

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AMBROXOL AL 30 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Jedna tableta obsahuje ambroxoli hydrochloridum 30 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kulaté, bílé, bikonvexní tablety, s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

### 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.

Ambroxol AL 30 mg tablety je indikován k léčbě dospělých.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

##### Dospělí:

1 tableta 3x denně.

Léčebný účinek může být zvýšen podáním 2 tablet 2x denně.

##### Způsob podání

Tablety mají být užívány po jídle a mají být zapíjeny tekutinou.

#### 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 30 mg tablety nesmí podávat dětem do 12 let.
- 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 těžkých 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.

Přípravek Ambroxol AL obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### 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 mají 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, nedoporučuje se užívání přípravku Ambroxol AL 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

Přípravek Ambroxol AL je obvykle dobře snášený.

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, pruritu

#### **Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Vzácné: vyrážka, kopřivka

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

#### **Gastrointestinální poruchy**

Časté: nauzea

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

#### **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](http://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.

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 perorální formy ambroxol-hydrochloridu s okamžitým uvolňováním je rychlá a úplná a v terapeutickém rozmezí dávkování vykazuje lineární závislost na dávce podané v terapeutickém rozsahu. 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). 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

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 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 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 myší) 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**

Krosповidon, mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, koloidní hydratovaný oxid křemičitý, povidon, oxidovaný kukuřičný škrob.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/PVC blistr, příbalová informace v českém jazyce, papírová skládačka.

Velikost balení: 20, 50, 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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**

52/581/94-C

## **9. DATUM REGISTRACE /DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. 5. 1994

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 2. 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 5. 2021