

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ambrobene 60 mg šumivé tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna šumivá tableta obsahuje 60 mg ambroxol-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna šumivá tableta obsahuje 0,8 mg benzyl alkoholu (E 1519), 110 mg laktózy, 5,5 mmol (126,6 mg) sodíku, 29,3 mg sorbitolu (E 420) a přibližně 2,6 mg glukózy (složka maltodextrinu) v jedné tabletě (viz bod 4.4)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Šumivá tableta

Bílé, kulaté tablety o průměru 18 mm, s vyraženou půlicí rýhou na jedné straně a vůní třešní. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mukolytická léčba produktivního kašle u akutních a chronických bronchopulmonálních onemocnění, která jsou spojena s abnormální sekrecí hlenu a poruchou jeho transportu.

Ambrobene 60 mg šumivé tablety jsou indikovány u dospělých a dospívajících od 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro Ambrobene 60 mg šumivé tablety jsou doporučeny následující dávky:

Dospělí a dospívající od 12 let

Polovina šumivé tablety přípravku Ambrobene 60 mg třikrát denně (odpovídá 90 mg ambroxol-hydrochloridu denně) během prvních 2-3 dní. Poté polovina šumivé tablety přípravku Ambrobene 60 mg dvakrát denně (odpovídá 60 mg ambroxol-hydrochloridu denně).

U dospělých a dospívajících od 12 let lze dávku v případě potřeby zvýšit až na 60 mg ambroxol-hydrochloridu dvakrát denně (odpovídá 120 mg ambroxol-hydrochloridu denně).

Zvláštní skupiny pacientů

Děti do 12 let

Vzhledem k vysokému obsahu léčivé látky není přípravek Ambrobene 60 mg šumivé tablety určen pro děti mladší 12 let.

Pro podávání dětem mladším 12 let mohou být k dispozici jiné lékové síly/formy.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití ambroxolu u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek Ambrobene 60 mg šumivé tablety je určen pro perorální podání.

Přípravek Ambrobene 60 mg šumivé tablety nemají být užívány déle než 5 dní bez doporučení lékaře. Pokud se příznaky do 5 dnů léčby nezlepší nebo se zhorší, je třeba vyhledat lékařskou pomoc.

Šumivé tablety se rozpustí ve sklenici vody a roztok se vypije, užití je možné s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V souvislosti s podáním ambroxolu byly hlášeny závažné kožní reakce, jako je erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pokud jsou přítomny příznaky nebo známky progresivní kožní vyrážky (někdy spojené s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba ambroxolem má být okamžitě přerušena a je třeba vyhledat lékařskou pomoc.

V případě narušených bronchomotorických funkcí a většího množství sekrece (např. v případě vzácného maligního ciliárního syndromu), přípravek Ambrobene 60 mg šumivé tablety má být užíván s opatrností kvůli možné kumulaci sekrece.

V případě poruchy funkce ledvin nebo závažné hepatopatie lze ambroxol použít pouze po konzultaci s lékařem. Jako u všech léků s jaterním metabolismem následovaným renální eliminací lze v případě závažné renální insuficience očekávat kumulaci metabolitů ambroxolu vzniklých v játrech.

Pomocné látky

Benzylalkohol (E 1519)

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

V těle se může hromadit velké množství benzylalkoholu, které může způsobit nežádoucí účinky (metabolická acidóza). Používejte opatrně a pouze v případě potřeby, zejména u osob s poruchou funkce jater nebo ledvin a u těhotných a kojících žen.

Sorbitol (E 420)

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

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Glukóza (složka maltodextrinu)

Tento léčivý přípravek obsahuje maltodextrin. Pacienti se vzácnou malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 126,6 mg sodíku v jedné šumivé tabletě, což odpovídá 6,35 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud se současně s antitusiky používají šumivé tablety Ambrobene 60 mg, zhoršený kašlací reflex může vést k nebezpečnému hromadění sekrece, takže současné použití má být provedeno pouze po pečlivém posouzení poměru přínosů a rizik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ambroxol-hydrochlorid prochází placentární bariérou. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Rozsáhlé klinické zkušenosti po 28. týdnu těhotenství neprokázaly škodlivé účinky na plod. Přesto mají být dodržovány obecné zásady užívání léků během těhotenství. Zvláště v 1. trimestru není užívání přípravku Ambrobene 60 mg šumivé tablety doporučeno.

Kojení

Ambroxol-hydrochlorid je vylučován do mateřského mléka. Ačkoli se u kojených dětí nežádoucí účinky neočekávají, podávání přípravku Ambrobene 60 mg šumivé tablety se u žen v období kojení nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné důkazy o vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Studie hodnotící vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Hodnocení výskytu nežádoucích účinků vychází z této klasifikace jejich frekvence:

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)

Databáze tříd orgánových systémů	Nežádoucí účinky a frekvence
Poruchy imunitního systému	<i>Vzácné:</i> hypersenzitivní reakce <i>Není známo:</i> anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, angioedému a pruritu

Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> Dysgeuzie (např. změněná chuť)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Časté:</i> faryngeální hypestézie <i>Není známo:</i> dyspnoe (příznak hypersenzitivní reakce)
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i> nauzea, ústní hypestézie <i>Méně časté:</i> zvracení, průjem, dyspepsie, bolest břicha, sucho v ústech <i>Vzácné:</i> sucho v krku <i>Velmi vzácné:</i> sialorea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Vzácné:</i> vyrážka, kopřivka <i>Není známo:</i> závažné kožní nežádoucí reakce (včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy a akutní generalizované exantematózní pustulózy)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Méně časté:</i> horečka, slizniční reakce

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

Dosud nebyly zaznamenány žádné specifické příznaky předávkování u lidí. Podle hlášení při náhodném předávkování a/nebo při chybném dávkování se objevují příznaky podobné známým nežádoucím účinkům ambroxol-hydrochloridu, které se vyskytují při doporučeném dávkování a mohou vyžadovat symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Mukolytika, ATC kód: R05CB06

V preklinických studiích bylo prokázáno, že ambroxol-hydrochlorid, léčivá látka přípravku Ambrobene 60 mg šumivé tablety, zvyšuje podíl serózní bronchiální sekrece. Ambroxol-hydrochlorid také zvyšuje produkci surfaktantu přímým účinkem na pneumocyty 2. typu v alveolech a Clara buňky v malých dýchacích cestách a stimuluje aktivitu řasinkového epitelu. Tyto účinky mají za následek snížení viskozity hlenu a zlepšení jeho odstraňování (mukociliární clearance). Zlepšená mukociliární clearance byla prokázána v klinických farmakologických studiích.

Zvýšení řídké hlenové sekrece a zlepšení mukociliární clearance podporuje a usnadňuje vykašlávání.

Dlouhodobé užívání (6 měsíců) ambroxol-hydrochloridu (ambroxol-hydrochlorid, tobolky s prodlouženým uvolňováním 75 mg) u pacientů s CHOPN vedlo k významnému snížení exacerbací po 2 měsících léčby. Pacienti léčení ambroxol-hydrochloridem byli nemocni výrazně méně dní a doba léčby antibiotikem mohla být zkrácena. Ve srovnání s placebem léčba ambroxol-hydrochloridem tobolkami s prodlouženým uvolňováním

prokázala statisticky významné zlepšení příznaků, pokud jde o potíže s vykašláváním, kašel, dyspnoe a auskultační známky.

Místní anestetický účinek ambroxol-hydrochloridu byl zkoumán na králičích očích. Pravděpodobně vyplývá z jeho blokačních vlastností na sodíkových kanálech. Ambroxol-hydrochlorid *in vitro* blokuje hyperpolarizované kanály na klonovaných napětově závislých neuronálních sodíkových kanálech. Vazba byla reverzibilní a závislá na koncentraci.

In vitro bylo zjištěno, že ambroxol-hydrochlorid má protizánětlivý účinek. Uvolňování cytokinů z mononukleárních a polymorfonukleárních buněk krve a tkáně bylo významně sníženo ambroxol-hydrochloridem *in vitro*.

V klinických studiích na pacientech s bolestmi v krku bylo prokázáno, že ambroxol-hydrochlorid podávaný jako 20mg pastilka výrazně snižuje bolest a zarudnutí v krku. Tyto farmakologické vlastnosti jsou v souladu s dodatečným pozorováním rychlé úlevy od bolesti provedené inhalační léčbou ambroxolem u onemocnění horních cest dýchacích v klinických studiích účinnosti.

Po použití ambroxolu se zvyšují koncentrace antibiotik amoxicilinu, cefuroximu, erythromycinu a doxycyklinu ve sputu a v bronchiální sekreci. Dosud z toho nebylo možné usuzovat na klinický význam.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce ambroxol-hydrochloridu po perorálním podání lékových forem s rychlým uvolňováním probíhá rychle a úplně a v terapeutickém rozmezí dávkování vykazuje lineární závislost na dávce. Maximálních plazmatických hladin je dosahováno během 1 až 2,5 hodin po podání lékových forem s okamžitým uvolňováním a po mediánu 6,5 hodiny po podání lékových forem s pomalým uvolňováním. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání 30 mg tablety je 79 %. Tobolka s pomalým uvolňováním vykazovala relativní dostupnost 95 % (závislé na dávce) ve srovnání s tabletami s nezměněným uvolňováním léčivé látky (60 mg denní dávka, 2 x denně 30 mg).

Distribuce

Distribuce ambroxol-hydrochloridu z krve do tkání je rychlá a výrazná, přičemž nejvyšší koncentrace léčivé látky je v plicích. Odhadovaný distribuční objem po perorálním podání je 552 litrů. V terapeutické oblasti je vazba na plazmatické proteiny přibližně 90 %.

Biotransformace

Přibližně 30 % perorálně podané dávky je metabolizováno během prvního průchodu játry. Ambroxol-hydrochlorid je metabolizován primárně v játrech glukuronidací a štěpením na kyselinu dibromantranilovou (přibližně 10% dávky). Studie na lidských jaterních mikrozomech ukázaly, že CYP3A4 je zodpovědný za metabolismus ambroxol-hydrochloridu na kyselinu dibromantranilovou.

Eliminace

Po 3 dnech perorálního podávání se asi 6 % ambroxol-hydrochloridu vyloučí v nezměněné podobě a asi 26% ve formě jeho konjugátů.

Terminální poločas eliminace ambroxol-hydrochloridu je přibližně 10 hodin. Celková clearance je v rozmezí 660 ml/min, přičemž renální clearance představuje přibližně 8% celkové clearance. Po 5 dnech se odhadem 83 % celkové dávky (radioaktivně značené) vyloučí močí.

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů s poruchou funkce jater je eliminace ambroxol-hydrochloridu snížena. To má za následek přibližně 1,3 až 2násobně vyšší plazmatické hladiny. Vzhledem k vysokému terapeutickému rozmezí léčivé látky není nutná úprava dávky.

Farmakokinetika ambroxol-hydrochloridu není v klinicky relevantním rozsahu ovlivněna věkem ani pohlavím. Odchylka od doporučeného dávkování proto není nutná.

Jídlo nemá žádný vliv na biologickou dostupnost ambroxol-hydrochloridu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ambroxol-hydrochlorid má nízký index akutní toxicity. Perorální dávky 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) ve studiích opakovaného podání nevykazují žádné nežádoucí účinky (NOAEL). Z toxikologického hlediska nebyl zjištěn žádný cílový orgán.

Čtyřtýdenní studie toxicity s intravenózně podávaným ambroxol-hydrochloridem na potkanech (4, 16 a 64 mg/kg/den) a psech (45, 90 a 120 mg/kg/den (infuze 3 h/den)) neprokázaly žádnou závažnou místní ani systémovou toxicitu, včetně histopatologie. Všechny nežádoucí účinky byly reverzibilní.

Nebyly zjištěny žádné embryotoxické nebo teratogenní účinky ambroxol-hydrochloridu 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 1 500 mg/kg/den. Hodnota NOAEL byla při perinatálním a postnatálním podávání stanovena na 50 mg/kg/den. Dávka ambroxol-hydrochloridu 500 mg/kg/den byla mírně toxická pro samice a mláďata, což se projeвило zpomalením hmotnostních přírůstků a snížením počtu mláďat ve vrhu.

Studie genotoxicity *in vitro* (Amesův test a test chromozomální aberace) a *in vivo* (mikrojaderný test u myší) neodhalily žádný mutagenní potenciál ambroxol-hydrochloridu.

Ambroxol-hydrochlorid nevykazoval ve studiích kancerogenity na myších (50, 200 a 800 mg/kg/den) a potkanech (65, 250 a 1 000 mg/kg/den) žádný tumorigenní potenciál, když zvířata byla léčena potravními příměsmi po dobu 105, respektive 116 týdnů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina citronová (E 330)

Hydrogenuhličitan sodný (E 500 (ii))

Uhličitan sodný (E 500 (i))

Sodná sůl sacharinu (E 954)

Natrium-cyklamát (E 952)

Chlorid sodný

Natrium-citrát (E 331)

Laktóza

Mannitol (E 421)

Sorbitol (E 420)

Simetikon

Třešňová příchut':

Přírodní/s přírodními totožné aromatické látky (obsahující benzylalkohol (E 1519), propylenglykol (E 1520))

Maltodextrin

Mannitol (E 421)

Glukonolakton (E 575)

Sorbitol (E 420)

Arabská klovatina (E 414)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávat při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Ambrobene je balen v polypropylenových tubách s bílou polyethylenovou zátkou. Zátky jsou naplněny vysoušedlem ze silikagelu, aby byly tablety chráněny před vlhkostí.

Velikost balení: 10 a 20 šumivých tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po rozpuštění šumivé tablety přípravku Ambrobene 60 mg má být roztok bezbarvý, čirý a bez částic.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

52/165/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 8. 2022

Datum posledního prodloužení:

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 8. 2022