

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ambrobene 60 mg šumivé tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna šumivá tableta obsahuje 60 mg ambroxólium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá šumivá tableta obsahuje 0,8 mg benzylalkoholu (E1519); 110 mg laktózy; 5,5 mmol (126,6 mg) sodíka; 29,3 mg sorbitolu (E420) a približne 2,6 mg glukózy (zložka maltodextrínu) v jednej tablete (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Šumivá tableta.

Biele, okrúhle tablety, s priemerom 18 mm, s deliacou ryhou na jednej strane a čerešňovou vôňou. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mukolytická liečba kašľa s tvorbou hlienu, ktorý sprevádza akútne a chronické bronchopulmonálne ochorenia spojené s abnormálnou sekréciou hlienu a zhoršeným transportom hlienu.

Ambrobene 60 mg šumivé tablety sú indikované dospelým a dospievajúcim starším ako 12 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pre Ambrobene 60 mg sa odporúčajú nasledujúce dávky:

Dospelí a dospievajúci starší ako 12 rokov

Polovica Ambrobene 60 mg šumivej tablety 3-krát denne (zodpovedá 90 mg ambroxólium-chloridu denne) počas prvých 2 až 3 dní. Potom polovicu Ambrobene 60 mg šumivej tablety dvakrát denne (zodpovedá 60 mg ambroxólium-chloridu denne).

U dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov sa môže dávka v prípade potreby zvýšiť až na 60 mg ambroxólium-chloridu dvakrát denne (čo zodpovedá 120 mg ambroxólium-chloridu denne).

Špeciálne skupiny pacientov

Deti do 12 rokov

Pre vysoký obsah liečiva Ambrobene 60 mg šumivé tablety nie sú určené pre deti do 12 rokov. Na podávanie deťom mladším ako 12 rokov môžu byť dostupné iné liekové sily/formy.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití ambroxolu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Ambrobene 60 mg šumivé tablety sú na perorálne použitie.

Šumivé tablety Ambrobene 60 mg sa bez rady lekára nemajú užívať dlhšie ako 5 dní. Ak sa príznaky nezlepšia alebo sa zhoršia do 5 dní liečby, je potrebné vyhľadať lekársku pomoc.

Šumivé tablety sa majú rozpustiť v pohári vody a roztok sa má užiť s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hlásené boli závažné kožné reakcie, ako je multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), súvisiace s podávaním ambroxolu. Ak sú prítomné príznaky alebo prejavy progresívnej kožnej vyrážky (niekedy spojené s pľuzgiermi alebo sliznicovými léziami), liečba ambroxolom sa má okamžite prerušiť a má sa vyhľadať lekárská pomoc.

V prípade narušených bronchomotorických funkcií a väčšieho množstva sekrétu (napr. v prípade zriedkavého malígneho ciliárneho syndrómu) sa má Ambrobene 60 mg šumivé tablety používať s opatrnosťou z dôvodu možnej akumulácie sekrétu.

Ak je prítomná porucha funkcie obličiek alebo závažná hepatopatia, ambroxol sa môže použiť len po konzultácii s lekárom. Tak ako u všetkých liekov s hepatálnou metabolizáciou a následnou renálnou elimináciou, môže byť pri ťažkej renálnej insuficiencii zvýšená akumulácia metabolitov ambroxolu vytváraných v pečeni.

Pomocné látky

Benzylalkohol (E1519)

Tento liek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Veľké množstvo benzylalkoholu sa môže hromadiť v tele a môže spôsobiť vedľajšie účinky (metabolickú acidózu). Používajte opatrne a len ak je to nevyhnutné, najmä u jedincov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek a u tehotných a dojčiacich žien.

Sorbitol (E420)

Tento liek obsahuje sorbitol. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (hereditary fructose intolerance, HFI) nesmú užiť tento liek. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Glukóza (zložka maltodextrínu)

Tento liek obsahuje maltodextrín. Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje 126,6 mg sodíka v jednej šumivej tablete, čo zodpovedá 6,35 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri súbežnom užívaní Ambrobene 60 mg šumivých tabliet a antitusík môže vzniknúť nebezpečenstvo nahromadenia sekrétu ako dôsledok útlmu reflexu kašľa, a preto sa majú súbežne užívať len po dôkladnom zvážení rizika a prínosu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ambroxólium-chlorid prechádza placentárnou bariérou. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé vplyvy na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, priebeh pôrodu alebo postnatálny vývin. Rozsiahle klinické pozorovania po 28. týždni gravidity nepreukázali žiadne škodlivé účinky na plod. Napriek tomu sa musia dodržiavať bežné opatrenia týkajúce sa užívania liekov v gravidite. Predovšetkým počas prvého trimestra sa neodporúča užívať Ambrobene 60 mg šumivé tablety.

Dojčenie

Ambroxólium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka. Aj keď sa nepredpokladá výskyt nežiaducich účinkov u dojčených detí, užívanie lieku Ambrobene 60 mg šumivé tablety sa dojčiacim matkám neodporúča.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky ambroxolu z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú žiadne dôkazy o vplyve na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa neuskutočnili.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa definujú na základe frekvencie ich výskytu nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

| Databáza tried orgánových systémov | Nežiaduce reakcie a frekvencia |
|--|---|
| Poruchy imunitného systému | <i>Zriedkavé:</i> reakcie z precitlivenosti <i>Neznáme:</i> anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku, angioedému a pruritu |
| Poruchy nervového systému | <i>Časté:</i> dysgeúzia (napr. zmena chuti) |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | <i>Časté:</i> faryngálna hypostézia <i>Neznáme:</i> Dýchavičnosť (príznak reakcie z precitlivenosti) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | <i>Časté:</i> nauzea, hypostézia úst <i>Menej časté:</i> vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha, sucho v ústach <i>Zriedkavé:</i> sucho v hrdle <i>Veľmi zriedkavé:</i> sialorea |

| | |
|---|---|
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | <i>Zriedkavé:</i> urtikária <i>Neznáme:</i> závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy) |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | <i>Menej časté:</i> horúčka, reakcie slizníc |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Doteraz neboli hlásené žiadne špecifické príznaky predávkovania u ľudí. Na základe náhodného predávkovania a/alebo hlásení o chybách v liečbe boli pozorované príznaky zhodné so známymi nežiaducimi účinkami ambroxólium-chloridu, ktoré sa vyskytli pri odporúčanom dávkovaní a môžu si vyžadovať symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: mukolytiká, ATC kód: R05CB06

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že ambroxólium-chlorid, liečivo v Ambrobene 60 mg, zvyšuje podiel serózných bronchiálnych sekrétov. Ambroxólium-chlorid tiež zvyšuje produkciu povrchovo aktívnej látky prostredníctvom priameho napadnutia pneumocytov typu 2 alveol a buniek Clara v malých dýchacích cestách a stimuluje aktivitu ciliovaného epitelu. Výsledkom týchto účinkov je znížená viskozita hlienu a zlepšená evakuácia (mukociliárny klirens). Zlepšený mukociliárny klirens sa preukázal v klinických farmakologických štúdiách.

Zvýšené vylučovanie riedkej sekrécie tekutín a zlepšenie mukociliárneho klirensu podporuje vykašliavanie a uľahčuje vykašliavanie.

Dlhodobé užívanie (6 mesiacov) ambroxólium-chloridu (kapsuly predĺženým uvoľňovaním s obsahom 75 mg ambroxólium-chloridu) u pacientov s CHOCHP viedlo k významnému zníženiu exacerbácií po 2 mesiacoch liečby. Pacienti liečení ambroxólium-chloridom mali výrazne menej dní choroby a trvanie liečby antibiotikami sa mohlo skrátiť. V porovnaní s placebom liečba ambroxólium-chloridom vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním preukázala štatisticky významné zlepšenie symptómov, pokiaľ ide o expektoračné symptómy, kašeľ, dyspnoe a auskultačné prejavy.

Lokálny anestetický účinok ambroxólium-chloridu sa skúmal v očiach králikov. Pravdepodobne to pramení z jeho blokovacích vlastností na sodíkové kanály. Ambroxólium-chlorid blokuje hyperpolarizované kanály na klonovaných napäťovo závislých neurónových sodíkových kanáloch *in vitro*. Väzba bola reverzibilná a závislá od koncentrácie.

In vitro sa zistilo, že ambroxólium-chlorid má protizápalový účinok. Uvoľňovanie cytokínov z mononukleárných a polymorfonukleárných buniek krvi a tkaniva bolo významne znížené ambroxólium-chloridom *in vitro*.

V klinických štúdiách u pacientov s bolesťou hrdla sa ukázalo, že ambroxólium-chlorid podávaný ako 20 mg pastilka výrazne znižuje bolesť a začervenanie v hrdle.

Tieto farmakologické vlastnosti sú v súlade s dodatočným pozorovaním rýchlej úľavy od bolesti dosiahnutej pri liečbe ochorení horných dýchacích ciest inhaláciou ambroxolu v klinických štúdiách účinnosti.

Po použití ambroxolu sú zvýšené koncentrácie antibiotík amoxicilínu, cefuroxímu, erytromycínu a doxycyklinu v spúte a v bronchiálnom sekréte. Doteraz z toho nebolo možné odhadnúť klinický význam.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia ambroxólium-chloridu z perorálnych liekových foriem s rýchlym uvoľňovaním prebieha rýchlo a úplne s linearitou pri dávkach v terapeutickom rozsahu. Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú v priebehu 1 až 2,5 hodiny po podaní liekových foriem s okamžitým uvoľňovaním a po mediáne 6,5 hodiny po podaní liekových foriem s pomalým uvoľňovaním.

Absolútna biologická dostupnosť po užití jednej 30 mg tablety je 79 %. Kapsula s riadeným uvoľňovaním preukázala relatívnu dostupnosť 95 % (závislú od dávky) v porovnaní s tabletami s nezmeneným uvoľňovaním liečiva (60 mg denná dávka, 2 x denne 30 mg).

Distribúcia

Distribúcia ambroxólium-chloridu z krvi do tkanív je rýchla a výrazná, pričom najvyššia koncentrácia liečiva sa nachádza v pľúcach. Odhadovaný distribučný objem po perorálnom podaní je 552 litrov. V terapeutickej oblasti je väzba na plazmatické bielkoviny cca. 90 %.

Biotransformácia

Približne 30 % perorálne podanej dávky sa rozloží metabolizmom prvého prechodu.

Ambroxólium-chlorid sa primárne metabolizuje v pečeni glukuronidáciou a štiepením na kyselinu dibrómantranilovú (približne 10 % dávky). Štúdie na ľudských pečenejých mikrozómoch ukázali, že CYP3A4 je zodpovedný za metabolizmus ambroxólium-chloridu na kyselinu dibrómantranilovú.

Eliminácia

Po 3 dňoch perorálneho podávania sa asi 6 % ambroxólium-chloridu vylúči v nezmenenej forme a asi 26 % vo forme jeho konjugátov.

Terminálny polčas eliminácie ambroxólium-chloridu je približne 10 hodín. Celkový klírens je v rozsahu 660 ml/min, pričom renálny klírens predstavuje približne 8 % celkového klírnsu. Po 5 dňoch sa odhadom 83 % celkovej dávky (rádioaktívne značenej) vylúčilo močom.

Špeciálne skupiny pacientov:

U pacientov s poruchou funkcie pečene je eliminácia ambroxólium-chloridu znížená. To vedie k približne 1,3 až 2-krát vyšším plazmatickým hladinám. Vzhľadom na vysoký terapeutický rozsah liečiva nie je potrebná úprava dávky.

Farmakokinetika ambroxólium-chloridu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím v klinicky významnej miere. Odchýlka od odporúčaného dávkovania preto nie je potrebná.

Jedlo nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ambroxólium-chloridu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ambroxólium-chlorid má nízky index akútnej toxicity. V štúdiách s opakovaným podávaním boli perorálne dávky 150 mg/kg/deň (myš, 4 týždne), 50 mg/kg/deň (potkan, 52 a 78 týždňov), 40 mg/kg/deň (králik, 26 týždňov) a 10 mg/kg/deň (pes, 52 týždňov) bez pozorovaného nepriaznivého účinku (no-observed adverse effect level, NOAEL). Neboli zistené žiadne toxikologické účinky na cieľové orgány.

Štvortýždňové štúdie intravenózne toxicity s ambroxólium-chloridom u potkanov (4, 16 a 64 mg/kg/deň) a u psov (45, 90 a 120 mg/kg/deň (infúzia 3 h/deň)) nepreukázali žiadnu závažnú lokálnu a systémovú toxicitu vrátane histopatológie. Všetky nežiadúce účinky boli reverzibilné.

Ambroxólium-chlorid nebol ani embryotoxický, ani teratogénny, keď sa testoval v perorálnych dávkach až do 3000 mg/kg/deň u potkanov a až do 200 mg/kg/deň u králikov. Plodnosť samcov a samic potkanov nebola ovplyvnená až do dávky 1 500 mg/kg/deň. NOAEL v štúdiu peri- a postnatálneho vývoja bola 50 mg/kg/deň. V dávke 500 mg/kg/deň bol ambroxólium-chlorid mierne

toxický pre samice a mláďatá, čo dokazuje spomalený vývoj telesnej hmotnosti a znížená veľkosť vrhu.

Štúdie genotoxicity *in vitro* (Amesov test a test chromozómových aberácií) a *in vivo* (mikronukleový test na myšiach) neodhalili žiadny mutagénny potenciál ambroxólium-chloridu.

Ambroxólium-chlorid nepreukázal žiadny tumorogénny potenciál v štúdiách karcinogenity u myší (50, 200 a 800 mg/kg/deň) a potkanov (65, 250 a 1 000 mg/kg/deň), keď boli liečení prímiesou v potrave počas 105 a resp. 116 týždňov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina citrónová (E330)

Hydrogenuhličitan sodný (E500(ii))

Uhličitan sodný (E500(i))

Sacharín, sodná soľ (E954)

Cyklamát sodný (E952)

Chlorid sodný

Citrónan sodný (E331)

Laktóza

Manitol (E421)

Sorbitol (E420)

Simetikón

Čerešňová príchuť:

Prírodné/aromatické látky identické s prírodnými látkami (obsahujúce benzylalkohol (E1519), propylénglykol (E1520))

Maltodextrín

Manitol (E421)

Glukonolaktón (E575)

Sorbitol (E420)

Arabská guma (E414)

Oxid kremičitý, koloidný bezvodý (E551)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ambrobene 60 mg sú balené do polypropylénových túb, ktoré sú uzavreté polyetylénovými uzávermi s vysúšadlom. Uzávěry sú naplnené vysúšadlom na báze silikagélu na ochranu tabliet pred vlhkosťou.

Veľkosť balenia: 10 a 20 šumivých tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po rozpustení šumivej tablety Ambrobene 60 mg má byť roztok bezfarebný, číry a bez častíc.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má byť zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

52/0216/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022