

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ambroksol Hasco, 30 mg/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml syropu zawiera 30 mg ambroksolu chlorowodoru (*Ambroxoli hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sorbitol ciekły niekrystalizujący.
5 ml syropu zawiera 1,75 g sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Syrop bezbarwny, klarowny o brzoskwiniowym zapachu i słodkim smaku.

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 dzieci w wieku powyżej 12 lat: 10 ml syropu 2 razy na dobę.

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

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 5 ml syropu 2 do 3 razy na dobę.

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat: 2,5 ml syropu 3 razy na dobę.

Dzieci w wieku od 1 do 2 lat: 2,5 ml syropu 2 razy na dobę.

Powyższe dawkowanie zalecane jest w początkowym okresie leczenia.

Dawkowanie można zmniejszyć o połowę po 14 dniach leczenia.

Produkt leczniczy należy odmierzać za pomocą załączonej miarki lub łyżki miarowej.

Syrop Ambroksol Hasco można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłków.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

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

- Dziedziczna, rzadko występująca nietolerancja fruktozy (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

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 produkt Ambroksol Hasco 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.

5 ml syropu zawiera 1,75 g sorbitolu, co odpowiada 7,0 g sorbitolu w największej zalecanej dawce dobowej leku (20 ml). Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu.

Produkt może mieć lekkie działanie przeczyszczające. Wartość kaloryczna 2,6 kcal/g sorbitolu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji z innymi produktami leczniczymi. Ambroksolu nie należy podawać jednocześnie z lekami przeciwkaszlowymi, ponieważ może dojść do niebezpiecznego nagromadzenia wydzieliny oskrzelowej wskutek osłabionego odruchu kaszlowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Chlorowodorek ambroksolu przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i 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

Chlorowodorek ambroksolu 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.

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 działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją 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).

Zaburzenia 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 jamy ustnej

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

Częstość nieznana: suchość gardła

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)

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

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

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

e-mail: ndl@urpl.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 ambroksolu stosowanego w zalecanych dawkach, które mogą wymagać zastosowania leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mukolityczne; kod ATC: R 05 CB 06

W badaniach przedklinicznych wykazano, że chlorowoderek ambroksolu zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych. Chlorowoderek ambroksolu zwiększa wytwarzanie surfaktantu płucnego i poprawia czynność rzęsek nabłonka układu oddechowego. W rezultacie zwiększa się ilość śluzu i poprawia jego transport (klirens śluzowo-rzęskowy), co 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 chlorowodoru ambroksolu, co można wytłumaczyć blokowaniem kanałów sodowych. Badania *in vitro* wykazały, że chlorowodorek ambroksolu blokuje klonowane kanały sodowe w neuronach; blokowanie to jest odwracalne i zależne od stężenia.

W trakcie badań *in vitro* wykazano, że chlorowodorek ambroksolu 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 chlorowodoru ambroksolu 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 chlorowodoru ambroksolu zwiększa się stężenie antybiotyków (amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny) w wydzielinie oskrzelowo-płucnej oraz w płwocinie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie ambroksolu chlorowodoru z wszystkich doustnych postaci, z wyjątkiem postaci o opóźnionym 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 godzinach po podaniu w postaci o opóźnionym uwalnianiu. Całkowita biodostępność tabletek o mocy 30 mg wyniosła 79%.

Dystrybucja

Chlorowodorek ambroksolu 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 litrów. W zakresie dawek terapeutycznych ambroksol wiąże się z białkami osocza w około 90%.

Metabolizm

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

Wydalenie

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

Farmakokinetyka specjalnych grup pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, usuwanie chlorowodoru ambroksolu jest zmniejszone, w wyniku czego zwiększa się jego stężenie w osoczu około 1,3 – 2 krotnie. Ze względu na szerokie spektrum terapeutyczne chlorowodoru ambroksolu nie ma konieczności dostosowania 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 chlorowodoru ambroksolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Chlorowodorek ambroksolu 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 chlorowodorek ambroksolu 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 chlorowodoru ambroksolu 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.

Chlorowodorek ambroksolu 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 chlorowodoru ambroksolu.

Chlorowodorek ambroksolu 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 ciekły niekrystalizujący (E 420)

Glicerol

Kwas benzoesowy (E 210)

Glikol propylenowy

Aromat brzoskwiniowy AR0059

Sacharyna sodowa (E 954)

Woda oczyszczona

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego o pojemności 160 ml, zawierająca 150 ml produktu, zamknięta zakrętką aluminiową z wkładką uszczelniającą z PE i pierścieniem gwarancyjnym lub zakrętką z HDPE z wkładką uszczelniającą z PE i pierścieniem gwarancyjnym, wraz z miarką z PP lub łyżką miarową z PP, w tekturowym pudełku.

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

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.

51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E

tel.: +48 (71) 352 95 22

fax: +48 (71) 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21995

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.07.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO