

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ambrosol Teva, 30 mg/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml syropu (1 łyżka miarowa) zawiera 30 mg ambroksolu chlorowodorku (*Ambroxoli hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 ml syropu zawiera 2,25 g sorbitolu (E420), metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan (E216) oraz 150 mg glikolu propylenowego (E1520).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

Klarowny syrop o malinowym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ostre i przewlekłe choroby płuc i oskrzeli, przebiegające z zaburzeniem wydzielania śluzu oraz utrudnieniem jego transportu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

2 razy w ciągu doby po 10 ml syropu.

Dawka zalecana w przypadku ostrych stanów zapalnych dróg oddechowych oraz w początkowym okresie leczenia stanów przewlekłych, w pierwszych 14 dniach leczenia.

Dzieci w wieku 6 do 12 lat:

2 do 3 razy w ciągu doby po 5 ml syropu.

Dzieci w wieku 2 do 6 lat:

3 razy w ciągu doby po 2,5 ml syropu.

Powyższe dawkowanie zalecane jest w początkowym okresie leczenia; dawkowanie można zmniejszyć o połowę po 14 dniach leczenia.

Sposób podawania

Syrop można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłków.

Produktu leczniczego nie należy podawać bezpośrednio przed snem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ambroksolu chlorowodorek, bromoheksynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Dziedziczne, rzadko występujące stany nietolerancji substancji pomocniczych (patrz punkt 4.4).
- Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ambroksol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy z powodu niekorzystnego wpływu ambroksolu na błonę śluzową żołądka.

Wydzielinę oskrzelową należy dokładnie odkrztuszać. Ambroksol należy ostrożnie stosować u pacjentów z osłabionym odruchem kaszlowym lub z zaburzeniami oczyszczania rzęskowego oskrzeli, ze względu na możliwość zalegania wydzieliny w drogach oddechowych. Upłynnienie dużej ilości wydzieliny u pacjentów unieruchomionych i w ciężkim stanie oraz u małych dzieci, musi być związane z jej odsysaniem. Nie należy podawać u tych pacjentów leków hamujących odruch kaszlu, ponieważ może dojść do nagromadzenia się wydzieliny w drogach oddechowych.

U pacjentów z astmą oskrzelową ambroksol może początkowo nasilać kaszel.

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) i ostra uogólniona krostkowica (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) związanych ze stosowaniem ambroksolu chlorowodoru. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie ambroksolu chlorowodorkiem i udzielić pacjentowi porady lekarskiej.

W początkowym okresie występowania zespołu Stevensa-Johnsona i (lub) toksycznej martwicy naskórka u pacjenta mogą początkowo wystąpić nietypowe, grypopodobne objawy, jak gorączka, bóle ciała, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel i ból gardła. Niespecyficzne objawy grypopodobne mogą być błędnie leczone za pomocą leków stosowanych w kaszlu i przeziębieniu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ciężkimi chorobami wątroby, ambroksolu chlorowodorek można stosować tylko po konsultacji z lekarzem. Jak w przypadku innych leków metabolizowanych w wątrobie, a następnie wydalanych przez nerki, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek można spodziewać się gromadzenia metabolitów ambroksolu wytwarzanych w wątrobie.

Ze względu na zawartość parahydroksybenzoesanu metylu i propylu oraz glikolu propylenowego, produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

5 ml syropu zawiera 2,25 g sorbitolu. Ze względu na zawartość sorbitolu, nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy. Sorbitol może mieć lekkie działanie przeczyszczające. Wartość kaloryczna 2,6 kcal/g sorbitolu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ambroksolu nie należy podawać jednocześnie z lekami przeciwkaszlowymi, np. kodeiną, gdyż mogą one hamować odruch kaszlowy i utrudniać odkrztuszanie upłynnionego śluzu z drzewa oskrzelowego i powodować zaleganie wydzieliny w drogach oddechowych.

Ambroksolu nie należy podawać jednocześnie z lekami hamującymi wydzielanie śluzu.

Ambroksol zwiększa przenikanie niektórych antybiotyków (np. amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny, doksycykliny) do płuc, co powoduje zwiększenie ich stężenia w mięszu płucnym.

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ambroksolu chlorowodorek przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu. Szerokie doświadczenie kliniczne uzyskane po 28. tygodniu ciąży nie wykazało szkodliwego wpływu na płód.

Niemniej jednak należy przestrzegać zwykłych środków ostrożności dotyczących stosowania leków w czasie ciąży. Zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania produktu Ambrosol Teva.

Karmienie piersią

Ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka kobiecego. Mimo, że nie należy spodziewać się niekorzystnego wpływu produktu na karmione piersią niemowlęta, nie zaleca się stosowania produktu Ambrosol Teva w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania przedkliniczne nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu ambroksolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z następującą klasyfikacją częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$, w tym pojedyncze przypadki), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:	reakcje nadwrażliwości
Częstość nieznana:	reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często:	niedoczulica gardła
---------	---------------------

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	zaburzenia smaku (np. zmiana smaku)
---------	-------------------------------------

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	nudności, niedoczulica jamy ustnej
Niezbyt często:	wymioty, biegunka, bóle brzucha, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Częstość nieznana:	suchość w gardle

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko:	wysypka, pokrzywka
Częstość nieznana:	ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka i ostra uogólniona krostkowica)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano dotychczas specyficznych objawów przedawkowania ambroksolu u ludzi. Objawy zgłaszane po przypadkowym przedawkowaniu i (lub) niewłaściwym zastosowaniu ambroksolu są zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi, występującymi po zastosowaniu ambroksolu w zalecanych dawkach. Może być konieczne zastosowanie leczenia objawowego.

U małych dzieci i pacjentów z osłabionym odruchem kaszlowym (osoby w podeszłym wieku, nieprzytomne) należy zapewnić ewakuację wydzieliny oskrzelowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mukolityczne; kod ATC: R05C B06

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ambroksolu chlorowodorek (substancja czynna produktu Ambrosol Teva) zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, co zwiększa wytwarzanie surfaktantu płucnego i poprawia czynność rzęsek nabłonka układu oddechowego. W rezultacie zwiększa się ilość śluzu i poprawia jego transport (klirens śluzowo-rzęskowy), jak wykazano w farmakologicznych badaniach klinicznych.

Zwiększenie wydzielania śluzu i klirensu śluzowo-rzęskowego ułatwia odkrztuszanie i łagodzi kaszel.

W badaniach na modelu oka królika zaobserwowano miejscowe działanie znieczulające ambroksolu chlorowodoru, co można wytłumaczyć blokowaniem kanałów sodowych. Badania *in vitro* wykazały, że ambroksolu chlorowodorek blokuje klonowane kanały sodowe w neuronach; wiązanie jest odwracalne i zależne od stężenia.

W trakcie badań *in vitro* wykazano, że ambroksolu chlorowodorek istotnie zmniejsza uwalnianie cytokin z komórek jednojądrzastych i komórek cechujących się różnokształtnością jąder komórkowych krwi i tkanek.

W badaniach klinicznych u pacjentów z bólem gardła wykazano znaczące zmniejszenie bólu gardła oraz zaczerwienienia gardła.

Te właściwości farmakologiczne są zgodne z dodatkową obserwacją prowadzoną w badaniach potwierdzających skuteczność kliniczną ambroksolu chlorowodoru w leczeniu objawów górnych dróg oddechowych, które prowadzi do szybkiego złagodzenia bólu oraz związanego z nim dyskomfortu w obrębie ucha, nosa i tchawicy po inhalacji leku.

Po podaniu ambroksolu chlorowodoru zwiększa się stężenie antybiotyków (amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny, doksycykliny) w wydzielinie oskrzelowo-płucnej oraz w płwocinie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie ambroksolu chlorowodorku z wszystkich doustnych postaci o natychmiastowym uwalnianiu, jest szybkie i całkowite; jest zależne w sposób liniowy od dawki w całym zakresie terapeutycznym. Maksymalne stężenie leku w osoczu osiągane jest w ciągu 1-2,5 godziny po podaniu doustnym leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu oraz po średnio 6,5 godziny po podaniu w postaci o opóźnionym uwalnianiu. Całkowita biodostępność po przyjęciu tabletki 30 mg wyniosła 79%. Kapsułki o opóźnionym uwalnianiu wykazują względną dostępność na poziomie 95% (dawka znormalizowana) w porównaniu do dawki dobowej 60 mg (30 mg dwa razy na dobę) podawanej w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu.

Dystrybucja

Ambroksolu chlorowodorek jest szybko i w znacznym stopniu dystrybuowany z krwi do tkanek, a największe stężenie substancji czynnej jest stwierdzane w płucach. Objętość dystrybucji po podaniu doustnym została określona na 552 l. W zakresie dawek terapeutycznych ambroksol wiąże się z białkami osocza w około 90%.

Metabolizm i eliminacja

Po podaniu doustnym około 30% dawki jest eliminowane w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia. Ambroksolu chlorowodorek jest metabolizowany głównie w wątrobie w procesie glukuronidacji i częściowo także do kwasu dibromoantranilowego (około 10% dawki), oprócz innych metabolitów o mniejszym znaczeniu. Badania na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały, że izoenzym CYP3A4 jest odpowiedzialny za metabolizm ambroksolu chlorowodorku do kwasu dibromoantranilowego.

W ciągu 3 dni od podania doustnego około 6% dawki jest stwierdzane w moczu w postaci niezwiązanej, zaś około 26% dawki w postaci sprzężonej. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji dla ambroksolu chlorowodorku wynosi około 10 godzin. Klirens całkowity wynosi około 660 ml/min, a klirens nerkowy stanowi około 8% klirensu całkowitego.

Oceniono, że część dawki wydalana z moczem po 5 dniach wynosi około 83% dawki całkowitej (radioaktywność).

Farmakodynamika specjalnych grup pacjentów

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, usuwanie ambroksolu chlorowodorku jest zmniejszone, w wyniku czego zwiększa się jego stężenie w osoczu około 1,3–2-krotnie. Ze względu na szeroki indeks terapeutyczny ambroksolu chlorowodorku nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Inne

Wykazano, że wiek oraz płeć nie wpływają w klinicznie istotny sposób na farmakokinetykę ambroksolu, w związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawkowania.

Nie wykazano wpływu posiłków na biodostępność ambroksolu chlorowodorku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ambroksolu chlorowodorek ma niski wskaźnik ostrej toksyczności.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym doustnych dawek wynoszących 150 mg/kg masy ciała/dobę (u myszy, 4 tygodnie), 50 mg/kg masy ciała/dobę (u szczurów, 52 i 78 tygodni), 40 mg/kg masy ciała/dobę (u królików, 26 tygodni) i 10 mg/kg masy ciała/dobę (u psów, 52 tygodnie) nie obserwowano działań niepożądanych (ang. *no observed adverse effect levels*, NOAEL). Nie stwierdzono toksycznego działania w narządach docelowych.

W badaniach toksyczności, w których przez 4 tygodnie podawano dożylnie ambroksolu chlorowodorek szczurom (4, 16 i 64 mg/kg masy ciała/dobę) oraz psom (45, 90 i 120 mg/kg masy ciała/dobę (wlew 3 godziny/dobę)), nie wykazano ciężkiej miejscowej i ogólnoustrojowej

toksyczności, w tym w wynikach badań histopatologicznych. Wszystkie działania niepożądane były przemijające.

Po podaniu doustnym ambroksolu chlorowodoru szczurom w dawkach do 3000 mg/kg masy ciała/dobę i królikom w dawkach do 200 mg/kg masy ciała/dobę nie stwierdzono działania embriotoksycznego ani teratogennego leku. Podanie ambroksolu w dawkach do 500 mg/kg masy ciała/dobę nie wpływało na płodność samic i samców szczura. Dawka, przy której nie obserwowano działań niepożądanych u potomstwa w okresie rozwoju okołoporodowego i po urodzeniu, wynosiła 50 mg/kg masy ciała/dobę.

Ambroksolu chlorowodorek w dawce 500 mg/kg masy ciała/dobę wykazuje niewielkie działanie toksyczne w stosunku do matek i ich młodych, które objawia się wolniejszym przyrostem masy ciała i mniejszą liczebnością miotu.

Badania genotoksyczności *in vitro* (test Ames i test aberracji chromosomowych) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy) nie wykazały działania mutagennego ambroksolu chlorowodoru.

Ambroksolu chlorowodorek nie wykazał działania rakotwórczego w badaniach, w których lek dodawano do diety przez 105 tygodni u myszy (50, 200 i 800 mg/kg masy ciała/dobę) i 116 tygodni u szczurów (65, 250 i 1000 mg/kg masy ciała/dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol płynny 70% (E420)

Glicerol (E422)

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)

Glikol propylenowy (E1520)

Metylu parahydroksybenzoesan (E218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E216)

Aromat malinowy

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brunatnego/oranżowego, zawierająca 120 ml lub 200 ml syropu, zamykana zakrętką aluminiową lub polipropylenową z uszczelnieniem piankowym z polietylenu i pierścieniem gwarancyjnym z polietylenu lub zakrętką HDPE z pierścieniem gwarancyjnym z polietylenu, umieszczona w tekturowym pudełku wraz z łyżką miarową (podziałka 1,25, 2,5 i 5 ml).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
tel. +48 22 345 93 00

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3445

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.09.1994 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.04.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO