

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Broxivan 3 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml soluție orală conține clorhidrat de ambroxol 3 mg.

Fiecare 5 ml soluție orală conține clorhidrat de ambroxol 15 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: acid benzoic.

Acest medicament conține acid benzoic 0,51 mg pe ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Lichid incolor până la ușor gălbui, limpede, cu aromă de vanilie și cireșe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Este indicat în terapia mucolitică a tusei productive sau a afecțiunilor bronhopulmonare asociate cu secreție anormală de mucus și afectare a transportului mucusului, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de peste 2 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul nu trebuie urmat mai mult de 5 zile fără recomandarea unui medic.

Doze

Adulți

10 ml (30 mg de clorhidrat de ambroxol) de 3 ori pe zi (la fiecare 8 ore), adică o doză zilnică de 90 mg clorhidrat de ambroxol.

Copii

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani

10 ml (30 mg de clorhidrat de ambroxol) de 3 ori pe zi (la fiecare 8 ore), adică o doză zilnică de 90 mg clorhidrat de ambroxol.

Copii cu vârsta între 6 și 12 ani

5 ml (15 mg clorhidrat de ambroxol) de 2-3 ori pe zi, adică o doză zilnică de maximum 45 mg clorhidrat de ambroxol. După 2-3 zile, odată ce starea se îmbunătățește, doza poate fi redusă la 12 ore, de 2 ori pe zi.

Copii cu vârsta între 2 și 5 ani

2,5 ml (7,5 mg clorhidrat de ambroxol) de 3 ori pe zi (la fiecare 8 ore) adică o doză zilnică de maximum 22,5 mg clorhidrat de ambroxol. După 2-3 ori când stare se îmbunătățește, doza poate fi redusă la 12 ore, de 2 ori pe zi. La această categorie de pacienți este recomandată consultarea unui medic.

Copii cu vârsta sub 2 ani

Acest medicament nu este indicat copiilor mai mici de 2 ani.

Pacienți cu insuficiență renală și hepatică

În caz de insuficiență renală/ hepatică de la moderată la severă, doza de clorhidrat de ambroxol trebuie ajustată corespunzător (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Broxivan este destinat administrării orale.

Broxivan poate fi utilizat cu sau fără alimente.

Pentru a ușura utilizarea, soluția orală conține în ambalaj o măsură dozatoare.

Tratamentul nu trebuie urmat mai mult de 5 zile fără recomandarea unui medic.

In the case of acute respiratory conditions, medical advice should be sought if symptoms do not improve or get worse after 5 days of treatment.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la orice dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea medicamentului este contraindicată în caz de afecțiuni ereditare rare de incompatibilitate cu oricare dintre excipienții acestui medicament (vezi pct. 4.4).

Acest medicament nu este indicat copiilor mai mici de 2 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ambroxol trebuie utilizat doar după consultarea unui medic în caz de insuficiență renală sau boală hepatică severă. În cazul afecțiunilor renale severe, la fel ca în cazul oricărui medicament cu metabolizare hepatică urmată de eliminare renală, este de așteptat acumularea metaboliților de ambroxol formați la nivel hepatic.

Trebuie solicitată asistență medicală în cazul afecțiunilor respiratorii acute care nu se îmbunătățesc sau se agravează.

În cazul pacienților cu afecțiuni cunoscute ale funcțiilor bronhomotorii, trebuie evitată utilizarea de medicamente mucolitice doar dacă sunt sub atenta supraveghere a unui medic, datorită posibilității acumulării unei cantități mari de mucus.

Au fost raportate reacții cutanate severe, cum sunt eritem polimorf, sindrom Stevens/Johnson/necroliză epidermică toxică și pustuloză exantematică generalizată acută asociate cu administrarea de ambroxol. Dacă apar simptome sau semne de erupție cutanată progresivă (uneori asociate cu vezicule sau leziuni mucoase), tratamentul cu clorhidrat de ambroxol trebuie întrerupt imediat și se va solicita asistență medicală.

Trebuie utilizat cu precauție în cazul pacienților cu intoleranță la histamină. Trebuie să evitați tratamentul de lungă durată la această grupă de pacienți deoarece ambroxolul influențează metabolismul histaminei și poate duce la simptome de intoleranță (cum sunt durere de cap, secreții nazale, mâncărime).

Deoarece medicamentele mucolitice pot distruge bariera mucoasă gastrică, ambroxol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală ulceroasă.

Copii

Tusea persistentă și recurentă la copii cu vârsta între 2 și 4 ani necesită control medical înainte de începerea tratamentului.

Acest medicament conține acid benzoic 0,51 mg pe ml.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu pe ml (23 mg), adică practic este „lipsit de sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există interacțiuni clinice relevante cu alte medicamente.

Administrarea concomitentă a clorhidratului de ambroxol cu antitusive poate duce la acumularea unei cantități mari de secreții bronșice din cauza reducerii reflexului de tuse. Administrarea acestei terapii combinate trebuie făcută cu precauție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Experimentele clinice și studiile preclinice teratogene efectuate după săptămâna 28 de sarcină nu au arătat efecte dăunătoare asupra fătului. Cu toate acestea, trebuie luate măsuri de precauție dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcini.

Prin urmare, clorhidratul de ambroxol nu este recomandat în primul trimestru de sarcină.

Alăptarea

Clorhidratul de ambroxol este excretat în laptele matern. Nu este recomandat utilizarea acestui medicament în timpul alăptării deoarece nu există date suficiente.

Fertilitatea

Studiile efectuate la animale nu indică un efect dăunător direct sau indirect asupra fertilității.

4.7 Efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există dovezi privind apariția oricăror efecte ale ambroxolului asupra capacității de a conduce sau de a utiliza utilaje.

Nu au fost efectuate studii privind efectele acestui medicament asupra acapacității de a conduce sau utiliza utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate utilizând convenția frecvențelor: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, evenimentele adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări ale sistemul imunitar

Rare: reacții de hipersensibilitate

Cu frecvență necunoscută: reacții anafilactice inclus șoc anafilactic, angioedem și prurit

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: disgeuzie (afecțiuni ale gustului)

Tulburări respiratorii, toracice și medistinale

Frecvente: hipoestazie faringiană

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: greață, hipoestezie orală

Mai puțin frecvente: diaree, vărsături, dispepsie, gură uscată, durere abdominală

Rare: gât uscat

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: erupție trecătoare pe piele, urticaria
Cu frecvență necunoscută: reacții adverse cutanate severe (inclusive eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson/ necroliză epidermică toxică și pustuloză exantematică generalizată acută)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt descrise efecte ale supradozajului la oameni.
În rapoartele bazate pe supradoze accidentale și/ sau erori de administrare au fost observate simptome care sunt considerate cunoscute ca reacții adverse ale ambroxolului la dozele recomandate și dacă acestea apar, ele trebuie tratate ca atare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: tuse și preparate împotriva răcelii. Expectorante, exclusiv combinații cu antitusive; Mucolitice; cod ATC: R05CB06.

Mecanism de acțiune

Ambroxolul este un derivat de benzilamină și un metabolit al bromhexinului. Diferă de bromhexin prin absența unei grupări de metil și prin introducerea unei grupări în poziție para-trans a inelului ciclohexil. Cu toate acestea mecanismul de acțiune nu a fost încă elucidat complet, efectele mucolitice și secretomotorii au fost găsite în mai diferite studii.

Efecte farmacodinamice

În cadrul studiilor preclinice, s-a demonstrat ca clorhidratul de ambroxol crește secreția tractului respirator. Crește producția de surfactant la nivel pulmonar și stimulează activitatea ciliară. Aceste acțiuni au ca rezultat îmbunătățirea fluidizării mucusului și a transportului (clearance mucociliar). Îmbunătățirea clearance-ului mucociliar a fost demonstrată prin studii de farmacologie clinică. Prin stimularea secrețiilor fluide și a clearance-ului mucociliar, este facilitată sputa și tusea.

La pacienții cu BPOC, s-a observat o reducere a exacerbării în cazul tratamentului de lungă durată (6 luni), care s-a redus considerabil după 2 luni de tratament.

Pacienții din grupul care a primit tratament cu ambroxol au pierdut semnificativ mai puține zile din cauza bolii și mai puține zile în care au avut nevoie de terapie cu antibiotice.

Tramentul cu ambroxol a indus, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă a simptomelor (dificultate în eliminarea sputei, tuse, dispnee, semne de auscultatorii) comparativ cu placebo.

A fost observat un efect anestezic local la testul ochiului de iepure care poate fi explicat prin proprietăți de blocare a canalelor de sodiu. S-a demonstrat *in vitro* că clorhidratul de ambroxol blochează canalele de sodiu de la nivel neuronal; legarea este reversibilă și dependentă de doză.

In vitro s-a demonstrat că eliberarea de citokine din sânge dar și din celulele mononucleare și polimorfonucleare care delimitează țesuturi a fost redusă semnificativ de clorhidratul de ambroxol.

În urma administrării clorhidratului de ambroxol a crescut concentrația de antibiotic (amoxicilină, cefuroximă, eritromicină, doxiciclină) din secrețiile bronhopulmonare și spută.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Clorhidratul de ambroxol este rapid și aproape complet absorbit după administrare orală cu linearitatea dozei la limita terapeutică. Peak-ul concentrației plasmatice este atins în 1 – 2,5 ore după administrare orală a formulei cu eliberare imediată și în medie 6,5 ore pentru formula cu eliberare prelungită.

Biodisponibilitatea absolută după administrare a 30 mg comprimat este de 79%.

Capsulele cu eliberare prelungită au arătat o disponibilitate de 95% (doză standard) comparativ cu 60 mg (30 mg de 2 ori pe zi) doză zilnică de comprimat cu eliberare imediată.

Distribuție

Distribuirea clorhidratului de ambroxol din sânge către țesuturi este rapidă și cea mai mare concentrație de substanță activă fiind la nivel pulmonar. Volumul de distribuție după administrare orală a fost estimat la 552 l. La limita terapeutică, legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 90%.

Metabolizare

După administrarea orală, aproximativ 30% este excretat după primul pasaj.

Clorhidratul de ambroxol este metabolizat primar în ficat prin glucuronidare și o mică porțiune în acid dibromantranilic (aproximativ 10% din doză) cu excepția unor metaboliți tineri. Studii pe microzomi din celule hepatice umane au arătat că CYP3A4 este izoforma predominantă responsabilă pentru metabolizarea clorhidratului de ambroxol în acid dibromantranilic.

În intervalul de 3 zile de la administrarea orală, aproximativ 6% din doză se găsește în formă liberă, în timp ce aproximativ 26% este sub formă conjugate în urină.

Eliminare

Clorhidratul de ambroxol este eliminat cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 10 ore. Clearance-ul total este de aproximativ 660 ml/ minut, clearance-ul renal reprezentând circa 83% din clearance-ul total.

Relația farmacocinetică/ farmacodinamie

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică, clearance-ul clorhidratului de ambroxol este scăzut, rezultând concentrații plasmatice mai mari de 1,3 până la de 2 ori. Din cauza concentrațiilor terapeutice mari, nu este necesară o modificare a dozei.

Alte grupe de pacienți

Vârsta și sexul nu au afectat farmacocinetica clorhidratului de ambroxol în nicio manieră în timpul studiilor clinic și prin urmare, nu este necesară o modificare a dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În urma studiilor *in vitro* și *in vivo* privind toxicitatea acută, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea, clorhidratul de ambroxol nu a evidențiat niciun risc special pentru oameni.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolan și la iepure, clorhidratul de ambroxol nu a evidențiat un potențial teratogen sau embriotoxic. Fertilitatea la șobolanii masculi și female nu a fost afectată.

Clorhidratul de ambroxol administrat în doze toxice pentru gravide în timpul dezvoltării peri și post-natale a provocat dezvoltare întârziată, supraviețuirea redusă a puiilor și a numărului de animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucraloză
Acid benzoic
Hidroxietilceluloză 10900-20300 mPAs
Edetat disodic
Aromă de cireșe pulbere
Aromă uscată de vanilie pulbere
Acid clorhidric concentrat
Hidroxid de sodiu
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioadă de valabilitate

2 ani
6 luni de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalajul conține un flacon de sticlă brun tip III a câte 100 ml, 125 ml sau 150 ml, sigilat cu un capac din plastic cu închidere securizată pentru copii și inel de etanșare. Flacoane sunt ambalate în cutii de carton împreună cu o măsură dozatoare din plastic.
Capacitatea măsurii dozatoare este de 2,5 ml, 5 ml și 10 ml.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street, 3011, Limassol, Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14167/2021/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022