

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AMBROXOL AL 7,5 mg /ml perorální kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje ambroxoli hydrochloridum 7,5 mg (1ml =15 kapek).

Pomocné látky se známým účinkem

100 ml roztoku obsahuje 0,10 g kyseliny benzoové, 7,50 g propylenglykolu, 7,00 g sorbitolu a 0,02 g disiričitanu sodného (E 223).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok.

Čirý bezbarvý roztok bez zápachu

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mukolytická léčba při akutních a chronických bronchopulmonálních onemocněních, která jsou spojena s abnormální sekrecí hlenu a poruchou jeho transportu.

Přípravek Ambroxol AL 7,5 mg/ml perorální kapky, roztok je indikován k léčbě dospělých, dětí ve věku do 12 let a dospívajících ve věku od 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Při léčbě akutních respiračních onemocnění je třeba poradit se s lékařem, pokud se příznaky nezlepší nebo se v průběhu léčby zhorší.

Dávkování

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávkování.

Dospělí:

4 ml (odpovídá 60 kapkám) 3x denně

Pediatrická populace

Dospívající nad 12 let: 4 ml 3x denně (odpovídá 3x 60 kapek)

Děti od 6 do 12 let:

2 ml 2 - 3x denně (odpovídá 2-3x 30 kapek)

Děti od 2 do 5 let: 1 ml 3x denně (odpovídá 3x 15 kapek)

Děti do 2 let: 1 ml 2x denně (odpovídá 2x 15 kapek)

Způsob podání

Kapky mají být užívány při jídle zředěné čajem, ovocnou šťávou, mlékem nebo vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Přípravek je kontraindikován v případě vzácných vrozených onemocnění, při nichž nemohou být užívány některé pomocné látky (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byla zaznamenána hlášení závažných kožních reakcí souvisejících s podáním ambroxol-hydrochloridu, jako je 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 poškozené funkce ledvin nebo závažné hepatopatie, může být přípravek Ambroxol AL užíván jen po konzultaci s lékařem. Stejně tak jako u ostatních přípravků, které jsou metabolizovány v játrech, a následně eliminovány ledvinami, lze v případě závažné ledvinné nedostatečnosti očekávat kumulaci metabolitů ambroxol-hydrochloridu vytvořených v játrech.

Pomocné látky se známým účinkem:

Sorbitol: Přípravek Ambroxol AL obsahuje sorbitol.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

Disiřičitan sodný: Přípravek Ambroxol AL obsahuje disiřičitan sodný (E 223), který vzácně může způsobovat těžké alergické reakce a bronchospasmus (zúžení průdušek).

Kyselina benzoová: Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi po jeho uvolnění z albuminu může zesílit novorozenecký ikterus, který se může vyvinout do kernikteru (ložiska nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni).

Propylenglykol: Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců.

Sodík: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jednom ml roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Nebyly hlášeny žádné klinicky závažné nežádoucí interakce s jinými léky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ambroxol-hydrochlorid prochází placentární bariérou. Preklinické studie nenasvědčují přímým nebo nepřímým škodlivým účinkům, pokud se týká těhotenství, vývoje embrya a plodu, porodu nebo postnatálního vývoje.

Rozsáhlé klinické zkušenosti po 28. týdnu těhotenství neodhalily žádný důkaz škodlivých účinků pro plod. Přesto by měly být dodržovány obecné zásady užívání léků během těhotenství. Zvláště v 1. trimestru není užívání přípravku Ambroxol AL doporučeno.

Kojení

Ambroxol-hydrochlorid přechází do mateřského mléka. I když se nepříznivé účinky na kojence neočekávají, užívání přípravku Ambroxol AL 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

Na základě dat získaných po uvedení přípravku na trh, neexistuje žádný důkaz o vlivu přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

K hodnocení nežádoucích účinků se používají následující četnosti výskytu podle konvence MedDRA :

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

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).

Poruchy nervového systému

Časté: dysgeusie (např. změna vnímání chuti)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: hypostézie v oblasti hltanu

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, hypostézie v oblasti úst

Méně časté: průjem, zvracení, dyspepsie, sucho v ústech, bolesti břicha

Není známo: sucho v krku

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

Do současné doby nebyly zaznamenány žádné specifické projevy předávkování u lidí. Na základě zpráv o náhodném předávkování a/nebo chybách v léčbě se pozorované příznaky shodují se známými nežádoucími účinky přípravku Ambroxol AL v doporučených dávkách a mohou vyžadovat symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Expektorancia, kromě kombinací s antitusiky

ATC kód: R05CB06

V předklinických studiích bylo zjištěno, že léčivá látka ambroxol-hydrochlorid zvyšuje sekreci hlenu v respiračním traktu. 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.

Na modelu králičího oka byl pozorován 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 a za 6,5 hodiny (medián) u formy s prodlouženým uvolňováním. Zjištěná absolutní biologická dostupnost po 30mg tabletě byla 79 %. U tobolek s prodlouženým uvolňováním byla zjištěna relativní dostupnost 95% (normalizováno na dávku) ve srovnání s denní dávkou 60 mg (30 mg 2x denně) podanou ve formě tablet s okamžitým uvolňováním.

Distribuce

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

Biotransformace a eliminace

Přibližně 30% perorálně podané dávky je eliminováno během prvního průchodu játry (first pass effect). Jinak je ambroxolol-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 ledvinami s terminálním biologickým poločasem přibližně 10 hodin. Celková clearance je v rozsahu 660 ml/min, s renální clearance vypočtenou přibližně na 8% z 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.

Ve studiích s opakovaným podáváním dávky, nebyly po perorálně podaných dávkách 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) zjištěny hladiny nežádoucích účinků (hodnota NOAEL; hladina, při níž ještě nebyly zjištěny nežádoucí účinky). Nebyl zjištěn žádný cílový orgán z hlediska toxicity.

Ve čtyřtýdenních studiích intravenózní toxicity, v nichž byl použit ambroxol-hydrochlorid u potkanů (v dávce 4; 14 a 64 mg/kg/den) a u psů (v dávce 45; 90 a 120 mg/kg/den (infuze 3 hodiny denně)), se neprojevila žádná závažná lokální a systémová toxicita včetně histopatologie. Všechny nežádoucí účinky byly reverzibilní.

Nebyly zjištěny žádné embryotoxické nebo teratogenní účinky při perorálních dávkách ambroxol-hydrochloridu až 3000 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 ve studii peri- a postnatálního vývoje 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 aberační test) a *in vivo* (mikronukleární test u myši) neodhalily žádný mutagenní potenciál ambroxol-hydrochloridu.

Ambroxol-hydrochlorid nevykázal tumorogenní vlastnosti ve studiích kancerogenity uskutečněných na myších (50, 200 a 800 mg/kg/den) po dobu 105 týdnů a potkanech (65, 250 a 1000 mg/kg/den) po dobu 116 týdnů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Kyselina benzoová, bezvodá kyselina citronová, natrium-cyklamát, disiřičitan sodný, propylenglykol, krystalizující sorbitol 70%, čištěná voda, roztok hydroxidu sodného 1 MOL/L.

6.2. Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hnědá skleněná lahvička s kapátkem a se šroubovacím uzávěrem, krabička, odměrka.

Velikost balení: 50 a 100 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

52/225/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.9. 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 11.1.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 2. 2021