

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerinol Gola 20 mg pastiglie

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una pastiglia contiene 20 mg di ambroxolo cloridrato.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Una pastiglia contiene 1,37 g di sorbitolo (E 420) e 6,3 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglia

Compresse bianche, rotonde, con superfici piane e bordi smussati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore acuto nel mal di gola.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini sopra i 12 anni di età: fino a 6 pastiglie al giorno, da sciogliere in bocca, con un massimo di 1 pastiglia per dose.

Zerinol Gola 20 mg pastiglie può essere usato fino a 3 giorni. In caso di persistenza dei sintomi o di febbre alta, il paziente deve consultare un medico.

Popolazione pediatrica

Zerinol Gola 20 mg pastiglie non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per mucosa orale.

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 cloridrato. Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con ambroxolo cloridrato deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico.

Episodi di dispnea si possono verificare in un contesto di malattia latente come per esempio la gola gonfia. Anche reazioni allergiche locali (vedere paragrafo 4.8: angioedema) possono anche essere causa di dispnea.

Le proprietà anestetiche locali di ambroxolo possono contribuire ad alterare la percezione sensoriale a livello dello spazio faringeo (vedere paragrafo 4.8: ipoestesia del cavo orale e della faringe).

Zerinol Gola 20 mg pastiglie non è adatto per il trattamento delle ulcere del cavo orale. In questi casi rivolgersi al medico.

In caso di funzionalità renale compromessa o di grave epatopatia, Zerinol Gola 20 mg pastiglie può essere utilizzato solo dopo aver consultato il medico. Come per ogni medicinale con metabolismo epatico seguito da eliminazione renale, in caso di insufficienza renale grave, può verificarsi l'accumulo di metaboliti di ambroxolo nel fegato.

Questo medicinale contiene 1,37 g di sorbitolo in ogni pastiglia. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale. Il sorbitolo può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

Questo medicinale contiene 6.3 mg di saccarosio per pastiglia. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio (HFI), da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Popolazione pediatrica

Zerinol Gola 20 mg pastiglie non deve essere usato in bambini di età inferiore a 12 anni.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è nota alcuna interazione sfavorevole clinicamente rilevante con altri farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi preclinici non hanno dimostrato alcun effetto nocivo diretto o indiretto sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sulla crescita postnatale.

Una vasta esperienza clinica dopo la 28a settimana di gravidanza non ha evidenziato la comparsa di effetti dannosi sul feto. Nonostante ciò, devono essere adottate le normali precauzioni sull'uso di medicinali in gravidanza. Specialmente durante il primo trimestre, l'uso di Zerinol Gola 20 mg pastiglie non è consigliato.

Allattamento

Gli studi sugli animali hanno mostrato che ambroxolo cloridrato viene escreto nel latte materno. Anche se non sono attesi effetti indesiderati sui lattanti, l'uso di Zerinol Gola 20 mg pastiglie non è consigliato nelle madri che allattano al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità per ambroxolo.

Studi preclinici non indicano effetti nocivi diretti o indiretti riguardanti la fertilità.

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

Dall'esperienza post-marketing non c'è evidenza di effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

Non sono stati effettuati studi mirati a valutare gli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenza stimata sulla base dei dati clinici disponibili:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

molto raro ($< 1/10.000$)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Questa reazione avversa è stata osservata nell'esperienza post-marketing. Con una certezza del 95%, la categoria di frequenza non è maggiore di non comune (3/1226), ma potrebbe essere inferiore. Non è possibile effettuare una stima precisa della frequenza, poiché la reazione avversa al farmaco non si è verificata in un database di studi clinici composto da 1226 pazienti.

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: eruzione cutanea, orticaria.

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

Come generalmente si osserva per le allergie, la gravità delle reazioni allergiche può aumentare se il paziente assume nuovamente la stessa sostanza (vedere paragrafo 4.3).

Patologie del sistema nervoso

Comune: disgeusia (p.es. gusto alterato).

Patologie gastrointestinali e patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: ipoestesia orale e della faringe (vedere paragrafo 4.4), nausea.

Non comune: diarrea, dolore addominale superiore, dispepsia, bocca secca.

Raro: gola secca.

Non nota: vomito.

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

Non sono stati segnalati specifici sintomi di sovradosaggio nell'uomo. I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei casi di errori nella somministrazione del medicinale sono coerenti con gli effetti indesiderati noti di Zerinol Gola 20 mg pastiglie alle dosi raccomandate, e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati per il cavo faringeo (anestetici locali), codice ATC: R02AD05.

L'effetto anestetico locale di ambroxolo cloridrato è stato studiato nel modello dell'occhio di coniglio e deriva verosimilmente dalle proprietà bloccanti i canali del sodio: ambroxolo cloridrato blocca *in vitro* i canali del sodio voltaggio-dipendenti iperpolarizzati di cellule neuronali clonate; il legame è risultato reversibile e dipendente dalla concentrazione.

Questa proprietà è in accordo con le ulteriori osservazioni relative al sollievo dal dolore che segue l'inalazione di ambroxolo cloridrato in altre affezioni del tratto respiratorio superiore.

Zerinol Gola 20 mg pastiglie agisce a livello locale sulla mucosa orale e faringea.

Studi clinici effettuati con le pastiglie di ambroxolo (contenenti 20 mg di ambroxolo cloridrato/pastiglia) hanno confermato gli effetti di sollievo dal dolore, in pazienti affetti da mal di gola dovuto a faringite virale acuta.

Studi clinici, ad eccezione di uno, hanno dimostrato un'insorgenza dell'effetto che si manifesta al massimo entro 20 minuti. L'effetto dura per almeno tre ore.

In vitro, ambroxolo cloridrato ha mostrato un effetto antinfiammatorio. *In vitro*, il rilascio di citochine dalle cellule mononucleate e polimorfonucleate ematiche ma anche dalle cellule mononucleate e polimorfonucleate legate ai tessuti è risultato essere significativamente ridotto da ambroxolo cloridrato.

Negli studi clinici si è osservato che le pastiglie di ambroxolo (contenenti 20 mg di ambroxolo cloridrato/pastiglia) riducono in modo significativo l'arrossamento nel mal di gola.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento delle forme orali di ambroxolo cloridrato a rilascio immediato è rapido e completo, ed 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 due volte al giorno) somministrata come compressa a rilascio immediato.

A causa del maggiore assorbimento attraverso la mucosa orale, la somministrazione delle pastiglie mostra un aumento di circa il 25% (intervallo di confidenza del 90% = 116 - 134%) dell'esposizione totale al farmaco rispetto alla formulazione in sciroppo.

L'aumento dell'esposizione non influenza negativamente la farmacodinamica di ambroxolo cloridrato nell'indicazione proposta.

Non è stato riscontrato che il cibo influenzi la biodisponibilità di ambroxolo cloridrato quando somministrato per via orale.

Distribuzione

La distribuzione di ambroxolo cloridrato dal plasma ai tessuti è rapida e consistente, con la più alta concentrazione di principio attivo nei polmoni in seguito a somministrazione endovenosa. Il volume di distribuzione dopo somministrazione orale è stato stimato di 552 L. All'interno dell'intervallo terapeutico, il legame alle proteine plasmatiche è stato riportato essere approssimativamente del 90%.

Biotrasformazione

Circa il 30% della dose somministrata per via orale viene eliminata attraverso il metabolismo di primo passaggio.

Ambroxolo cloridrato è metabolizzato principalmente nel fegato mediante glucuronazione e viene scisso in parte ad acido dibromoantranilico (circa il 10% della dose) oltre ad altri metaboliti minori. Studi condotti sui microsomi di fegato umano hanno dimostrato che il CYP3A4 è responsabile del metabolismo di ambroxolo cloridrato ad acido dibromoantranilico.

Eliminazione

Entro 3 giorni dalla somministrazione orale, circa il 6% della dose è stato trovato in forma libera, mentre circa il 26% della dose è stato recuperato in una forma coniugata nelle urine.

Ambroxolo cloridrato è eliminato con un'emivita terminale di eliminazione di circa 10 ore. La clearance totale è nell'intervallo di 660 mL/min, e la clearance renale dopo somministrazione orale è di circa l'83% della clearance totale.

È stato stimato che la quantità di dose escreta nelle urine dopo 5 giorni rappresenta circa l'83% della dose totale (radioattività).

Farmacocinetica in popolazioni particolari

In pazienti con disfunzione epatica l'eliminazione di ambroxolo cloridrato è ridotta, il che determina livelli plasmatici approssimativamente da 1,3 a 2 volte superiori.

Grazie all'ampio intervallo terapeutico di ambroxolo cloridrato, non sono necessari aggiustamenti della dose.

Altro

L'età e il sesso non influenzano in misura clinicamente rilevante la farmacocinetica di ambroxolo cloridrato, e pertanto non richiedono alcun aggiustamento della dose.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Aroma limone (contenente saccarosio)
Aroma frescofort
Sorbitolo (E420)
Sucralosio
Macrogol 6000
Talco

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio.
Confezioni da 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 pastiglie.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.,
Via P. Paleocapa, n.7
20121 Milano

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

"20 mg pastiglie" 12 pastiglie - blister in Alu/Alu - 041239171
"20 mg pastiglie" 18 pastiglie - blister in Alu/Alu - 041239195
"20 mg pastiglie" 24 pastiglie - blister in Alu/Alu - 041239219
"20 mg pastiglie" 30 pastiglie - blister in Alu/Alu - 041239221
"20 mg pastiglie" 36 pastiglie - blister in Alu/Alu - 041239245
"20 mg pastiglie" 42 pastiglie - blister in Alu/Alu - 041239260
"20 mg pastiglie" 48 pastiglie - blister in Alu/Alu - 041239272

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 aprile 2013

Data del rinnovo più recente: 17 luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO