραχών της αναπνευστικής οδού και για την αρχική θεραπεία χρόνιων παθήσεων έως το πολύ 14 ημέρες. Η δοσολογία συνιστάται να μειώνεται στο μισό μετά από 14 ημέρες ή μόλις ο ασθενής βελτιωθεί.Παιδιά ηλικίας από 6-12 ετών:15 mg (1/2 κουταλάκι του γλυκού ή 2,5 ml με το δοσιμετρικό κυπελάκι που περιλαμβάνεται στη συσκευασία), 2-3 φορές την ημέρα. Παιδιά ηλικίας από 2-5 ετών: 7,5 mg (1/4 κουταλάκι του γλυκού ή 1,25 ml με το δοσιμετρικό κυπελάκι που περιλαμβάνεται στη συσκευασία), 3 φορές την ημέρα (κάθε 8 ώρες). Η μέγιστη δοσολογία είναι κατάλληλη για τη θεραπεία οξειών διαταραχών της αναπνευστικής οδού και για την αρχική θεραπεία χρόνιων παθήσεων έως το πολύ 14 ημέρες. Η χορήγηση συνιστάται να μειώνεται σε 2 φορές την ημέρα (κάθε 12 ώρες) μετά από 2-3 ημέρες ή μόλις ο ασθενής βελτιωθεί. 1 κουταλάκι του γλυκού αντιστοιχεί σε 5 ml με το δοσιμετρικό κυπελάκι που περιλαμβάνεται στη συσκευασία. Μετά από κάθε χρήση, να πλένεται καλά και να στεγνώνεται το δοσιμετρικό κυπελάκι. **Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δοσολογία.** Διάρκεια της θεραπείας: Θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή του θεράποντος ιατρού εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρούν μετά από 4-5 ημέρες ή χειροτερεύουν κατά τη διάρκεια της αγωγής. Να λαμβάνεται με επαρκή ποσότητα υγρού (κατά προτίμηση με ένα ποτήρι νερό). Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου είναι ανεξάρτητη από την πρόσληψη τροφής. Ωστόσο συνιστάται να λαμβάνεται μετά τα γεύματα για την πρόληψη εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών εκ του γαστρεντερικού συστήματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για μια αναμενόμενη αύξηση στη ροή των εκκρίσεων. Συνιστάται η κατανάλωση άφθονων υγρών κατά τη διάρκεια της ημέρας. Παιδιατρικός πληθυσμός: Στα παιδιά ηλικίας από 2 έως 6 ετών θα πρέπει να χορηγείται μόνο κατόπιν ιατρικής συμβουλής και υπό ιατρική επίβλεψη. Αντενδείκνυται η χορήγηση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια: Σε περίπτωση επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας ή σοβαρής ηπατοπάθειας το Mucosolvan μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο κατόπιν ιατρικής συμβουλής (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς: Το Mucosolvan λόγω της σύνθεσης του (δεν περιέχει ζάχαρη) είναι κατάλληλο για χορήγηση σε διαβητικούς.

4.3. Αντενδείξεις: • Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (υδροχλωρική αμβροξόλη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. • Να μη χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. • Αντενδείκνυται η χορήγηση υδροχλωρικής αμβροξόλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Τα βλεννολυτικά μπορεί να προκαλέσουν βρογχική απόφραξη σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών. Στην πραγματικότητα, η ικανότητα της απομάκρυνσης των βρογχικών βλεννών περιορίζεται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, λόγω των φυσικών χαρακτηριστικών της αναπνευστικής οδού. Επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δοσολογία. Στα παιδιά ηλικίας από 2 έως 6 ετών θα πρέπει να χορηγείται μόνο κατόπιν ιατρικής συμβουλής και υπό ιατρική επίβλεψη. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή με ιστορικό γαστρικού ή/και δωδεκαδακτυλικού έλκους ή σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαστρεντερική αιμορραγία. Εάν εμφανιστεί γαστρεντερική αιμορραγία, οι ασθενείς πρέπει να διακόπτουν την αγωγή. Η εκ νέου αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις παχύρρευστης, πυώδους απόχρεμψης, παρουσία πυρετού ή στην περίπτωση χρόνιας βρογχοπνευμονικής ασθένειας. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθματικούς ασθενείς με ιστορικό βρογχόσπασμου ή βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια ή ενεργό φυματίωση. Κατά τη χρήση του φαρμάκου μπορεί να προκληθεί αύξηση του όγκου των ρευστοποιούμενων βρογχικών εκκρίσεων και αν δεν απομακρυνθούν με βήχα είναι προτιμότερο να διασωληνώνεται ο ασθενής ώστε να παραμείνει ανοικτή η αναπνευστική οδός. Δεν πρέπει να λάβει χώρα η αγωγή σε περιπτώσεις παραγωγικού βήχα, αφού είναι ένας ουσιαστικός παράγοντας βρογχοπνευμονικής άμυνας. Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αντιβηχικά ή/και ουσίες που ξηραίνουν τις βρογχικές εκκρίσεις ή με φάρμακα που έχουν ατροπινική δράση. Υπήρξαν αναφορές σοβαρών δερματικών αντιδράσεων όπως πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS)/τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) που σχετίζονται με τη χορήγηση υδροχλωρικής αμβροξόλης. Εάν υπάρχουν συμπτώματα ή σημεία ενός εξελισσόμενου δερματικού εξανθήματος (που ενίοτε σχετίζεται με φυσαλίδες ή βλάβες βλεννογόνων), η θεραπεία με υδροχλωρική αμβροξόλη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αναζητηθεί ιατρική συμβουλή. Οι περισσότερες περιπτώσεις μπορούν να εξηγηθούν από τη σοβαρότητα άλλων υποκείμενων ασθενειών και/ή συγχορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Επιπρόσθετα, κατά την πρώιμη φάση του συνδρόμου Steven Johnson ή της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει αρχικά μη εξειδικευμένα πρόδρομα συμπτώματα που να προσομοιάζουν με γρίπη, όπως πυρετός, πόνοι στο σώμα, ρινίτιδα, βήχας και πονόλαιμος. Αυτά τα μη εξειδικευμένα πρόδρομα συμπτώματα που προσομοιάζουν με γρίπη είναι πιθανόν να οδηγήσουν παραπλανητικά στην έναρξη συμπτωματικής αγωγής για το βήχα και το κρυολόγημα. Ως εκ τούτου, εάν εμφανιστούν συμπτώματα που να προσομοιάζουν με γρίπη, όπως πυρετός, πόνοι στο σώμα, ρινίτιδα, βήχας και πονόλαιμος, θα πρέπει να ζητηθεί αμέσως ιατρική συμβουλή και ως προφύλαξη να διακοπεί η αγωγή με αμβροξόλη. Μπορεί να παρατηρηθεί δύσπνοια στο πλαίσιο υποκείμενης νόσου π.χ. οιδήματος στο φάρυγγα. Τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.8: αγγειο-οίδημα) μπορεί επίσης να προκαλέσουν δύσπνοια. Οι τοπικές αναισθητικές ιδιότητες της αμβροξόλης μπορεί να συμβάλλουν σε αλλοιωμένη αντίληψη στη φαρυγγική περιοχή (βλ. παράγραφο 4.8: στοματική και φαρυγγική υπαισθησία). Σε περίπτωση επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας ή σοβαρής ηπατοπάθειας το Mucosolvan μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο μετά από ιατρική συμβουλή. Όπως με όλα τα φάρμακα που μεταβολίζονται από το ήπαρ και ακολουθεί νεφρική απέκκριση τους, ενδέχεται να εμφανιστεί συσσώρευση των μεταβολιτών της αμβροξόλης που σχηματίσθηκαν στο ήπαρ, όταν υπάρχει σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Πληροφορίες για τα έκδοχα: *Mucosolvan σιρόπι 30 mg/ 5ml:* Προπυλενογλυκόλη (E1520): Αυτό το φάρμακο περιέχει 28,75 mg προπυλενογλυκόλης (Vanilla Flavor + Strawberry cream flavor) σε 5 ml σιροπιού. Συγχορήγηση με οποιοδήποτε υπόστρωμα αλκοολικής αφυδρογονάσης όπως η αιθανόλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά σε ποσότητα 1mg/kg/ημέρα. Ποσότητα 50mg/kg/ημέρα μπορεί να είναι επιβλαβής και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε γυναίκες εγκύους ή θηλάζουσες, μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 5 ετών) και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο, ιδιαίτερα εάν χρησιμοποιούν κι άλλα φάρμακα που περιέχουν προπυλενογλυκόλη ή αλκοόλη. Βενζοϊκό οξύ (E210): Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,5 mg βενζοϊκού οξέος σε 5 ml σιροπιού. **Το βενζοϊκό οξύ μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο (κίτρινη χρώση του δέρματος και των ματιών) σε νεογέννητα βρέφη (μέχρι 4 εβδομάδων).** *Mucosolvan σιρόπι 15mg/5ml*: Προπυλενογλυκόλη (E1520): Αυτό το φάρμακο περιέχει 26 mg προπυλενογλυκόλης (Vanilla Flavor + Woodberry flavor) σε 5 ml σιροπιού. Συγχορήγηση με οποιοδήποτε υπόστρωμα αλκοολικής αφυδρογονάσης όπως η αιθανόλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά σε ποσότητα 1mg/kg/ημέρα. Ποσότητα 50mg/kg/ημέρα μπορεί να είναι επιβλαβής και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε γυναίκες εγκύους ή θηλάζουσες, μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 5 ετών) και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο, ιδιαίτερα εάν χρησιμοποιούν κι άλλα φάρμακα που περιέχουν προπυλενογλυκόλη ή αλκοόλη. Βενζοϊκό οξύ (E210): Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,.5 mg βενζοϊκού οξέος σε 5 ml σιροπιού. **Το βενζοϊκό οξύ μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο (κίτρινη χρώση του δέρματος και των ματιών) σε νεογέννητα βρέφη (μέχρι 4 εβδομάδων).**

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Δεν έχουν αναφερθεί κλινικά σχετικές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Μετά τη χορήγηση αμβροξόλης οι συγκεντρώσεις αντιβιοτικών (αμοξυκιλλίνη, κεφουροξίμη, ερυθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη) στις βρογχοπνευμονικές εκκρίσεις και στα πτύελα είναι αυξημένες (βλ. παράγραφο 5.1). Ταυτόχρονη χορήγηση ενός αντιβηχικού αναστέλλει το αντανακλαστικό του βήχα και μπορεί να προκαλέσει στάση της ρευστοποιημένης λόγω της αμβροξόλης βλέννας (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Κύηση: Η υδροχλωρική αμβροξόλη διαπερνά τον πλακούντα. Μη κλινικές μελέτες δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στην κύηση, την εμβρυική ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Εκτεταμένη κλινική εμπειρία μετά την 28η εβδομάδα κύησης δεν έχει καταδείξει επιβλαβείς επιδράσεις στο έμβρυο. Ωστόσο, πρέπει να τηρούνται οι συνήθεις προφυλάξεις σε σχέση με τη χρήση των φαρμάκων κατά την κύηση. Η χρήση του Mucosolvan δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Θηλασμός: Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η υδροχλωρική αμβροξόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Παρόλο που δεν αναμένονται ανεπιθύμητες επιδράσεις σε βρέφη που θηλάζουν, δε συνιστάται η χορήγηση του Mucosolvan σε θηλάζουσες μητέρες. Γονιμότητα: Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για την υδροχλωρική αμβροξόλη όσον αφορά στη γονιμότητα. Μη κλινικές μελέτες δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σχετικά με τη γονιμότητα.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Δεν υπάρχουν ενδείξεις από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα εμφάνισής τους ως ακολούθως: Πολύ συχνές (≥ 1/10) • Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) • Όχι συχνές (≥1/1.000 έως < 1/100) • Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) • Πολύ σπάνιες (< 1/10.000) • Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*

*Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια έχει παρατηρηθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προιόντος στην αγορά. Μια ακριβής εκτίμηση της συχνότητας δεν είναι εφικτή.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας • Μη γνωστές: αναφυλακτικές αντιδράσεις, όπως αναφυλακτική καταπληξία, αγγειοοίδημα και κνησμός. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Σπάνιες: εξάνθημα, κνίδωση • Μη γνωστές: Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένου πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης). Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Συχνές: δυσγευσία. Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Συχνές: ναυτία, στοματική υπαισθησία • Όχι Συχνές: έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακός πόνος, ξηροστομία • Σπάνιες: στομαχικός καύσος, ξηρότητα φάρυγγα • Πολύ σπάνιες: σιελόρροια. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου: Συχνές: φαρυγγική υπαισθησία • Μη γνωστές: βρογχόσπασμος (ως σύμπτωμα αντίδρασης υπερευαισθησίας). Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: Όχι συχνές: πυρετός, βλεννογονικές αντιδράσεις. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr • **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9. Υπερδοσολογία: Συμπτώματα: Δεν έχουν αναφερθεί συγκεκριμένα συμπτώματα υπερδοσολογίας με αμβροξόλη στον άνθρωπο. Αντιμετώπιση: Με βάση παρατηρήσεις που προέρχονται από τυχαία υπερδοσολογία και/ή αναφορές σφαλμάτων στη φαρμακευτική αγωγή τα παρατηρούμενα συμπτώματα είναι σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Mucosolvan στις συνιστώμενες δοσολογίες και μπορεί να χρειαστούν συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αποχρεμπτικά εξαιρουμένων των συνδυασμών με αντιβηχικά, Βλεννολυτικά. Κωδικός ATC: R05CB06. Προκλινικά, η υδροχλωρική αμβροξόλη, έχει δειχθεί ότι αυξάνει τις εκκρίσεις του αναπνευστικού. Ενισχύει την παραγωγή του επιφανειοδραστικού παράγοντα των πνευμόνων και την λειτουργία των κροσσών. Αυτές οι δράσεις έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ροής και της μεταφοράς της βλέννης (βλεννοκροσσωτή κάθαρση). Βελτίωση της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης έχει δειχθεί σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες. Επομένως, η αύξηση των εκκρίσεων και της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης διευκολύνουν την απόχρεμψη και ανακουφίζουν το βήχα. Σε ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), μακροχρόνια θεραπεία (6 μήνες) με Mucosolvan (Mucosolvan 75 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης) οδήγησε σε σημαντική μείωση των παροξύνσεων που έγινε εμφανής μετά από 2 μήνες θεραπείας. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με Mucosolvan έχασαν σημαντικά λιγότερες ημέρες λόγω ασθένειας και είχαν λιγότερες ημέρες θεραπείας με αντιβιοτικά, όταν χρειάστηκε. Η θεραπεία με Mucosolvan 75 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης προκάλεσε επίσης μια στατιστικά σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων (δυσκολία απόχρεμψης, βήχας, δύσπνοια, ακροαστικά σημάδια) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τοπική αναισθητική δράση της υδροχλωρικής αμβροξόλης έχει παρατηρηθεί σε μοντέλο οφθαλμού κόνικλου, το οποίο μπορεί να εξηγηθεί από τις ιδιότητες που έχει στον αποκλεισμό των διαύλων νατρίου. Έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι η υδροχλωρική αμβροξόλη αποκλείει τους διαύλους νατρίου, η δέσμευση αυτή είναι αναστρέψιμη και εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση της ουσίας. Αυτή η ιδιότητα συνάδει με υπόλοιπες παρατηρήσεις ανακούφισης του πόνου όταν η εισπνεόμενη υδροχλωρική αμβροξόλη χρησιμοποιείται σε άλλες παθήσεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με τροχίσκους αμβροξόλης (που περιείχαν 20 mg υδροχλωρικής αμβροξόλης) επιβεβαίωσαν τις επιδράσεις ανακούφισης του πόνου σε ασθενείς με πονόλαιμο λόγω οξείας ιογενούς φαρυγγίτιδας. *In vitro*, η υδροχλωρική αμβροξόλη παρουσίασε αντιφλεγμονώδη δράση. Η απελευθέρωση κυτοκινών από τα μονοπύρηνα και πολυμορφοπύρηνα κύτταρα του αίματος καθώς επίσης και από τα συνδεδεμένα με τους ιστούς μονοπύρηνα και πολυμορφοπύρηνα κύτταρα φάνηκε να μειώνονται σημαντικά *in vitro* από την υδροχλωρική αμβροξόλη. Σε κλινικές μελέτες οι τροχίσκοι αμβροξόλης (που περιέχουν 20mg υδροχλωρικής αμβροξόλης) έχουν δείξει ότι μειώνουν σημαντικά την ερυθρότητα στον ερεθισμένο φάρυγγα. Μετά τη χορήγηση αμβροξόλης οι συγκεντρώσεις αντιβιοτικών (αμοξυκιλλίνη, κεφουροξίμη, ερυθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη) στις βρογχοπνευμονικές εκκρίσεις και στα πτύελα είναι αυξημένες. Δεν έχει προκύψει κλινική σημασία από αυτό το εύρημα. Αντιικές ιδιότητες από μελέτες *in vitro* και μελέτες σε ζωικά μοντέλα: Σε *in vitro* μελέτες σε ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα τραχείας, έχει παρατηρηθεί μείωση στην αναπαραγωγή του ρινοϊού (RV14). Σε ένα μοντέλο αεραγωγού μυός, έχει παρατηρηθεί μείωση της αναπαραγωγής του ιού της γρίπης τύπου A μέσω προληπτικής θεραπείας με αμβροξόλη. Δεν έχει προκύψει κλινική σημασία από αυτά τα ευρήματα.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Απορρόφηση: Φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν ταχεία και πλήρη απορρόφηση των από του στόματος χορηγούμενων μορφών άμεσης αποδέσμευσης της υδροχλωρικής αμβροξόλης, με γραμμικότητα στο θεραπευτικό εύρος των δόσεων. Τα μέγιστα επίπεδά της στο πλάσμα φθάνουν εντός 1 με 2,5 ώρες για τις από του στόματος μορφές άμεσης αποδέσμευσης και μετά από κατά μέσο όρο 6,5 ώρες για τις μορφές βραδείας αποδέσμευσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση δισκίου 30 mg βρέθηκε ότι είναι 79%. Το καψάκιο βραδείας αποδέσμευσης παρουσιάζει σχετική διαθεσιμότητα 95% (κανονικοποιημένη δόση) σε σχέση με ημερήσια δόση 60 mg χορηγούμενη ως δισκίο άμεσης αποδέσμευσης (30 mg δύο φορές την ημέρα). Η πρόσληψη τροφής δεν έχει αποδειχθεί να επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωρικής αμβροξόλης μετά από του στόματος χορήγηση. Κατανομή: Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες στα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα είναι περίπου 90%. Η κατανομή της αμβροξόλης από το αίμα στους ιστούς είναι ταχεία και οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου παρατηρούνται στους πνεύμονες. Ο όγκος κατανομής μετά από του στόματος χορήγηση εκτιμήθηκε ότι είναι 552 L. Βιομετασχηματισμός: Περίπου το 30% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης απομακρύνεται μέσω του φαινομένου της πρώτης διόδου. Η υδροχλωρική αμβροξόλη μεταβολίζεται πρωταρχικά από το ήπαρ με γλυκουρονιδίωση και μερική μετατροπή σε διβρωμανθρανυλικό οξύ (περίπου 10% της δόσης) και σε μερικούς ήσσονος σημασίας μεταβολίτες. Μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα έδειξαν ότι το συνένζυμο CYP3A4 είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της υδροχλωρικής αμβροξόλης σε διβρωμανθρανυλικό οξύ.Εντός 3 ημερών μετά από του στόματος χορήγηση, περίπου 6 % της δόσης ανακτάται σε ελεύθερη μορφή, ενώ περίπου 26% της δόσης ανακτάται στη συζευγμένη μορφή στα ούρα. Αποβολή: Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα πλησιάζει τις 10 ώρες. Η συνολική κάθαρση κυμαίνεται στα 660 mL/min, με τη νεφρική κάθαρση να αναλογεί σε περίπου 8% της συνολικής κάθαρσης. **Μετά από 5 ημέρες, εκτιμάται ότι το 83% της συνολικής δόσης (ραδιενεργά επισημασμένη) απεκκρίνεται τα ούρα**. Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς: Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία η απομάκρυνση της υδροχλωρικής αμβροξόλης είναι μειωμένη, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται επίπεδα πλάσματος περίπου 1,3 έως 2 φορές υψηλότερα. Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της υδροχλωρικής αμβροξόλης, δεν είναι απαραίτητες ρυθμίσεις της δοσολογίας. Η ηλικία και το φύλο δεν φάνηκε να επηρεάζει την φαρμακοκινητική της υδροχλωρικής αμβροξόλης σε κλινικά σημαντικό βαθμό και επομένως δεν απαιτείται κάποια ρύθμιση της δόσης.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια: Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Συγκεκριμένα: Η υδροχλωρική αμβροξόλη έχει χαμηλό δείκτη οξείας τοξικότητας. Σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης από του στόματος, η δόση 150 mg/kg/ημέρα σε μύες (4 εβδομάδες), η δόση 50 mg/kg/ημέρα σε επίμυες (52 και 78 εβδομάδες), η δόση 40 mg/kg/ημέρα σε κονίκλους (26 εβδομάδες), και η δόση 10 mg/kg/ημέρα σε σκύλους (52 εβδομάδες), αντιπροσώπευε το επίπεδο μη παρατηρούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL). Δεν ανιχνεύθηκαν τοξικολογικά όργανα-στόχοι. Ενδοφλέβιες μελέτες τοξικότητας τεσσάρων εβδομάδων με υδροχλωρική αμβροξόλη όπου χορηγήθηκαν σε επίμυες 4, 16 και 64 mg/kg/ημέρα και σε σκύλους 45, 90 και 120 mg/kg/ημέρα (εγχύσεις 3 ωρών/ημέρα) δεν έδειξαν σοβαρή τοπική ή συστηματική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων και ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναστρέψιμες. Η χορήγηση δόσεων υδροχλωρικής αμβροξόλης από του στόματος έως και 3.000 mg/kg/ημέρα σε επίμυες και 200 mg/kg/ημέρα σε κονίκλους δεν έδειξε εμβρυοτοξικές ή τερατογόνες δράσεις. Η γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών επίμυων δεν επηρεάστηκε με δόσεις έως και 500 mg/kg/ημέρα. Το NOAEL σε μία περιγεννητική και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης ήταν 50 mg/kg/ημέρα. Δόση υδροχλωρικής αμβροξόλης 500 mg/kg/ημέρα σε σκύλους ήταν ελαφρώς τοξική για τα μητρικά ζώα και τους απογόνους, όπως φάνηκε από την καθυστερημένη ανάπτυξη του σωματικού βάρους και το μειωμένο μέγεθος των νεογνών. Μελέτες γονοτοξικότητας τόσο *in vitro* (δοκιμασία Ames και δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών) όσο και *in vivo* (δοκιμασία μικροπυρήνων μυών) δεν έδειξαν μεταλλαξιογόνο δυναμικό της υδροχλωρικής αμβροξόλης. Η υδροχλωρική αμβροξόλη δεν έδειξε ογκογονικό δυναμικό σε μελέτες καρκινογένεσης σε μύες (50, 200 και 800 mg/kg/ημέρα) και επίμυες (65, 250 και 1.000 mg/kg/ημέρα), η διάρκεια των οποίων ήταν 105 και 116 εβδομάδες αντίστοιχα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος Εκδόχων: Σιρόπι *15 mg/ 5ml:* Hydroxyethylcellulose, Benzoic acid (E210), Water purified, Vanilla flavor PHL-114481, Woodberry aroma PHL-132195, Sucralose. Σιρόπι *30 mg/ 5ml:* Hydroxyethylcellulose, Benzoic acid, Water purified, Vanilla flavor PHL-114481, Strawberry cream aroma PHL-132200, Sucralose

6.2. Ασυμβατότητες: Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής: 36 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη: Το Σιρόπι 15 mg/ 5ml διατίθεται σε σκοτεινόχρωμο γυάλινο μπουκάλι από γυαλί τύπου III της Eur .Ph. των 125 ή 200 ml με πώμα ασφαλείας από πολυαιθυλένιο και δοσιμετρικό κύπελο. Το Σιρόπι 30 mg/ 5ml διατίθεται σε σκοτεινόχρωμο γυάλινο μπουκάλι από γυαλί τύπου III της Eur .Ph. των 200 ml με πώμα ασφαλείας από πολυαιθυλένιο και δοσιμετρικό κύπελο. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης: Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Opella Ε.Π.Ε., Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α, 176 74 Καλλιθέα – Αθήνα, Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 8501

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02.09.1991, Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06.02.2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 30.05.2022

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. SPC; **2.** Fraschini F et al. Effects of a Mucolytic Agent on the Bioavailability of Antibiotics in Patients with Chronic Respiratory Diseases. Curr Ther Res 1988; 743 (4), 734 – 742; **3.** Pfeifer S et al. Reduction of cytokine release of blood and bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. European Journal of Medical Research 1997; 2 (3), 129 – 132; **4.** Kardos P, Beeh KM, Sent U, Mueck T, Gräter H, Michel MC. Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations. BMC Pharmacol Toxicol. 2018 Jul 4;19(1):40; **5.** Beeh KM, Beier J, Esperester A, Paul LD. Antiinflammatory properties of Ambroxol. Eur J Med Res. 2008;13:557–562; **6.** Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4:1119–1129; **7.** Gillissen A et al. Antioxidant function of ambroxol in mononuclear and polymorphonuclear cells in vitro. Lung 1997; 175:235-42; **8.** Malerba M et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). Pulm Pharmacol Ther 2004; 17:27-34; **9.** Cazan D et al. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(12):1211-1224 **10.** N-Acetylcysteine SPC **11.** Landini G. et al. Effect of High N-Acetylcysteine Concentrations on Antibiotic Activity against a Large Collection of Respiratory Pathogens. Antimicrobial agents and chemotherapy 2016; 60(12):7513-7517 **12.** Deretic V, Timmins GS, Enhancement of lung levels of antibiotics by ambroxol and bromhexine, Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2019; 15(3):213-218 **13.** Genghini M. et al. The activity of NA 872 (Mucosolvan) in chronic broncho-pulmonary disorders, Gazz Med Ital 1981; 140:189-195 **14.** Gunella G. et al. Riv Patol Clin Tuberc Pneumol 1983; 54:313-342 **15.** Baldini G. et al. tudio clinico controllato sull'attività di una nuova formulazione di ambroxol nella bronchite asmatiforme del bambino" [A controlled study on the action of a new formulation of ambroxol in asthmatiform bronchitis in children], Minerva Pediatr 1989; 41:91-95