

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AMBROSAN 30 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ambroxoli hydrochloridum 30 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 54,5 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Téměř bílé kulaté tablety o průměru 7 mm s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sekretolytická léčba akutních a chronických bronchopulmonálních onemocnění, která jsou spojena s abnormální sekrecí hlenu a poruchou jeho transportu.

Ambrosan je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí od 6 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající od 12 let: 1 tableta 3krát denně. Léčebný účinek může být zvýšen podáním 2 tablet 2krát denně.

Děti 6–12 let: ½ tablety 2 až 3krát denně. Léčebný účinek může být u dětí nad 6 let zvýšen podáním ½ tablety 4 až 6krát denně.

Délka léčby přípravkem Ambrosan 30 mg je určena individuálně, v závislosti na indikaci a typu onemocnění.

Způsob podání

Tablety lze užívat s jídlem i mezi jídly a musí být dostatečně zapíjeny. Přívod tekutin zvyšuje mukolytický účinek ambroxol-hydrochloridu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek má být podáván s opatrností při porušené bronchomotorice a větším nahromadění hlenu, z důvodů jeho měštnání.

Poměr rizika ku prospěchu léčby je třeba zvážit u pacientů s vředovou chorobou gastrointestinálního traktu.

Byla zaznamenána hlášení závažných kožních reakcí souvisejících s podáním ambroxol-hydrochloridu, jako jsou například erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pokud se objeví symptomy nebo příznaky progresivní kožní vyrážky (někdy ve formě puchýřů nebo slizničních lézí), je nutno neprodleně ukončit podávání ambroxol-hydrochloridu a vyhledat lékařskou pomoc.

V případě poškození funkce ledvin nebo těžké hepatopatie může být Ambrosan 30 mg užíván pouze po konzultaci s lékařem. Stejně tak jako u ostatních přípravků, které jsou metabolizovány v játrech a následně eliminovány ledvinami, lze u těžké renální nedostatečnosti očekávat kumulaci metabolitů ambroxol-hydrochloridu vytvořených v játrech.

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání ambroxol-hydrochloridu souběžně s antibiotiky (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin) vede ke zvýšení koncentrace antibiotik v bronchopulmonálním sekretu a ve sputu. Tento efekt je možné terapeuticky využít.

Nebyly hlášeny žádné klinicky závažné nežádoucí interakce s dalšími léčivy. Přesto souběžné podávání s antitusiky může způsobit nebezpečné měštnání sekretu, způsobené potlačením kašlacího reflexu, a proto se jejich současné užívání s ambroxol-hydrochloridem nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ambroxol-hydrochlorid prochází přes placentární bariéru. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky, pokud se týká těhotenství, embryonálního/fetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje. Rozsáhlé klinické zkušenosti po 28. týdnu těhotenství neprokázaly škodlivé účinky na plod. Přesto mají být dodržovány obecné zásady užívání léků během těhotenství. Zvláště v 1. trimestru není užívání přípravků obsahujících ambroxol-hydrochlorid doporučeno.

Kojení

Ambroxol-hydrochlorid přechází do mateřského mléka. Ačkoli se u kojených dětí nežádoucí účinky neočekávají, podávání přípravku Ambrosan 30 mg se u kojících matek nedoporučuje.

Fertilita

Preklinické studie nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistuje žádný důkaz o vlivu přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Studie hodnotící vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou definovány podle konvence MedDRA jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Vzácné: hypersenzitivní reakce.

Není známo: anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, angioedému a pruritu.

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea.

Méně časté: zvracení, průjem, dyspepsie a bolest břicha.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: vyrážka, kopřivka.

Není známo: závažné nežádoucí kožní reakce (včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy a akutní generalizované exantematózní pustulózy).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Dosud nebyly zaznamenány žádné specifické projevy předávkování u lidí.

Podle hlášení při náhodném předávkování a/nebo při špatném dávkování se objevují příznaky podobné známým nežádoucím účinkům přípravku Ambrosan 30 mg, které se vyskytují při doporučeném dávkování a mohou vyžadovat symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: expektorancia, kromě kombinací s antitusiky, mukolytika, ATC kód: R05CB06.

Mechanismus účinku

V preklinických studiích bylo zjištěno, že ambroxol-hydrochlorid, léčivá látka přípravku Ambrosan 30 mg, zvyšuje sekreci hlenu v respiračním traktu a upravuje jeho vazkost. Zvyšuje tvorbu plicního surfaktantu a stimuluje činnost řasinek. Toto působení vede ke zlepšení slizničního transportu (mukociliární clearance). Zlepšení mukociliární clearance bylo prokázáno v klinických farmakologických studiích. Zvýšení hlenové sekrece a mukociliární clearance usnadňuje vykašlávání a zmírňuje kašel.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) vedla dlouhodobá léčba (6 měsíců) ambroxol-hydrochloridem (podávání ambroxol-hydrochloridu ve formě tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním a síle 75 mg) k významnému snížení exacerbací, které bylo zjevné po 2 měsících léčby. U takto léčených pacientů byly příznaky onemocnění přítomny podstatně méně dní a byl u nich snížen počet dní, během kterých užívali antibiotika, pokud u nich byla tato léčba požadována. Léčba ambroxol-hydrochloridem ve formě tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním vedla také ke statisticky významnému zlepšení příznaků (potíže s vykašláváním hlenu, kašel, dušnost, auskultační nález) ve srovnání s placebem.

Na modelu králičího oka byl pozorován lokální anestetický účinek ambroxol-hydrochloridu, který může být vysvětlen schopností blokovat sodíkový kanál. *In vitro* bylo prokázáno, že ambroxol-hydrochlorid blokuje neuronální sodíkové kanály; vazba byla reverzibilní a závislá na koncentraci.

Podávání ambroxol-hydrochloridu společně s antibiotiky (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin) vede ke zvýšení koncentrace antibiotik v bronchopulmonálním sekretu a ve sputu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce všech perorálních forem ambroxol-hydrochloridu s okamžitým uvolňováním je rychlá a úplná a v terapeutickém rozmezí dávkování vykazuje lineární závislost na dávce. Maximálních plazmatických hladin je dosahováno během 1 až 2,5 hodiny následně po perorálním podání formy s okamžitým uvolňováním. Zjištěná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání dávky 30 mg byla 79 %.

Distribuce

Při dávkování v terapeutickém rozmezí je vazba na plazmatické proteiny přibližně 90 %. Volná frakce ambroxol-hydrochloridu je rychle a dobře distribuována z krve do tkání, nejvyšší koncentrace je dosahováno v plicní tkáni. Distribuční objem po perorálním podání byl odhadnut na 552 l.

Biotransformace a eliminace

Přibližně 30 % perorálně podané dávky je eliminováno během prvního průchodu játry (first pass effect). Jinak je ambroxol-hydrochlorid primárně metabolizován v játrech glukuronidací a částečně štěpením na dibrom-anthranilovou kyselinu (přibližně 10 % dávky) vedle některých dalších méně významných metabolitů. Studie na lidských jaterních mikrozomech ukázaly, že za metabolismus ambroxol-hydrochloridu na dibrom-anthranilovou kyselinu je odpovědný CYP3A4.

Během 3 dnů perorálního podávání se přibližně 6 % dávky nalézá ve volné formě, zatímco přibližně 26 % dávky lze zjistit v konjugované formě v moči. Ambroxol-hydrochlorid je vylučován s terminálním biologickým poločasem přibližně 10 hodin. Celková clearance je v rozsahu 660 ml/min, s renální clearance vypočtenou přibližně na 8 % celkové clearance. Bylo odhadnuto, že množství dávky vyloučené v moči po 5 dnech představuje přibližně 83 % celkové radioaktivně značené dávky.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

U pacientů s poruchou funkce jater je vylučování ambroxol-hydrochloridu sníženo, což má za následek přibližně 1,3x až 2x vyšší plazmatické hladiny. Díky širokému terapeutickému rozmezí není nutná úprava dávek ambroxol-hydrochloridu.

Jiné

Nebylo zjištěno, že by věk a pohlaví ovlivňovaly farmakokinetiku ambroxol-hydrochloridu v klinicky významném rozsahu, takže není nutné upravovat režim dávkování.

Nebylo zjištěno, že by příjem potravy ovlivňoval biologickou dostupnost ambroxol-hydrochloridu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ambroxol-hydrochlorid má velmi nízký index akutní toxicity. Perorální dávky 150 mg/kg/den (myš, 4 týdny), 50 mg/kg/den (potkan, 52 a 78 týdnů), 40 mg/kg/den (králík, 26 týdnů) a 10 mg/kg/den (pes, 52 týdnů) ve studiích opakovaného podání nevykazují žádné nežádoucí účinky (NOAEL).

Z toxikologického hlediska nebyl pro ambroxol-hydrochlorid zjištěn žádný cílový orgán. Čtyřtýdenní intravenózní studie toxicity s ambroxol-hydrochloridem na potkanech (4, 16 a 64 mg/kg/den) a psech (45, 90 a 120 mg/kg/den (infuze 3 h/den)) neprokázala žádnou závažnou lokální ani systémovou toxicitu, včetně histopatologie. Všechny nežádoucí účinky byly reverzibilní.

Nebyly zjištěny žádné embryotoxické nebo teratogenní účinky ambroxol-hydrochloridu při perorálních dávkách až 3 000 mg/kg/den u potkanů a 200 mg/kg/den u králíků. Fertilita samců a samic potkana nebyla poškozena až do dávky 500 mg/kg/den. Hodnota NOAEL byla při perinatálním a postnatálním podávání stanovena na 50 mg/kg/den. Dávka ambroxol-hydrochloridu 500 mg/kg/den byla mírně toxická pro feny a štěňata, což se projevilo zpomalením hmotnostních přírůstků a snížením počtu mláďat ve vrhu.

Studie genotoxicity *in vitro* (Amesův a chromozomální odchylkový test) a *in vivo* (mikrojaderný test u myši) neodhalil žádný mutagenní potenciál ambroxol-hydrochloridu.

Ambroxol-hydrochlorid nevykazoval ve studiích kancerogenity na myších (50, 200 a 800 mg/kg/den) a potkanech (65, 250 a 1 000 mg/kg/den) žádný tumorigenní potenciál, když zvířata byla léčena potravními příměsmi po dobu 105, respektive 116 týdnů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Granulovaná mikrokrytalická celulóza
Kopovidon
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průsvitný PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30, 60, 100 nebo 500 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

52/788/92-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 12. 1992
Datum posledního prodloužení registrace: 15. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 2. 2019