Příloha č. 3 ke sdělení sp.zn.sukls90341/2012

SOURHN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AMBROBENE 7,5 mg/ml, roztok k perorálnímu podání a k inhalaci

AMBROBENE 15 mg/5 ml, sirup

AMBROBENE 30 mg, tablety

AMBROBENE 75 mg, tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ambrobene 7,5 mg/ml

Ambroxoli hydrochloridum 7,5 mg v 1 ml roztoku.

Ambrobene 15 mg/5 ml

Ambroxoli hydrochloridum 15 mg v 5 ml sirupu.

Ambrobene 30 mg

Ambroxoli hydrochloridum 30 mg v 1 tabletě.

Ambrobene 75 mg

Ambroxoli hydrochloridum 75 mg v 1 tobolce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Ambrobene 7,5 mg/ml

Roztok k perorálnímu podání a k inhalaci.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až slabě žlutohnědý roztok bez zápachu.

Ambrobene 15 mg/5 ml

Sirup.

Popis přípravku: čirá, bezbarvá až lehce nažloutlá tekutina s malinovou vůní.

Ambrobene 30 mg

Tablety.

Popis přípravku: bílé, kulaté, bikonvexní tablety s půlící rýhou na jedné straně.

Ambrobene 75 mg

Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním.

Popis přípravku: tvrdá želatinová tobolka s horní částí hnědou, spodní průhlednou, obsahující bílé až světle žluté pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Sekretolytická léčba akutních a chronických bronchopulmonálních onemocnění, která souvisejí s poruchou tvorby hlenu a jeho transportu, jako jsou akutní a chronická bronchitida, bronchiální astma, bronchiolitida, bronchiektázie, pneumonie, plicní TBC, pneumokoniózy, tracheitida, laryngitida, sinusitida, rhinitis sicca, mukoviscidóza.

4.2. Dávkování a způsob podání

Ambrobene 7,5 mg/ml

Obvyklá perorální dávka pro jednotlivé věkové kategorie je následující:

Děti 0-2 roky:	2x denně 1 ml.
Děti 2-5 let:	3x denně 1 ml.
Děti 5-12 let:	2-3x denně 2 ml.
Děti nad 12 let a dospělí:	první 2-3 dny 3x denně 4 ml, dále 2x 4 ml nebo 3x 2 ml.

Roztok se užívá při jídle nebo po jídle, zředěný vodou, čajem, ovocnou šťávou nebo mlékem a zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny.

Obvyklá inhalační dávka pro jednotlivé věkové kategorie je následující:

Děti do 5 let:	1-2x denně 2 ml.
Děti nad 5 let a dospělí:	1-2x denně 2-3 ml.

Pro inhalaci je vhodné roztok naředit v poměru 1:1 např. fyziologickým roztokem. Pacient má během inhalace dýchat normálně, hluboké vdechování může dráždit ke kašli. Roztok se před inhalací doporučuje ohřát na tělesnou teplotu. Pacienti s asthma bronchiale by před inhalací měli užít bronchodilatans, a to v inhalační formě 30 minut a v perorální formě nejméně 60 minut před vlastní inhalací. Vhodný inhalační přístroj je např. ultrazvukový nebo kompresorový (s výjimkou inhalátoru s rozprašováním parou).

Ambrobene 15 mg/5ml

Obvyklá dávka pro jednotlivé věkové kategorie je následující:

Děti 0-2 roky:	2x denně 2,5 ml.
Děti 2-5 let:	3x denně 2,5 ml.
Děti 5-12 let:	2-3x denně 5 ml.
Děti nad 12 let a dospělí:	první 2-3 dny 3x denně 10 ml, dále 2x 10 ml nebo 3x 5 ml.

Sirup se užívá při jídle nebo po jídle a zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny.

Ambrobene 30 mg

Děti 5-12 let:	2-3x denně ½ tablety.
Děti nad 12 let a dospělí:	první 2-3 dny 3x denně 1 tabletu, dále 2x 1 nebo 3x ½ tablety.

Tablety se užívají při jídle nebo po jídle, vcelku, půlené nebo rozdrcené na lžičce a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny.

Ambrobene 75 mg

Děti nad 12 let a dospělí:	1x denně 1 tobolka, nejlépe ráno.

Tobolky se užívají vcelku po jídle a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny.

Obvyklá doba léčby přípravkem Ambrobene je 7-10 dní.

4.3. Kontraindikace

Ambrobene nesmí být užíván při přecitlivělosti na ambroxol nebo některou pomocnou látku.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ambroxol by měl být podáván s opatrností při porušené bronchomotorice a větším nahromadění hlenu.

Opatrnosti je třeba u pacientů s akutní vředovou chorobou žaludku a duodena.

Při omezené funkci ledvin nebo při těžkém onemocnění jater se smí ambroxol podávat jen se zvláštní opatrností (např. prodloužení dávkovacího intervalu nebo snížení dávek).

Účinnost ambroxolu je podpořena přívodem tekutin.

Ambrobene 7,5 mg/ml obsahuje kyselinu chlorovodíkovou 25% v množství 0,6 mg. Při inhalaci u pacientů s hyperreaktivitou dýchacích cest může dojít k vyvolání bronchokonstrikce.

Ambrobene 30 mg obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti s nedostatkem laktázy (enzym štěpící laktosu), galaktosemií (vrozená porucha látkové přeměny galaktosy) a glukoso-galaktosovým malabsorpčním syndromem (porucha trávení glukosy a galaktosy) by neměli přípravek užívat.

Ambrobene 15 mg/5 ml obsahuje 42 g sorbitolu ve 100 sirupu. Při užití podle doporučeného dávkování obsahuje každá dávka do 4,2 g sorbitolu. Přípravek je nevhodný pro pacienty s vrozenou nesnášenlivostí fruktosy. Může způsobit žaludeční nevolnost a průjem.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání ambroxolu společně s antibiotiky (amoxicilin, cefuroxim, erytromycin, doxycyklin) vede ke zvýšení koncentrace antibiotik v plicní tkáni.

Látky tlumící kašel (např. kodein) brání vykašlávání hlenu, který se po podání Ambrobene tvoří ve zvýšené míře, proto se tyto látky nemají podávat současně s ambroxolem.

Nebyly hlášeny žádné klinicky závažné nežádoucí interakce s jinými léky.

4.6. Těhotenství a kojení

Preklinické studie a rozsáhlé klinické zkušenosti s podáváním ambroxolu po 28. týdnu gravidity (včetně prenatálního podávání ambroxolu k prevenci syndromu dechové tísně) neposkytly zatím žádný důkaz negativního účinku na plod. Přesto by měly být dodržovány obecné zásady užívání léků během těhotenství, zvláště v 1. trimestru.

Ambroxol přechází do mateřského mléka, ale při podávání terapeutických dávek není pravděpodobné ohrožení kojence.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ambrobene nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Ambrobene je většinou dobře snášen. Vzácně byly hlášeny mírné nežádoucí účinky na horní část trávicího systému (zejména pálení žáhy, nechutenství, příležitostně nauzea, zvracení), zejména po parenterálním podání.

Ojediněle se mohou vyskytovat alergické reakce, zejména kožní vyrážky. Výjimečně byly popsány případy závažných reakcí anafylaktického typu, avšak jejich příčinná souvislost s podáváním ambroxolu nebyla plně prokázána, protože u některých z těchto osob byla současně zjištěna přecitlivělost k jiným látkám.

4.9. Předávkování

Ambroxol je látka s extrémně velkou terapeutickou šíří, do současnosti nebyl zaznamenán žádný případ intoxikace u člověka. V případě intoxikace lze doporučit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: expektorancia, mukolytika, ATC kód: R05CB06.

Ambroxol zvyšuje sekreci hlenu v respiračním traktu a snižuje jeho viskozitu zásahem na žlázové úrovni. Stimuluje ciliární aktivitu, zvyšuje produkci a sekreci plicního surfaktantu a povrchově aktivní substance bronchiálních Clara buněk. Ambroxol zvyšuje hladinu lgA v bronchiálním sekretu a snižuje bronchiální hyperreaktivitu. Lokální aplikace ambroxolu do oka králíka vyvolává anestetický účinek, lokální snášenlivost je velmi dobrá (minimální alergizace).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Ambroxol je metabolit bromhexinu s delším biologickým poločasem.

Po perorálním podání se rychle a téměř úplně resorbuje nezávisle na lékové formě (s výjimkou retardovaných forem) a dochází k rozsáhlé presystémové eliminaci v játrech. Maximální plazmatická hladina je dosaženo asi za 2 hodiny (0,5-3 hodiny). Biologická dostupnost po orálním podání je asi jen 20 %.

Rychle se distribuuje do tkání jako jsou plíce, ledviny, gastrointestinální trakt, proniká i do hůře přístupných kompartmentů (CNS, oko), prostupuje placentární bariérou a do mateřského mléka. Na plazmatické bílkoviny se váže asi z 90 %. Distribuční objem ambroxolu činí asi 1,5 l/kg.

Ambroxol je po perorálním, nitrožilním nebo nitrosvalovém podání rychle a dobře distribuován z krve do tkání, nejvyšší koncentrace je dosahováno v plicní tkáni. Plazmatický poločas je 7-12 hodin, kumulace nebyla zaznamenána.

Přibližně 30 % perorálně podané dávky je eliminováno v první fázi. Ambroxol podléhá v organismu rozsáhlé metabolizaci s dvěma hlavními metabolity. Ambroxol je metabolizován zejména konjugací v játrech. Pro eliminaci jsou významné konjugační reakce s tvorbou glukuronidů, vylučovaných následně močí, v menší míře i žlučí do stolice. Asi 90 % dávky je eliminováno renální cestou.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při vyšetření akutní toxicity u zvířat byly nalezeny následující hodnoty LD_{50} (mg/kg tělesné hmotnosti):

		p.o.	i.p.	i.v.	s.c.
myš	samice	2700	620	138	1060
	samci	2420	576	138	1150
potkan	samice	4202	297	---	1655
	samci	4495	270	---	1490
morče		1180	280	---	---

Projevy intoxikace byly snížení spontánní aktivity, ataktické pohyby, křeče a dyspnoe. Při histologickém vyšetření byl patologický nález negativní.

Ambroxol má velmi nízký index toxicity. Perorální dávky 150 mg/kg (myš), 50 mg/kg (potkan), 40 mg/kg (králík) a 50 mg/kg (pes) představují dávky, které v opakovaných studiích v trvání až 6ti měsíců nevykazují žádné nežádoucí účinky. Z toxikologického hlediska nebyl pro ambroxol zjištěn žádný cílový orgán.

Nebyly zjištěny žádné embryotoxické nebo teratogenní účinky při perorálních dávkách až 3000 mg/kg u potkanů a 200 mg/kg u králíků. Fertilita samců a samic potkana nebyla poškozena až do dávky 500 mg/kg.

Dávka, do které nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na perinatální a postnatální vývoj byla 50 mg/kg. Dávka 500 mg/kg byla mírně toxická pro feny a štěňata, což se projevilo zpomalením hmotnostních přírůstků a snížením počtu mláďat ve vrhu.

Mutagenita (Amesův a mikronukleový test) a kancerogenita (studie na potkanech a myších) nebyla prokázána.

Léčivá látka přípravku nevykázala tumorogenní vlastnosti ve studiích kancerogenity uskutečněných na myších a potkanech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Ambrobene 7,5 mg/ml

Kalium-sorbát, kyselina chlorovodíková 25%, čištěná voda.

Ambrobene 15 mg/5 ml

Krystalizující sorbitol 70%, propylenglykol, malinové aroma, dihydrát sodné soli sacharinu, čištěná voda.

Ambrobene 30 mg

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Ambrobene 75 mg

Mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karmelosy, hydroxypropylmethylcelulosa, disperze metakrylátového kopolymeru RS 30%, triethyl-citrát, srážený oxid křemičitý, želatina, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, černý oxid železitý.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

Ambrobene 7,5 mg/ml

5 let

Ambrobene 15 mg/5 ml

4 roky

Ambrobene 30 mg

5 let

Ambrobene 75 mg

5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Ambrobene 7,5 mg/ml

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Ambrobene 15 mg/5 ml

Uchovávejte při teplotě vyšší než 8 °C.

Ambrobene 30 mg

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Ambrobene 75 mg

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

6.5. Druh obalu a velikost balení

Ambrobene 7,5 mg/ml

Lékovka z tmavého skla s kapacím zařízením, šroubovací uzávěr, plastiková odměrka, krabička.

Velikost balení: 40 a 100 ml

Ambrobene 15 mg/5 ml

Lékovka z tmavého skla, šroubovací uzávěr, plastiková odměrka, krabička.

Velikost balení: 100 ml

Ambrobene 30 mg

Al/PVC blistr, , krabička.

Velikost balení: 20 tablet

Ambrobene 75 mg

Al/PVC blistr, , krabička.

Velikost balení: 10 a 20 tobolek

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH, Ulm, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Ambrobene 7,5 mg/ml	52/189/92-C
Ambrobene 15 mg/5 ml	52/186/92-C
Ambrobene 30 mg	52/191/92-C
Ambrobene 75 mg	52/193/92-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Ambrobene 7,5 mg/ml	25.3.1992 / 23.1. 2008
Ambrobene 15 mg/5 ml	25.3.1992 / 23.1. 2008
Ambrobene 30 mg	25.3.1992 / 23.1. 2008
Ambrobene 75 mg	25.3.1992 / 23.1. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.4.2012