

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**AMBROSPRAY 50 mg/ml orální sprej, roztok**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g přípravku obsahuje ambroxoli hydrochloridum 50 mg.

Jeden vstřík obsahuje ambroxoli hydrochloridum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 1 mg ethanolu na střík spreje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Orální sprej, roztok

Bezbarvý až nažloutlý mírně zakalený roztok lehce mentolové vůně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Sekretolytická léčba akutních a chronických bronchopulmonálních onemocnění, která jsou spojena s abnormální sekrecí hlenu a poruchou jeho transportu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

*Děti ve věku 6 až 12 let:*

1-2 vstříky 2-3krát denně.

Lze aplikovat maximálně 4 vstříky za den, které odpovídají 40 mg ambroxol-hydrochloridu.

*Dospělí a dospívající starší 12 let:*

Během prvních 2-3 dní terapie se aplikují 3-4 vstříky 3krát denně. Poté je dávku možné snížit na 2-3 vstříky 3krát denně.

Maximální denní dávka je 12 vstříků, což odpovídá 120 mg ambroxol-hydrochloridu.

Trvání terapie se řídí individuálním klinickým stavem pacienta a závažností onemocnění. Průměrná délka terapie činí 7-14 dnů.

*Starší pacienti:*

Podává se stejná denní terapeutická dávka jako u dospělých pacientů.

*Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin:*

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater je potřeba úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

#### Způsob podání

Ambrospray je určen pouze k orálnímu podání.

Před prvním použitím spreje se má píst stlačit pevně dolů 3-4krát, dokud se neobjeví jemný sprej. Lahvička se vloží proti široce otevřeným ústům a stiskne se uzávěr pumpy. Vstříkne se do dutiny ústní a polkne. Sprej se má aplikovat během jídla nebo těsně po jídle.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Ambrospray je kontraindikován u dětí mladších 6 let.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Byla zaznamenána hlášení závažných kožních reakcí souvisejících s podáním ambroxol-hydrochloridu, jako je například erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pokud se objeví symptomy nebo příznaky progresivní kožní vyrážky (někdy ve formě puchýřů nebo slizničních lézí), je nutno neprodleně ukončit podávání ambroxol-hydrochloridu a vyhledat lékařskou pomoc

V případě poškození funkce ledvin nebo těžké hepatopatie může být přípravek Ambrospray užíván pouze po konzultaci s lékařem. Stejně tak jako u ostatních přípravků, které jsou metabolizovány v játrech a následně eliminovány ledvinami, lze u těžké poruchy funkce ledvin očekávat kumulaci metabolitů ambroxol-hydrochloridu vytvořených v játrech.

Podávání přípravku u pacientů s poškozenou bronchomotorickou funkcí musí být pečlivě zváženo, vzhledem k možnosti kumulace velkého množství hlenu (maligní ciliární syndrom).

Ambrospray obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu), méně než 100 mg v jedné dávce.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při současné terapii s antitusiky, která snižují kašlací reflex, může dojít ke kumulaci velkého množství bronchiálního sekretu, jenž může snižovat dýchací kapacitu plic. Proto je třeba pečlivě zvážít možná rizika.

Kombinace přípravku Ambrospray s některými antibiotiky (např. amoxicilin, cefuroxim, erythromycin, doxycyklin) zlepšuje jejich penetraci do plicní tkáně. Tato výhodná terapeutická kombinace se už využívá u doxycyklinu.

Interakce s dalšími léky nejsou známy.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Ambroxol-hydrochlorid prochází přes placentární bariéru. 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 by měly být dodržovány obecné zásady užívání léků během těhotenství. Zvláště v 1. trimestru není užívání přípravků obsahujících ambroxol-hydrochlorid doporučeno.

##### Kojení

Ambroxol-hydrochlorid přechází do mateřského mléka.

Ačkoli se u kojených dětí nežádoucí účinky neočekávají, podávání přípravku Ambrospray se u kojících matek nedoporučuje

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Neexistuje žádný důkaz o účincích na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Studie hodnotící vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je uváděna následovně:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ );

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );

Méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ );

Vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ );

Velmi vzácné ( $< 1/10000$ ),

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### Poruchy imunitního systému

Vzácné: hypersenzitivní reakce

Není známo: anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, angioedému a pruritu

### Gastrointestinální poruchy

Vzácně se vyskytla suchost v ústech, zvýšená tvorba slin, zvýšená sekrece z nosu, zácpa a obtíže při močení.

Časté: Nausea

Méně časté: zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie

### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: vyrážka, kopřivka

Není známo: závažné nežádoucí kožní reakce (včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy a akutní generalizované exantematózní pustulózy).

Zřídka se mohou vyskytnout otoky obličeje, dušnost, horečka a třesavka.

### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Dosud nebyly zaznamenány žádné specifické projevy předávkování u lidí.

Podle hlášení při náhodném předávkování a/nebo při špatném dávkování se objevují příznaky podobné známým nežádoucím účinkům přípravku Ambrospray, které se vyskytují při doporučeném dávkování a mohou vyžadovat symptomatickou léčbu.

Specifické antidotum není známo.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Expektorancia, kromě kombinací s antitusiky.

ATC kód: R05CB06

### Mechanismus účinku

Ambroxol je mukomodulační látka, která patří do skupiny substituovaných benzylaninů a je aktivní metabolit bromhexinu. Ambroxol upravuje tvorbu a mukociliární transport bronchiálního sekretu. Snížením viskozity hlenu se zvyšuje množství bronchiálního sekretu. Ambroxol stimuluje pohyblivost cílií bronchiálního epitelu a tím zlepšuje mukociliární mechanismus při odstraňování sekretů z horních a dolních cest dýchacích. Stimuluje pneumocyty typu II k syntéze a sekreci plicního surfaktantu. Nedávné studie prokázaly, že ambroxol má antioxidační účinky. Vykazuje protektivní účinek na plicní lipidy myši před tepelným poškozením a před poškozením vyvolaným peroxidem vodíku. Působí jako scavenger pro-oxidantů jako je kyselina chlorná a monochloramin. Inhibuje respirační vzplanutí neutrofilů *in vitro*. Ambroxol účinně inhibuje uvolňování histaminu z žírných buněk, dále leukotrienů a cytokinů z leukocytů. Všechny uvedené účinky mohou mít klinický význam pro ochranu plicní tkáně před oxidačním poškozením.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Ambroxol je po perorálním podání rychle a téměř kompletně absorbován. T<sub>max</sub> je dosaženo za 1-3 hodiny po perorálním podání. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je snížena o 1/3 first pass efektem, s následnou tvorbou metabolitů (dibromantranilová kyselina, glukuronidy).

### Distribuce

Ambroxol se snadno váže na plasmatické bílkoviny (80-90%). Terminální poločas v plasmě je 7-12 hodin. Plasmatický poločas ambroxolu a jeho metabolitů činí asi 22 hodin.

Po parenterálním podání přípravku je jeho koncentrace v plicích vyšší než v plasmě.

Ambroxol vstupuje do likvoru, mateřského mléka a prochází placentární bariérou.

### Eliminace

Přibližně 90% podané dávky je vylučováno ledvinami ve formě metabolitů tvořených v játrech. Méně než 10% ambroxolu je vyloučeno v nezměněné formě.

Renální clearance je přibližně 53 ml/min. Vzhledem k vysoké vazbě na sérové bílkoviny, velkému distribučnímu objemu a pomalé zpětné difúzi ze tkání do krve, nedokáže dialýza ani forsírovaná diuréza ovlivnit eliminaci ambroxolu.

Při těžkých poruchách jaterních funkcí může být clearance ambroxolu snížena o 20 až 40%. Při těžké renální insuficienci hrozí riziko akumulace metabolitů.

## **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 pro ambroxol-hydrochlorid zjištěn žádný cílový orgán. Čtyřtýdenní intra-venózní studie toxicity s ambroxol-hydrochloridem na potkanech (4, 16 a 64 mg/kg/den) a psech (45, 90 a 120 mg/kg/den (infuze 3h/den)) neprokázala žádnou závažnou lokální 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 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 feny a štěňata, což se projevilo zpomalením hmotnostních přírůstků a snížením počtu mláďat ve vrhu.

Studie genotoxicity *in vitro* (Amesův a chromozomální odchylový test) a *in vivo* (mikrojaderný test u myši) neodhalil žádný mutagenní potenciál ambroxol-hydrochloridu.

Ambroxol-hydrochlorid nevykazoval ve studiích kancerogenity na myších po dobu 105 týdnů (50, 200 a 800 mg/kg/den) a potkanech po dobu 116 týdnů (65, 250 a 1000 mg/kg/den) žádný tumorogenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Trometamol, makrogol-15-hydroxystearát, glycerol, draselná sůl acesulfamu, xylitol, natrium-benzoát, levomenthol, amonium-glycyrrhizát, bezvodý ethanol, roztok hydroxidu sodného 0,001 mol/l, čištěná voda.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření je 1 měsíc.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Žádné zvláštní podmínky uchování. Neuchovávejte v chladničce, chraňte před mrazem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Lahvička z jantarového skla, dávkovací mechanická pumpička, krabička

#### **Velikost balení:**

25 ml

13 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GMep Medical Technology GmbH, Königsallee 2b, 40212 Düsseldorf, Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

52/130/04-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16.6.2004

Datum posledního prodloužení registrace: 3.2. 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

25. 6. 2021