

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ambroxol Rivopharm, 15 mg/5 ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ambroxol Rivopharm, 15 mg/5 ml, roztwór doustny: jeden ml roztworu zawiera 3 mg ambroksolu chlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jeden ml produktu leczniczego Ambroxol Rivopharm zawiera 0,35 g sorbitolu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Bezbarwny lub bledożółty płyn, o zapachu truskawkowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Mukolityczne leczenie mokrego kaszlu w ostrych i przewlekłych chorobach płuc i oskrzeli przebiegających z zaburzeniem wydzielania śluzu oraz utrudnieniem jego transportu.

Ambroxol Rivopharm, 15 mg/5 ml, roztwór doustny jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się następujące dawkowanie dla Ambroxol Rivopharm:

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat

5 ml roztworu doustnego (15 mg ambroksolu chlorowodoru) 2 do 3 razy dziennie (co odpowiada 30–45 mg ambroksolu chlorowodoru dziennie).

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Ambroxol Rivopharm jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Brak danych dotyczących stosowania ambroksolu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Ambroxol Rivopharm służy do podawania doustnego i powinien być przyjmowany po posiłkach za pomocą dołączonego dozownika (strzykawka doustna).

Ambroxol Rivopharm nie powinien być przyjmowany dłużej niż przez 4-5 dni bez zalecenia lekarza. Jeśli objawy nie ustąpią lub nasilą się po 5 dniach, należy skontaktować się z lekarzem. Efekt mukolityczny zwiększa się podczas przyjmowania płynów. Zaleca się wypicie szklanki wody po przyjęciu leku oraz picie dużej ilości płynów podczas leczenia produktem Ambroxol Rivopharm.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ambroxol Rivopharm jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opisywano występowanie ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka oraz ostra uogólniona osutka krostkowa podczas stosowania ambroksolu. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych postępującej wysypki (niekiedy z obecnością pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy niezwłocznie przerwać leczenie ambroksolem i skontaktować się z lekarzem.

W przypadku niewydolności nerek lub ciężkiej niewydolności wątroby, ambroksol może być stosowany tylko po konsultacji z lekarzem. Tak jak w przypadku innych leków metabolizowanych w wątrobie a następnie wydalanych przez nerki, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek metabolity ambroksolu mogą gromadzić się w organizmie.

Produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ambroksolu chlorowodorek przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Obszerne doświadczenia kliniczne nie wykazują szkodliwego działania na płód po 28 tygodniu ciąży. Pomimo tego, należy zachować zwykłe środki ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ambroxol Rivopharm.

Karmienie piersią

Ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka ludzkiego. Chociaż nie powinno to być szkodliwe dla noworodków karmionych piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ambroxol Rivopharm w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badanie na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu ambroksolu chlorowodorku na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją:

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).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

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

Choroby układu nerwowego:

Często: zaburzenia smaku (np. zmieniony smak).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: niedoczulica gardła.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, niedoczulica w okolicy ust

Niezbyt często: wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej

Częstość nieznana: suchość w gardle.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: wysypka, pokrzywka

Częstość nieznana: ciężkie reakcje skórne (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka i ostra uogólniona osutka krostkowa).

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie obserwowano swoistych objawów przedawkowania u ludzi. Na podstawie przypadków nieumyślnego przedawkowania i (lub) zgłoszeń dotyczących niewłaściwego stosowania, obserwowano objawy odpowiadające znanym działaniom niepożądanym ambroksolu stosowanego w zalecanych dawkach, które mogą wymagać zastosowania leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mukolityczne; kod ATC: R05 CB06

Ambroksol, podstawiona benzyloamina jest metabolitem bromheksyny. Różni się od bromheksyny brakiem grupy metylowej oraz wprowadzeniem grupy hydroksylowej w pozycji *para-trans* do pierścienia cykloheksylowego. Chociaż mechanizm działania nie został w pełni poznany, szereg badań potwierdziło działanie sekretolityczne i sekretomotoryczne.

Działanie po podaniu doustnym zaczyna się po około 30 minutach i trwa przez 6-12 godzin, zależnie od wielkości dawki pojedynczej.

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ambroksol zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych. Dzięki redukcji lepkości śluzu oraz aktywacji rzęsek nabłonka układu oddechowego zwiększa się ilość śluzu i poprawia jego transport.

Ambroksol stymuluje tworzenie surfaktanta działając bezpośrednio na typ 2 pneumocytów pęcherzyków płucnych oraz komórki Clary w obszarze drobnych dróg oddechowych.

Wspiera formowanie i transport surfaktantu w regionie oskrzeli i pęcherzyków płuc u dorosłych i płodów. Efekty te wykazano w hodowlach komórkowych oraz *in vivo* u wielu gatunków.

Nie ustalono jednoznacznie korzystnego wpływu na częstotliwość zaostrzeń oraz funkcji płuc u pacjentów z POChP.

Po podaniu ambroksolu chlorowodoru zwiększa się stężenie antybiotyków (amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny) w wydzielinie oskrzelowej oraz w płwocinie. Do chwili obecnej nie udało się określić znaczenia klinicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie ambroksolu po podaniu doustnym jest praktycznie całkowite. T_{max} po podaniu doustnym leku wynosi 1-3 godzin. Całkowita biodostępność ambroksolu po podaniu doustnym jest zredukowana o blisko jedną trzecią wskutek metabolizmu pierwszego przejścia.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi ok. 85% (80 - 90%). Ambroksol przenika przez łożysko i przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego oraz mleka ludzkiego.

Metabolizm

Metabolizm w wątrobie prowadzi do kwasu dibromoantranilowego oraz koniugatów glukuronidu.

Wydalenie

Okres półtrwania w osoczu wynosi 7-12 godzin. Okres półtrwania sumy ambroksolu chlorowodoru oraz jego metabolitów w osoczu wynosi ok. 22 godziny.

Ambroksol jest w 90% wydalany z moczem w formie metabolitów powstających w wątrobie.

Niezmieniony ambroksol stanowi mniej niż 10% wydalania nerkowego.

Z powodu silnego wiązania się z białkami oraz dużej objętości dystrybucji, jak również ze względu na wolną redystrybucję z tkanek do krwi, nie jest możliwa główna eliminacja ambroksolu na drodze dializy lub wymuszonej diurezy.

W ciężkiej niewydolności wątroby klirens ambroksolu jest zmniejszony o ok. 20-40%. W ciężkiej niewydolności nerek oczekuje się akumulacji metabolitów ambroksolu.

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 odwracalne.

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 dla 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 chlorowodoru ambroksolu.

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

Sodu benzoesan (E211)

Sorbitol (E420)

Sukraloza

Hydroksyetyloceluloza

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)

Woda oczyszczona

Aromat truskawkowy (501440 T):

Glikol propylenowy (E 1520)

Substancje smakowe

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ambroxol Rivopharm, roztwór doustny to bezbarwny lub bledożółty płyn o zapachu truskawkowym.

Butelka ze szkła oranżowego (typu III) z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci z HDPE, z zewnętrznym wieczkiem z PP i łącznikiem z PE. Do opakowania dołączono strzykawkę doustną z PP (strzykawka 5 mL z podziałką 0,5 mL) z tłokiem z HDPE.

Wielkości opakowań:

100 ml i 200 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22670

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.08.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.01.2020