

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CORYFIN TOSSE ESPETTORANTE 3mg/ml sciroppo.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di sciroppo contengono:
ambroxolo cloridrato 300 mg.

Eccipienti con effetti noti: sorbitolo liquido non cristallizzabile (E420), metile paraidrossibenzoato (E218), sodio bisolfito (E222), etanolo 96 per cento.

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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Nei primi giorni di trattamento 10 ml, 3 volte al giorno; successivamente 5 ml, 3 volte al giorno.

Popolazione pediatrica

Nei bambini da 2 a 5 anni: 2,5 ml, 3 volte al giorno; oltre i 5 anni: 3 ml, 4 volte al giorno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravi alterazioni epatiche e renali.
- Nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 di età, a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie.

Essi non devono quindi essere usati nei bambini di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

L'ambroxolo cloridrato deve essere somministrato con cautela nei pazienti portatori di ulcera peptica., 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. La maggior parte di queste 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, raffreddore 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 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..

In caso di funzione renale compromessa, CORYFIN TOSSE ESPETTORANTE può essere usato solo dopo aver consultato il medico.

Evitare di mescolare CORYFIN TOSSE ESPETTORANTE con soluzioni aventi reazione alcalina, in quanto si possono verificare fenomeni di intorbidamento e/o flocculazione a causa dell'acidità della soluzione di CORYFIN TOSSE ESPETTORANTE (pH=5,0).

CORYFIN TOSSE ESPETTORANTE contiene:

- **Sodio bisolfito:** raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.
- **Sorbitolo:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale. Può avere un lieve effetto lassativo. Il valore calorico del sorbitolo è di 2,6 kcal/g.
- **Metile paraidrossibenzoato:** può causare reazioni allergiche (anche ritardate).
- **Etanolo:** Questo medicinale contiene 3,8 vol % etanolo (alcool), ad es. fino a 300 mg per dose (10 ml), equivalenti a 7,6 ml di birra, 3,1 ml di vino per dose. Può essere dannoso per gli alcoolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Le dosi indicate per i bambini da 2 a 5 anni e per i bambini oltre i 5 anni contengono piccole quantità di alcool etilico (etanolo), inferiori a 100 mg per dose.

4.4 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

A seguito della somministrazione di ambroxolo le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) nelle secrezioni broncopolmonari e nella saliva risultano incrementate. Non sono riportate interazioni con altri medicinali.

4.5 Fertilità, gravidanza e allattamento

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare.

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 dopo la 28^a 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 CORYFIN TOSSE ESPETTORANTE.

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

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

Non c'è dimostrazione 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.

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.	

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito..

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash, orticaria.

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson , necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: disgeusia.

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea, ipoestesia orale.

Non comune: vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, secchezza della bocca.

Non nota: secchezza della gola.

È stata segnalata anche piroisi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: ipoestesia faringea.

Non nota: ostruzione bronchiale

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.7 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 di medicinali sono coerenti con gli effetti indesiderati attesi di CORYFIN TOSSE ESPETTORANTE alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento; mucolitico; Codice ATC: R05CB06.

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'ambroxolo, il componente attivo di CORYFIN TOSSE ESPETTORANTE, 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.

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. E' 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.

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 2 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.

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 (NOAEL_s). 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 con 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 "non observed adverse effect level" (NOAEL) durante lo sviluppo peri- e post-natale è pari a 50 mg/kg, 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

Sorbitolo liquido non cristallizzabile (E420), glicerolo, metile paradrossibenzoato (E218), acido benzoico (E210), sodio bisolfito (E222), estratto di liquirizia, essenza di lampone, etanolo 96 per cento; 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 condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 200 ml in vetro con capsula tipo pilfer proof.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Farmaceutico SIT S.r.l. - Via Cavour 70 - 27035 Mede (PV).

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 025311022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 settembre 1984

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO