

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMBROSAN, 30 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 30 mg ambroksolu chlorowodoru (*Ambroxoli hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletkę zawiera 125 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Prawie białe, gładkie, obustronnie płaskie tabletki, z linią podziału po jednej stronie, ze ściętymi brzegami.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 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*

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat: 1 tabletkę trzy razy na dobę.

Działanie leku można zwiększyć stosując 2 razy w ciągu doby po 2 tabletki.

*Dzieci*

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: pół tabletki dwa lub trzy razy na dobę.

Sposób podawania

Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłków, popijając je dużą ilością płynu.

Produktu nie należy stosować przed snem.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ambroksolu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy.

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 chlorowodorku. 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.

Dodatkowo, w początkowej fazie zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka u pacjentów mogą najpierw wystąpić niespecyficzne (prodromalne) objawy grypopodobne, takie jak: gorączka, uogólniony ból ciała, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel i ból gardła. Niespecyficzne objawy grypopodobne mogą być błędnie leczone za pomocą leków stosowanych w kaszlu i przeziębieniu.

W przypadku niewydolności nerek lub ciężkiej niewydolności wątroby, chlorowodorek ambroksolu może być stosowany tylko po konsultacji z lekarzem. Tak jak w przypadku innych leków metabolizowanych w wątrobie i następnie wydalanych przez nerki, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek można spodziewać się gromadzenia metabolitów ambroksolu w organizmie.

Jedna tabletkę zawiera 125 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 500 mg laktozy jednowodnej w największej zalecanej dawce dobowej (120 mg ambroksolu chlorowodorku, tj. 4 tabletki). Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji z innymi lekami.

Nie należy stosować ambroksolu chlorowodorku jednocześnie z lekami przeciwkaszlowymi (np. kodeiną), ponieważ mogą one hamować odruch kaszlowy i utrudniać odkrztuszanie upłynnionego śluzu z drzewa oskrzelowego.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Ambroksolu chlorowodorek przenika przez barierę łożyskową. Badania przedkliniczne nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka / płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Na podstawie dużego doświadczenia klinicznego u kobiet ciężarnych po 28. tygodniu ciąży nie wykazano jego szkodliwego działania na stan zdrowia płodu. Pomimo tego, należy zachować zwykłe środki ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania chlorowodorku ambroksolu.

##### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka kobiecego. Chociaż nie powinno to być szkodliwe dla noworodków karmionych mlekiem matki, nie zaleca się stosowania chlorowodorku ambroksolu u kobiet karmiących piersią.

##### Płodność

Nie ma badań klinicznych dotyczących wpływu na płodność.

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie ma dowodów na wpływ produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania na podstawie konwencji MedDRA:

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 ( $< 1/10\ 000$ );

częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Klasyfikacja układów i narządów (według terminologii MedDRA)	Częstość występowania
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Reakcje nadwrażliwości	Rzadko
Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Nudności	Często
Biegunka	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często
Niestrawność	Niezbyt często
Ból brzucha	Niezbyt często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Wysypka	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko
Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka i ostra uogólniona krostkowica)	Częstość nieznana

### 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, fax: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano dotychczas swoistych objawów przedawkowania u ludzi. Na podstawie przypadków nieumyślnego przedawkowania i (lub) zgłoszeń dotyczących niewłaściwego stosowania, obserwowano objawy odpowiadające znanym działaniom niepożądanym chlorowodoru ambroksolu stosowanego w zalecanych dawkach. Może być konieczne zastosowanie leczenia objawowego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mukolityczne; kod ATC: R05CB06.

### Mechanizm działania

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ambroksolu chlorowodurek (substancja czynna produktu Ambrosan) 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 chlorowodorku, co można wytłumaczyć blokowaniem kanałów sodowych. Badania *in vitro* wykazały, że ambroksolu chlorowodurek blokuje klonowane kanały sodowe w neuronach; wiązanie jest odwracalne i zależne od stężenia.

Ambroksolu chlorowodurek wykazuje działanie przeciwzapalne. W trakcie badań *in vitro* wykazano, że ambroksolu chlorowodurek istotnie zmniejsza uwalnianie cytokin z komórek jednojądrzastych i komórek cechujących się różnorodnością jąder komórkowych krwi i tkanek.

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

Zaobserwowane właściwości farmakologiczne są zgodne z dodatkową obserwacją prowadzoną w badaniach potwierdzających skuteczność kliniczną ambroksolu chlorowodorku 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 chlorowodorku zwiększa się stężenie antybiotyków (amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny) w wydzielinie oskrzelowo-płucnej oraz w płwocinie.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

Wchłanianie ambroksolu chlorowodorku z 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 osiągnięte 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 tabletek 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.

Nie wykazano wpływu posiłków na biodostępność ambroksolu chlorowodorku.

Pomiary stężenia leku w osoczu przy wielokrotnym podaniu doustnym nie wykazały kumulacji dawki terapeutycznej u zdrowych osobników.

### *Dystrybucja*

Ambroksolu chlorowodurek jest szybko i w znacznym stopniu dystrybuowany z krwi do tkanek, a największe stężenie substancji czynnej jest stwierdzane w płucach po podaniu dożylnym. 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 chlorowodurek 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 chlorowodoru do kwasu dibromoantranilowego.

W ciągu 3 dni od podania dożylnego około 4,6% dawki jest stwierdzane w moczu w postaci niezwiązanej, zaś około 35,6% dawki w postaci sprzężonej.

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 chlorowodoru wynosi około 10 godzin. Klirens całkowity wynosi około 660 ml/min, a klirens nerkowy po podaniu doustnym stanowi około 8% klirensu całkowitego.

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

#### *Farmakokinetyka specjalnych grup pacjentów*

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

##### *Wiek i płeć*

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

### **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 3 000 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 w limfocytach ludzkich) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy w szpiku kostnym myszy) nie wykazały działania genotoksycznego 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 1 000 mg/kg masy ciała/dobę).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Kopowidon  
Celuloza mikrokrystaliczna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/Al zawierające 10 tabletek w tekturowym pudełku.  
Wielkości opakowań:  
20 tabletek (2 blistry po 10 tabletek) w tekturowym pudełku  
30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek) w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

PRO.MED.CS Praha a.s.  
Telčská 377/1, Michle  
140 00 Praha 4  
Republika Czeska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 9604

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.09.2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.11.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**