

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMBROXOLO EG 15 mg/5 ml Sciroppo

AMBROXOLO EG 30 mg/10 ml Sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AMBROXOLO EG 15 mg/5 ml Sciroppo - flacone da 200 ml:

100 ml di sciroppo contengono:

Principio attivo: ambroxolo cloridrato 300 mg

Eccipienti con effetti noti: 35 g di sorbitolo; 200 mg di acido benzoico; 3 g di propilene glicole.

AMBROXOLO EG 30 mg/10 ml Sciroppo - contenitori monodose da 10 ml:

Ogni contenitore monodose contiene:

Principio attivo: ambroxolo cloridrato 30 mg.

Eccipienti con effetti noti: 3,5 g di sorbitolo; 20 mg di acido benzoico; 0,3 g di 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si consigliano i seguenti dosaggi salvo diversa prescrizione medica:

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

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

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

Si consiglia di assumere lo sciroppo dopo i pasti.

Non usare ambroxolo per trattamenti protratti.

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 farmaco è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

L'uso del prodotto è controindicato in caso di rare patologie ereditarie che possono essere incompatibili con uno degli eccipienti del prodotto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) 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 gravi lesioni della cute 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, indolenzimento, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi influenzali fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

In caso di insufficienza renale lieve o moderata, AMBROXOLO EG può essere usato solo dopo aver consultato il medico. Come nel caso di qualsiasi farmaco soggetto a metabolismo epatico e successiva eliminazione renale, è prevedibile l'accumulo dei metaboliti di ambroxolo nel fegato in presenza di grave insufficienza renale.

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.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

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 ed altre forme d'interazione

A seguito della somministrazione di ambroxolo le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) nelle secrezioni broncopulmonari e nella saliva risultano incrementate.

Non è stata riportata nessuna interazione sfavorevole con altri farmaci clinicamente rilevante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Nonostante gli studi preclinici e la vasta esperienza clinica non abbiano evidenziato alcun effetto dannoso dopo la 28a 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 Ambroxolo EG.

È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

In gravidanza i farmaci devono essere prescritti solo se il beneficio atteso per la madre è considerato maggiore del rischio per il feto. Tutti i farmaci dovrebbero essere evitati, se possibile, durante il primo trimestre di gravidanza.

Allattamento

L'ambroxolo cloridrato è escreto nel latte materno.

Sebbene non siano previsti effetti indesiderati sui bambini allattati al seno, l'uso di AMBROXOLO EG non è raccomandato nelle madri che allattano.

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

Non c'è dimostrazione di un effetto sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati elencati per frequenza sono riportati, usando la seguente convenzione: 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 ($< 1/10.000$), frequenza 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 del sistema nervoso

Comune: disgeusia (ad es. Alterazioni del senso del gusto)

Raro: cefalea

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: ipoestesia del cavo orale e della faringe

Raro: rinorrea

Non nota: ostruzione bronchiale

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

Non comune: vomito, diarrea, dispepsia e dolori addominali, secchezza delle fauci

Raro: pirosi, stipsi

Non nota: gola secca

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: rash, orticaria, dermatite da contatto

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

Patologie renali e urinarie

Raro: disuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: 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 <https://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 rapporti di errori nella somministrazione di medicinali sono consistenti con gli effetti indesiderati attesi di AMBROXOLO EG alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

L'ambroxolo agisce regolarizzando il trasporto delle secrezioni in tutto l'albero respiratorio. Presenta inoltre una marcata attività mucolitica e mucoregolatrice. L'effetto farmacologico si esplica sulla qualità del muco, sulla funzionalità ciliare e sulla produzione di surfattante alveolare.

Qualità del muco: l'ambroxolo stimola l'attività delle cellule ghiandolari sierose, scarica i granuli di muco già formati, normalizza la viscosità del secreto e infine regolarizza l'attività delle ghiandole tubulo-acinose dell'albero respiratorio.

Funzionalità ciliare: l'ambroxolo aumenta sia il numero dei microvilli dell'epitelio vibratile, sia la frequenza dei movimenti ciliari, con conseguente aumento della velocità di trasporto del secreto prodotto e infine conduce alla normalizzazione dei toni respiratori, migliorando l'espettorazione.

Aumento della produzione di surfattante: l'ambroxolo stimola i pneumociti di II tipo ad una maggiore produzione di surfattante alveolare, assicurando pertanto la stabilità del tessuto polmonare, permettendo una corretta depurazione bronchiolo-alveolare e infine agevolando la meccanica respiratoria e favorendo gli scambi gassosi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità dell'ambroxolo è stata valutata sull'uomo dopo somministrazione orale del farmaco in soggetti volontari sani. Si è dedotto che l'ambroxolo viene rapidamente assorbito attraverso il tratto enterico. L'emivita è di circa 10 ore e si raggiungono i livelli serici massimi intorno alla seconda ora. Il farmaco viene eliminato quasi completamente per via renale sotto forma di metaboliti o immodificato.

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 locale e sistemica inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili.

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 NOAEL durante lo sviluppo peri- e post-natale era 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

Idrossietilcellulosa; sorbitolo soluzione 70%; glicerolo (E422); acido benzoico (E210); aroma amarena; propilene glicole (E1520); 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 per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

AMBROXOLO EG 15 mg/5 ml Sciroppo:

Flacone in vetro scuro tipo III con tappo a vite: 1 flacone da 200 ml in astuccio litografato.

AMBROXOLO EG 30 mg/10 ml Sciroppo:

Contenitori monodose in PVC da 10 ml: 20 contenitori monodose da 10 ml in astuccio litografato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. - Via Pavia, 6 20136-Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AMBROXOLO EG 15 mg/5 ml Sciroppo, – 1 flacone da 200 ml

A.I.C. n.: 034741037

AMBROXOLO EG 30 mg/10 ml Sciroppo, 20 contenitori monodose da 10 ml

A.I.C. n.: 034741049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO TESTO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 Luglio 2001 / 26 Giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

11. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMBROXOLO EG 15 mg/2 ml Soluzione da nebulizzare

12. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AMBROXOLO EG 15 mg/2 ml Soluzione da nebulizzare

Una fiala contiene:

Principio attivo: ambroxolo cloridrato 15 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

13. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da nebulizzare.

14. INFORMAZIONI CLINICHE

14.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni broncopolmonari acute e croniche.

14.2 Posologia e modo di somministrazione

Si consigliano i seguenti dosaggi salvo diversa prescrizione medica:

Adulti: 2-3 fiale al giorno.

Bambini oltre i 5 anni: 2-3 fiale al giorno.

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

Poiché nella respirazione profonda di aerosol può subentrare tosse, si deve cercare 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 broncospasmodolitico prima dell'inalazione.

La soluzione da nebulizzare può essere somministrata mediante i normali apparecchi per aerosolterapia. Può essere anche diluita in acqua distillata nel rapporto 1:1.

Non usare ambroxolo per trattamenti prolungati.

14.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravi alterazioni epatiche e/o renali.

14.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrosi epidermica tossica (TEN) 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 gravi lesioni della cute potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti. Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrosi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, indolenzimento, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi influenzali fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

In caso di insufficienza renale lieve o moderata, AMBROXOLO EG può essere usato solo dopo aver consultato il medico. Come nel caso di qualsiasi farmaco soggetto a metabolismo epatico e successiva eliminazione renale, è prevedibile l'accumulo dei metaboliti di ambroxolo nel fegato in presenza di grave insufficienza renale.

14.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

A seguito della somministrazione di ambroxolo le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) nelle secrezioni broncopulmonari e nella saliva risultano incrementate.

Non è stata riportata nessuna interazione sfavorevole con altri farmaci clinicamente rilevante.

14.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Nonostante gli studi preclinici e la vasta esperienza clinica non abbiano evidenziato alcun effetto dannoso dopo la 28a 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 Ambroxolo EG.

È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

In gravidanza i farmaci devono essere prescritti solo se il beneficio atteso per la madre è considerato maggiore del rischio per il feto. Tutti i farmaci dovrebbero essere evitati, se possibile, durante il primo trimestre di gravidanza.

Allattamento

L'ambroxolo cloridrato è escreto nel latte materno.

Sebbene non siano previsti effetti indesiderati sui bambini allattati al seno, l'uso di AMBROXOLO EG non è raccomandato nelle madri che allattano.

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

Non c'è dimostrazione di un effetto sulla capacità di guidare e usare macchinari.

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

14.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati elencati per frequenza sono riportati, usando la seguente convenzione: 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 ($< 1/10.000$), frequenza 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 del sistema nervoso

Comune: disgeusia (ad es. alterazioni del senso del gusto)

Raro: cefalea

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: ipoestesia del cavo orale e della faringe

Raro: rinorrea

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

Non comune: vomito, diarrea, dispepsia e dolori addominali, secchezza delle fauci

Raro: pirosi, stipsi

Non nota: gola secca

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: rash, orticaria, dermatite da contatto

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

Patologie renali e urinarie

Raro: disuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

14.9 Sovradosaggio

Finora non sono stati riportati specifici sintomi di sovradosaggio nell'uomo.

I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei rapporti di errori nella somministrazione di medicinali sono consistenti con gli effetti indesiderati attesi di AMBROXOLO EG alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

15. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

15.1 Proprietà farmacodinamiche

L'ambroxolo agisce regolarizzando il trasporto delle secrezioni in tutto l'albero respiratorio. Presenta inoltre una marcata attività mucolitica e mucoregolatrice. L'effetto farmacologico si esplica sulla qualità del muco, sulla funzionalità ciliare e sulla produzione di surfattante alveolare.

Qualità del muco: l'ambroxolo stimola l'attività delle cellule ghiandolari sierose, scarica i granuli di muco già formati, normalizza la viscosità del secreto e infine regolarizza l'attività delle ghiandole tubulo-acinose dell'albero respiratorio.

Funzionalità ciliare: l'ambroxolo aumenta sia il numero dei microvilli dell'epitelio vibratile, sia la frequenza dei movimenti ciliari, con conseguente aumento della velocità di trasporto del secreto prodotto e infine conduce alla normalizzazione dei toni respiratori, migliorando l'espettorazione.

Aumento della produzione di surfattante: l'ambroxolo stimola i pneumociti di II tipo ad una maggiore produzione di surfattante alveolare, assicurando pertanto la stabilità del tessuto polmonare, permettendo una corretta depurazione bronchiolo-alveolare e infine agevolando la meccanica respiratoria e favorendo gli scambi gassosi.

15.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità dell'ambroxolo è stata valutata sull'uomo dopo somministrazione orale del farmaco in soggetti volontari sani. Si è dedotto che l'ambroxolo viene rapidamente assorbito attraverso il tratto enterico. L'emivita è di circa 10 ore e si raggiungono i livelli serici massimi intorno alla seconda ora. Il farmaco viene eliminato quasi completamente per via renale sotto forma di metaboliti o immodificato.

15.3 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 locale e sistemica inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili.

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 NOAEL durante lo sviluppo peri- e post-natale era 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.

16. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

16.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico diidrato; sodio fosfato dibasico diidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

16.2 Incompatibilità

AMBROXOLO EG 15 mg/2 ml Soluzione da nebulizzare - fiale (pH 5,0) non deve essere miscelato con altre soluzioni a pH maggiore di 6,3, perché l'aumento di pH comporta la precipitazione della base libera dell'ambroxolo.

16.3 Periodo di validità

3 anni.

16.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione

16.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale in vetro scuro tipo I: 10 fiale in astuccio litografato.

16.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

17. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. - Via Pavia, 6 - 20136 Milano

18. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AMBROXOLO EG 15 mg/2 ml Soluzione da nebulizzare

A.I.C. n.: 034741013

19. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 Luglio 2001 / 26 Giugno 2012

20. DATA DI REVISIONE DEL TESTO