

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ambrosan 30 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 30 mg ambroxólium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 54,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Takmer biele hladké ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane a so skosenými hranami. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sekretolytická liečba akútnych a chronických bronchopulmonálnych ochorení, sprevádzaných narušenou tvorbou väzkého prieduškového hlienu a jeho sťaženým transportom a vylučovaním.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci od 12 rokov: 1 tableta 3-krát denne. Liečebný účinok sa môže zvýšiť podaním 2 tabliet 2-krát denne.

Deti 6–12 ročné: ½ tablety 2 až 3-krát denne.

Liečebný účinok sa môže zvýšiť podaním ½ tablety 4 až 6-krát denne.

Dĺžka liečby Ambrosanom 30 mg je určená individuálne, v závislosti od indikácie a typu ochorenia. Ak sa príznaky akútneho respiračného ochorenia nezlepšia do 7 dní alebo sa naopak počas liečby zhoršia, je potrebné vyhľadať lekára.

Spôsob podávania

Tablety sa môžu užívať nezávisle od príjmu jedla a majú sa dostatočne zapiť. Prívod tekutín zvyšuje sekretolytický účinok ambroxólium-chloridu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku 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 ambroxólium-chloridu. Ak sú prítomné príznaky alebo prejavy progresívnej kožnej vyrážky (niekedy spojené s pľuzgiermi alebo sliznicovými léziami), liečba ambroxólium-chloridom sa má okamžite prerušiť a má sa vyhľadať lekárska pomoc.

V prípade poruchy funkcie obličiek alebo závažnej hepatopatie sa môže Ambrosan 30 mg užívať len po konzultácii s lekárom. Tak ako pri iných liekoch metabolizovaných v pečeni s následnou renálnou elimináciou, pri závažnej renálnej insuficiencii, možno očakávať kumuláciu metabolitov ambroxolu, ktoré sa tvoria v pečeni.

Jedna tableta obsahuje 54,5 mg monohydrátu laktózy, čo zodpovedá 163,5 mg monohydrátu laktózy v maximálnej odporúčanej dennej dávke (3 tablety). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nehlásili sa žiadne klinicky relevantné nežiaduce interakcie s inými liekmi.

Po podaní ambroxólium-chloridu spoločne s antibiotikami (amoxicilín, cefuroxim, erytromycín, doxycyklín) sa zvyšujú koncentrácie antibiotík v bronchopulmonálnom sekréte a v spúte. Tento efekt je možné terapeuticky využiť.

Kombinácia s antitusikami môže spôsobiť nebezpečné hromadenie sekréту, spôsobené znížením vykašľavacieho reflexu, preto sa ich súbežné užívanie s ambroxólium-chloridom neodporúča.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ambroxólium-chlorid prechádza placentárnou bariérou. V predklinických štúdiách sa nezistili priame ani nepriame škodlivé vplyvy na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, priebeh pôrodu alebo postnatálny vývoj.

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. Užívanie Ambrosanu 30 mg, najmä počas prvého trimestra, sa neodporúča.

Dojčenie

Ambroxólium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka. Užívanie Ambrosanu 30 mg sa neodporúča dojčiacim matkám aj napriek tomu, že sa nepredpokladá výskyt nežiaducich účinkov u dojčených detí.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nezistili priame ani nepriame škodlivé vplyvy z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Z údajov po uvedení lieku na trh nie sú žiadne dôkazy o ovplyvnení schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nevykonali sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa rozdeľujú podľa frekvencie výskytu za použitia nasledujúcej konvencie: 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).

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: reakcie z precitlivenosti

Neznáme: anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku, angioedém a pruritus

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea

Menej časté: hnačka, vracanie, porucha trávenia, bolesť brucha

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: vyrážka, urtikária

Veľmi zriedkavé: Stevensov - Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4)

Neznáme: závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy) (pozri časť 4.4)

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 sa nehlásili žiadne špecifické príznaky predávkovania u ľudí. Na základe informácií o náhodnom predávkovaní a/alebo hlásení o medikačných chybách (chyby v liečbe) boli pozorované príznaky predávkovania zhodné so známymi nežiaducimi účinkami Ambrosanu, ktoré sa vyskytli pri odporúčanom dávkovaní a môžu si vyžadovať symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitusiká a lieky proti nachladnutiu, mukolytiká. ATC kód: R05CB06.

V predklinických štúdiách bolo zistené, že ambroxólium-chlorid, liečivo v Ambrosane 30 mg, zvyšuje sekréciu hlienu v respiračnom trakte. Zlepšuje tvorbu pľúcneho surfaktantu a stimuluje činnosť riasiniek. Toto pôsobenie vedie k zlepšeniu transportu hlienu sliznicou (mukociliárny klírens). Zlepšenie mukociliárneho klírensu sa preukázalo v klinických farmakologických štúdiách. Zlepšenie exkrécie tekutín a mukociliárny klírens uľahčuje vykašliavanie a zmiernuje kašeľ.

U pacientov, ktorí majú chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (CHOCHP), viedla dlhodobá liečba (6 mesiacov) ambroxólium-chloridom (75 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním) k signifikantnému zníženiu exacerbácií, čo bolo očividné po 2 mesiacoch liečby. Pacienti v skupine liečenej ambroxólium-chloridom prekonali významne menej dní s prejavmi ochorenia a mali menej dní s potrebou antibiotickej liečby. V porovnaní s placebom viedla liečba ambroxólium-chloridom s predĺženým uvoľňovaním aj k štatisticky významnému zlepšeniu symptómov (ťažkosti s vykašliavaním, kašeľ, dyspnoe, auskultačné znaky).

Lokálny anestetický účinok ambroxólium-chloridu sa sledoval na modeli králičieho oka, čo možno vysvetliť vlastnosťou blokovat' sodíkový kanál. *In vitro* sa preukázalo, že ambroxólium-chlorid blokuje klonované neurónové sodíkové kanály. Väzba bola reverzibilná a závisela od koncentrácie.

Zistilo sa, že vylučovanie cytokínu z krvi, ale aj z mononukleárných a polymorfonukleárných buniek viazaných na tkanivo, sa výrazne znížilo ambroxólium-chloridom *in vitro*.

V klinických štúdiách s pacientmi s bolesťou hrdla sa výrazne znížila bolesť hltana a sčervenanie.

Tieto farmakologické vlastnosti sú v súlade s doplnkovými pozorovaniami v klinických štúdiách účinnosti liečby symptómov horných dýchacích ciest ambroxólium-chloridom, ktoré viedli k rýchlej úľave od bolesti a po inhalácii k úľave bolesti súvisiacej s nepohodlným stavom bolesti v oblasti uší – nosa – priedušnice.

Po podaní ambroxólium-chloridu sa zvyšujú koncentrácie antibiotík (amoxicilín, cefuroxim, erytromycín) v bronchopulmonálnom sekréte a v spúte.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia všetkých perorálnych foriem ambroxólium-chloridu s okamžitým uvoľňovaním je rýchla a úplná, s linearitou dávky v terapeutickom rozmedzí. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú počas 1 až 2,5 hodín po perorálnom podaní pri forme s okamžitým uvoľňovaním a pri forme s pomalým uvoľňovaním s mediánom 6,5 hodiny.

Absolútna biologická dostupnosť po podaní 30 mg tablety bola 79 %. Kapsula s pomalým uvoľňovaním vykázala relatívnu biologickú dostupnosť 95 % (normalizovaná dávka) v porovnaní s dennou dávkou 60 mg (30 mg dvakrát denne), podávanou vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním.

Distribúcia

Distribúcia ambroxólium-chloridu z krvi do tkanív je rýchla a výrazná, s maximálnou koncentráciou liečiva zistenou v pľúcach. Distribučný objem po perorálnom podaní lieku sa stanovil na 552 l. V terapeutickom rozmedzí je väzba na plazmatické proteíny približne 90 %.

Biotransformácia a eliminácia

Približne 30 % perorálne podanej dávky sa eliminuje prostredníctvom metabolizmu pri prvom prechode pečeňou. Ambroxólium-chlorid sa primárne metabolizuje v pečeni glukoronidáciou a premenou na kyselinu dibromo-antranilovú (približne 10 % z dávky) a na ďalšie menej významné metabolity. Štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene ukázali, že CYP3A4 je zodpovedný za metabolizmus ambroxólium-chloridu na kyselinu dibromo-antranilovú.

Počas 3 dní po perorálnom podaní lieku sa približne 6 % dávky vyskytuje vo voľnej forme, pričom približne 26 % dávky sa vylučuje v konjugovanej forme močom. Ambroxólium-chlorid sa eliminuje s terminálnym polčasom eliminácie približne 10 hodín. Celkový klírens dosahuje hodnotu 660 ml/min, pričom renálny klírens predstavuje približne 8 % celkového klírensu. Bolo odhadnuté, že množstvo dávky vylúčenej močom po 5 dňoch predstavuje približne 83 % celkovej rádioaktívne značenej dávky.

Farmakokinetika v špeciálnych skupinách pacientov

U pacientov s dysfunkciou pečene je eliminácia ambroxólium-chloridu znížená, čo má za následok približne 1,3 až 2-násobne vyššie plazmatické koncentrácie. Vzhľadom na vysoké terapeutické rozmedzie ambroxólium-chloridu nie je potrebná úprava dávkovania.

Iné

Nezistilo sa, že by vek a pohlavie ovplyvňovali farmakokinetiku ambroxólium-chloridu v klinicky relevantnom rozsahu, a preto nie je potrebná úprava dávkovacieho režimu.

Zistilo sa, že príjem potravy nemá vplyv na biologickú dostupnosť ambroxólium-chloridu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ambroxólium-chlorid má veľmi nízky index akútnej toxicity.

V štúdiách s opakovaným podávaním sa po podaní perorálnej dávky 150 mg/kg/deň (u myši, 4 týždne), 50 mg/kg/deň (u potkanov, 52 a 78 týždňov), 40 mg/kg/deň (u králikov, 26 týždňov) a 10 mg/kg/deň (u psov, 52 týždňov), nepozorovali žiadne hladiny nežiaducich účinkov (NOAEL, no observed adverse effect levels). Nedetegovali sa žiadne cieľové orgány z hľadiska toxicity.

Štúdie toxicity pri 4 - týždňovom intravenóznom podávaní ambroxólium-chloridu u potkanov (s dávkami 4, 16 a 64 mg/kg/deň) a u psov (s dávkami 45, 90 a 120 mg/kg/deň (infúzie 3 hod./deň)), neukázali žiadnu závažnú lokálnu ani systémovú toxicitu, vrátane histopatológie. Všetky nežiaduce účinky boli reverzibilné.

Ambroxólium-chlorid nevykazoval ani embryotoxický ani teratogénny účinok pri testovaných perorálnych dávkach do 3000 mg/kg/deň u potkanov a do 200 mg/kg/deň u králikov. Fertilita samcov a samíc potkanov nebola ovplyvnená pri dávkach do 500 mg/kg/deň. NOAEL v štúdiách počas perinatálneho a postnatálneho vývoja bola 50 mg/kg/deň. Dávka 500 mg/kg/deň ambroxólium-chloridu bola mierne toxická pre samice a mláďatá, čo sa prejavilo zníženým prírastkom telesnej hmotnosti a zníženým počtom mláďat.

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

Ambroxólium-chlorid nevykazoval žiadny tumorogénny potenciál v štúdiách karcinogenity u myši (50, 200 a 800 mg/kg/deň) a potkanov (65, 250 a 1 000 mg/kg/deň), ktorým sa podával spolu s výživou počas 105 respektíve počas 116 týždňov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
granulovaná mikrokryštalická celulóza
kopovidón
stearát horečnatý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, v pôvodnom obale, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC/ALU blister, papierová škatuľa, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 20, 30, 60, 100 a 500 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami..

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

52/0788/92-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. decembra 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. mája 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023