

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AMBROXOL AL retard 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje ambroxoli hydrochloridum 75 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: obsahuje sacharosu (106,25 mg – 154,7 mg v jedné tobolce)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6. 1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 2 s vrchní částí zelenou a spodní částí bílou, obsahující bílé a světle žluté pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mukolytická léčba akutních a chronických onemocnění dýchacích cest provázených abnormální tvorbou hlenu a poruchou jeho transportu.

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.

Pokud není předepsáno jinak, doporučuje se následující dávkování:

Dospělí

Obvyklá dávka je 1 tobolka 1x denně (což odpovídá 75 mg ambroxol-hydrochloridu), nejlépe večer.

Délka léčby se určuje individuálně podle indikace a průběhu onemocnění.

Bez porady s lékařem dospělí nemají přípravek užívat déle než 5 dní.

Způsob podání

Tobolky se nemají otevírat ani rozkousat, ale mají se polykat celé a zapíjet dostatečným množstvím tekutiny. Zbytky tobolek ve stolici nejsou významné, neboť léčivá látka byla již vstřebána během průchodu tobolky trávicím ústrojím.

Poznámka:

Účinek ambroxol-hydrochloridu na rozpouštění hlenu je zesilován zvýšeným přívodem tekutin.

4.3 Kontraindikace

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

Pro vysoký obsah léčivé látky se Ambroxol AL retard nesmí podávat dětem do 12 let.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Byla zaznamenána hlášení závažných kožních reakcí souvisejících s podáním ambroxol-hydrochloridu, jako 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 těžké hepatopatie, může být přípravek Ambroxol AL retard 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.

Při porušené bronchiální motorice a nadměrně zvýšené tvorbě sekretu (např. při vzácném maligním ciliárním syndromu) se má ambroxol-hydrochlorid podávat opatrně, a to vzhledem k možnosti hromadění sekretu.

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání ambroxol-hydrochloridu s antitusiky může dojít vzhledem k potlačení kašlacího reflexu k nebezpečnému hromadění sekretu. Indikace takovéto kombinace léčiv se proto musí zvláště pečlivě uvážit.

Při současném užívání s ambroxol-hydrochloridem se udává zvýšený prostup antibiotik amoxicilinu, cefuroximu a erytromycinu do bronchiálního sekretu.

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 mají být dodržovány obecné zásady užívání léků během těhotenství. Zvláště v 1. trimestru není užívání přípravku Ambroxol AL retard doporučeno.

Kojení

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

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:

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, 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)

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nauzea

Méně časté: zvracení, průjem, dyspepsie a bolesti břicha

Ve vzácných případech se vyskytly stížnosti na suchost v ústech a v dýchacích cestách, silné slinění, zvýšenou nosní sekreci, zácpu nebo obtíže při močení.

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 retard 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.

U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) vedla dlouhodobá léčba (6 měsíců) ambroxol-hydrochloridem (75 mg ve formě s prodlouženým účinkem) k významnému snížení exacerbací, které bylo zjevné po 2 měsících léčby. U pacientů léčených ambroxol-hydrochloridem 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 s prodlouženým účinkem 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 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 u přípravku s prodlouženým uvolňováním za 6,5 hodiny (medián). 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

Při dávkování v terapeutickém rozmezí je vazba na plazmatické proteiny přibližně 90%. 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.

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 s lidskými jaterními mikrozomy 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 10 hodin. Celková clearance je v rozsahu 660 ml/min, ledvinná clearance odpovídá asi za 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 významné míře tak, aby to vedlo k úpravě dávkování.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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 až 3000 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 ve studii peri- a postnatálního vývoje stanovena na 50 mg/kg/den.

Dávka 500 mg/kg/den byla mírně toxická pro fenky 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

Želatina, povidon 30, zrněný cukr (obsahuje sacharosu a kukuřičný škrob), šelak, mastek, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132), žlutý oxid železitý (E 172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 20, 50, 100 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek 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

52/266/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 4. 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 19.10.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 2. 2021