

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AMBROSAN 60 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ambroxoli hydrochloridum 60 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 109 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Téměř bílé kulaté tablety s dělicím křížem, o průměru 9,5 mm.

Tabletu lze rozdělit na 4 stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mukolytická léčba akutních a chronických bronchopulmonálních onemocnění, která jsou spojena s abnormální sekrecí hlenu a poruchou jeho transportu (záněty horních a dolních dýchacích cest, infekční onemocnění dýchacích cest).

Přípravek mohou užívat dospívající od 12 let a dospělí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající od 12 let

Zpravidla se užívá ½ tablety 3krát denně během prvních 2-3 dní a poté ½ tablety 2krát denně.

V případě potřeby může být účinnost zvýšena podáváním 1 tablety 2krát denně.

Způsob podání

Tablety se užívají s jídlem nebo mezi jídly, nerozkousané a musí být zapíjeny velkým množstvím tekutiny (jako je voda, čaj nebo ovocný džus s výjimkou grapefruitového). 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

Při závažné poruše funkce ledvin nebo při těžkém poškození jater se smí ambroxol-hydrochlorid podávat jen se zvláštní opatrností. Při závažné poruše funkce ledvin je třeba očekávat hromadění metabolitů ambroxol-hydrochloridu vytvořených v játrech.

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.

Vzhledem k možnému zablokování sekrece musí být přípravek Ambrosan 60 mg podáván s opatrností v případě poruchy bronchomotorické funkce a většího objemu sekrece (např. u vzácné primární ciliární dyskineze).

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

Vzhledem k tomu, že současné podávání ambroxol-hydrochloridu s antitusiky může způsobit nebezpečnou blokádu sekrece kvůli inhibici kašlacího reflexu, musí být souběžné podávání důkladně posouzeno s ohledem na rizika a přínosy.

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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ambroxol-hydrochlorid prochází přes placentární bariéru. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Rozsáhlé klinické zkušenosti po 28. týdnu těhotenství neprokázaly škodlivé účinky na plod. Přesto by měly 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 60 mg tablety se u kojících matek nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistuje žádný důkaz o účincích 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.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo: dyspnoe (příznak hypersenzitivní reakce).

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea.

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

Velmi vzácné: sialorea.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: vyrážka, kopřivka.

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: horečka, slizniční reakce.

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 ambroxol-hydrochloridu, 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

Ambroxol-hydrochlorid 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). Zvýšení hlenové sekrece a mukociliární clearance usnadňuje vykašlávání a zmírňuje kašel.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dlouhodobé užívání (6 měsíců) ambroxol-hydrochloridu u pacientů s CHOPN vedlo k významnému snížení exacerbace již po 2 měsících léčby. Pacienti léčení ambroxol-hydrochloridem byli nemocni výrazně méně dní a doba léčby antibiotikem by mohla být zkrácena. Ve srovnání s placebem léčba ambroxol-hydrochloridem prokázala statisticky významné zlepšení příznaků, pokud jde o potíže s vykašláváním, kašel, dyspnoe a auskultační příznaky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce ambroxol-hydrochloridu po perorálním podání je rychlá a téměř úplná a v terapeutickém rozmezí dávkování vykazuje lineární závislost na dávce. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo během 1 až 2,5 hodin po podání lékových forem s okamžitým uvolňováním. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání dávky 30 mg je 79 %.

Distribuce

Při dávkování v terapeutickém rozmezí je vazba na plazmatické proteiny přibližně 90 %. Volná frakce ambroxol-hydrochloridu je relativně dobře a rychle distribuována z krve do tkání, nejvyšší

koncentrace je dosahováno v plicní tkáni. Distribuční objem po perorálním podání byl odhadnut na 552 litrů.

Biotransformace a eliminace

Přibližně 30 % perorálně podané dávky je eliminováno prvním průchodem játry. Ambroxol-hydrochlorid je primárně metabolizován glukuronidací v játrech a štěpením na kyselinu dibromantranilovou (přibližně 10 % dávky). Studie lidských jaterních mikrosomů prokázaly, že za metabolismus ambroxol-hydrochloridu na kyselinu dibromantranilovou je zodpovědný CYP3A4. Během 3 dní po perorálním podání se přibližně 6 % ambroxol-hydrochloridu vyskytuje ve volné formě a přibližně 26 % je vyloučeno ledvinami ve své konjugované formě. Terminální eliminační poločas ambroxol-hydrochloridu je přibližně 10 hodin. Celková clearance se pohybuje okolo 660 ml/min, přičemž renální clearance představuje přibližně 8 % celkového clearance. Odhaduje se, že po 5 dnech je 83 % celkové dávky (radioaktivně značené) vyloučeno močí.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je eliminace ambroxol-hydrochloridu snížena, což má za následek přibližně 1,3 až 2krát vyšší plazmatické hladiny. Vzhledem k velkému terapeutickému rozmezí léčivé látky není úprava dávkování nutná.

Farmakokinetika ambroxol-hydrochloridu není v klinicky relevantním rozsahu ovlivněna věkem ani pohlavím. Úprava doporučeného dávkování není nutná.

Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost ambroxol-hydrochloridu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ambroxol-hydrochlorid má 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 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 odchylový 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 tumorogenní potenciál, když zvířata byla léčena potravními příměsemi 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

4 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: 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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními 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)

52/093/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 2. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 1. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 3. 2018