

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprinol_Σιρόπι 15 mg/5 ml & 30 mg/5 ml

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

trans-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzyl) amino] cyclohexanol hydrochloride (=Ambroxol hydrochloride)

Σιρόπι 15 mg/5 ml

Τα 5 ml σιροπιού περιέχουν 15 mg Ambroxol hydrochloride.

Σιρόπι 30 mg/5 ml

Τα 5 ml σιροπιού περιέχουν 30 mg Ambroxol hydrochloride.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Σιρόπι 15 mg/5 ml : Σορβιτόλη (E-420).

Σιρόπι 30 mg/5 ml : Σορβιτόλη (E-420), Μενθόλη.

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 βλεννοδών εκκρίσεων της αναπνευστικής οδού σε περιπτώσεις οξείων 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 οξείων εξάρσεων των βρογχίτιδων πρέπει να χορηγείται μαζί με το κατάλληλο αντιβιοτικό.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Σιρόπι 15 mg/5ml

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: 30 mg (2 κουταλάκια του γλυκού ή 10 ml) 3 φορές την ημέρα

Παιδιά 6-12 ετών: 15 mg (1 κουταλάκι του γλυκού ή 5 ml) 2-3 φορές την ημέρα.

Παιδιά 2-5 ετών: 7,5 mg (1/2 κουταλάκι του γλυκού ή 2,5 ml) 3 φορές την ημέρα.

1 κουταλάκι του γλυκού αντιστοιχεί σε 5 ml.

Σιρόπι 30 mg/5ml

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: 30-60 mg (1-2 κουταλάκια του γλυκού ή 5-10 ml), 2 φορές την ημέρα.

Παιδιά 6-12 ετών: 15 mg (1/2 κουταλάκι του γλυκού ή 2,5 ml), 2-3 φορές την ημέρα
Παιδιά 2-5 ετών: 7,5 mg (1/4 κουταλάκι του γλυκού ή 1,25 ml), 3 φορές την ημέρα

1 κουταλάκι του γλυκού αντιστοιχεί σε 5 ml.

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.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

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 υπό ιατρική επίβλεψη.

Αντενδείκνυται η χορήγηση σε παιδιά κάτω των 2 ετών.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Το Arpinol λόγω της σύνθεσης του (δεν περιέχει ζάχαρη) είναι κατάλληλο για χορήγηση σε διαβητικούς.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία 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 σε σπάνιες περιπτώσεις κληρονομικών καταστάσεων, στις οποίες ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει ασυμβατότητα με κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντενδείκνυται η χορήγηση υδροχλωρικής αμβροξόλης σε παιδιά 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

Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή με ιστορικό γαστρικού ή δωδεκαδακτυλικού έλκους και 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.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αντιβηχικά 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 πρόιμη 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.

Σε περίπτωση επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας ή σοβαρής ηπατοπάθειας το Arpinol_ 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 σχηματίστηκαν στο ήπαρ, όταν υπάρχει σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Arpinol σιρόπι 15 mg/ 5ml: 5 ml σιροπιού περιέχουν 2,5 g σορβιτόλης (E-420) που αντιστοιχούν σε 15 g σορβιτόλης ανά μέγιστη προτεινόμενη ημερήσια δόση (30 ml).

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Μπορεί επίσης να έχει ήπια καθαρτική δράση.

Arpinol σιρόπι 30 mg/ 5ml: 5 ml σιροπιού περιέχουν 2,25 g σορβιτόλης (E-420) που αντιστοιχούν σε 9 g σορβιτόλης ανά μέγιστη προτεινόμενη ημερήσια δόση (20 ml). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Μπορεί επίσης να έχει ήπια καθαρτική δράση.

Το Arpinol σιρόπι 30mg/5ml περιέχει μενθόλη. Η μενθόλη μπορεί να προκαλέσει αντανάκλαστική άπνοια και/ή λαρυγγόσπασμο (Kratschmer reflex) σε παιδιά κάτω των 2 ετών, όταν έρχεται σε επαφή με το ρινικό βλεννογόνο (ιδιαίτερα εάν το σιρόπι έρθει σε επαφή με τα ρουθούνια ή κοντά στην μύτη). Γι' αυτό δεν συνιστάται η χρήση του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Σε περίπτωση παρ' όλα αυτά που εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή γιατρού αμέσως λόγω της πιθανής σοβαρότητάς τους.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές δυσμενείς αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Μετά τη χορήγηση αμβροξόλης οι συγκεντρώσεις αντιβιοτικών (αμοξυκιλλίνη, κεφουροξίμη, ερυθρομυκίνη) στις βρογχοπνευμονικές εκκρίσεις και στα πτύελα είναι αυξημένες. Ταυτόχρονη χορήγηση ενός αντιβηχικού αναστέλλει το αντανάκλαστικό του βήχα και μπορεί να προκαλέσει στάση της ρευστοποιημένης λόγω της αμβροξόλης βλέννας.

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 Arginol **δε συνιστάται** κατά τη διάρκεια της κύησης, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Η υδροχλωρική αμβροξόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Παρόλο που δεν αναμένονται ανεπιθύμητες επιδράσεις σε βρέφη που θηλάζουν, **δε συνιστάται** η χορήγηση του Arginol σε θηλάζουσες μητέρες.

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 ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Μη γνωστές: αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας, αγγειοοιδήματος και κνησμού

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 (π.χ. αλλοιωμένη γεύση)

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Συχνές: ναυτία, στοματική υπαισθησία

Όχι Συχνές: έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακός πόνος, ξηροστομία

Σπάνιες: στομαχικός καύσος, ξηρότητα φάρυγγα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Συχνές: φαρυγγική υπαισθησία

Μη γνωστές: βρογχόσπασμος (ως σύμπτωμα αντίδρασης υπερευαισθησίας)

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: 213 2040380/337

Φαξ: 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9. Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Μέχρι τώρα δεν έχουν αναφερθεί συγκεκριμένα συμπτώματα υπερδοσολογίας με αμβροξόλη στον άνθρωπο.

Θεραπεία

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 της υδροχλωρικής αμβροξόλης στις συνιστώμενες δοσολογίες και μπορεί να χρειαστούν συμπτωματική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αποχρεμπτικά εξαιρουμένων των συνδυασμών με αντιβηχικά, Βλεννολυτικά

Κωδικός ATC: R05CB06

Προκλινικά, η υδροχλωρική αμβροξόλη, το δραστικό συστατικό του Arginol έχει δείξει 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 δείξει σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες. 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 υδροχλωρική αμβροξόλη (καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης 75 mg) οδήγησε σε σημαντική μείωση των παροξύνσεων που έγινε εμφανής μετά από 2 μήνες θεραπείας. Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με υδροχλωρική αμβροξόλη έχασαν σημαντικά λιγότερες ημέρες λόγω ασθένειας και είχαν λιγότερες ημέρες θεραπείας με αντιβιοτικά, όταν χρειάστηκε. Η θεραπεία με καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης υδροχλωρικής αμβροξόλης προκάλεσε επίσης μια στατιστικά σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων

(δυσκολία απόχρεμης, 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.

Η απελευθέρωση κυτοκινών στο αίμα καθώς και τα καθηλωμένα στους ιστούς μονοπύρηνια και πολυμορφοπύρηνια κύτταρα φάνηκε να μειώνονται σημαντικά *in vitro* από την υδροχλωρική αμβροξόλη.

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με πονόλαιμο, με χορήγηση τροχίσκου αμβροξόλης 20mg ο πόνος στο φάρυγγα και η ερυθρότητα μειώθηκαν σημαντικά.

Μετά τη χορήγηση αμβροξόλης οι συγκεντρώσεις αντιβιοτικών (αμοξικιλίνη, κεφουροξίμη, ερυθρομυκίνη) στις βρογχοπνευμονικές εκκρίσεις και στα πτύελα είναι αυξημένες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν ταχεία και σχεδόν πλήρη απορρόφηση των από του στόματος χορηγούμενων μορφών άμεσης αποδέσμευσης της υδροχλωρικής αμβροξόλης, με γραμμικότητα στο θεραπευτικό εύρος των δόσεων. Τα μέγιστα επίπεδα της στο πλάσμα φθάνουν εντός 1 με 2,5 ώρες για τις από του στόματος μορφές άμεσης αποδέσμευσης και μετά από 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 το δισκίο άμεσης απελευθέρωσης των 30 mg (ημερήσια δόση 60 mg, 30 mg δύο φορές την ημέρα).

Κατανομή:

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες στα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα είναι περίπου 90%. Η κατανομή της αμβροξόλης μετά από του στόματος, *i.v* και *i.m* χορήγηση 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 και Αποβολή:

Περίπου το 30% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης απομακρύνεται μέσω του φαινομένου της πρώτης διόδου.

Μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα έδειξαν ότι το συνένζυμο CYP3A4 είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της υδροχλωρικής αμβροξόλης σε διβρωμανθρανυλικό οξύ. Ο μεταβολίτης αυτός και η μητρική ένωση (αμβροξόλη) μετατρέπονται σε προϊόντα σύζευξης, κυρίως γλυκουρονίδια.

Εντός 3 ημερών μετά από του στόματος χορήγηση, περίπου 6 % της δόσης βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή, ενώ περίπου 26% της δόσης βρίσκεται στη συζευγμένη μορφή στα ούρα.

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 83% της συνολικής κάθαρσης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία η απομάκρυνση της υδροχλωρικής αμβροξόλης είναι μειωμένη, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται επίπεδα πλάσματος 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 κλινικό επίπεδο και επομένως δεν απαιτείται κάποια ρύθμιση της δόσης.

Η τροφή δεν βρέθηκε ότι επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωρικής αμβροξόλης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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 κόνικλους (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).

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 περιλαμβανομένων 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 κόνικλους 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, καθώς εμφάνισαν ελαττωμένο σωματικό βάρος.

Μελέτες γονοτοξικότητας τόσο *in vitro* (δοκιμασία Ames και δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών) όσο και *in vivo* (δοκιμασία μικροπυρήνω μύων) δεν έδειξαν μεταλλαξιογόνο δράση 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 30 mg/ 5ml

Hydroxyethylcellulose

Sorbitol solution 70%

Glycerol solution 85%

Benzoic acid

Saccharin sodium

Orange oil
Menthol
Flavour Apricot
Propylene glycol
Water purified

Σιρόπι 15 mg/ 5ml

Hydroxyethylcellulose
Sorbitol solution 70%
Glycerol solution 85%
Benzoic acid
Raspberry flavour
Propylene glycol
Tartaric acid
Purified water

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Aprinol Σιρόπι 15 mg/ 5ml διατίθεται σε φιάλη των 125 ml και το Aprinol Σιρόπι 30 mg/ 5ml σε φιάλη των 125 ή 250 ml.
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

ΑΝΦΑΡΜ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Περικλέους 53-57
153 44, Γέρακας Αττικής
Ελλάδα
Τηλ. 210 6831632

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ