

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

neo-bronchin, 15 mg, pastylki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 pastylka miękka zawiera 15 mg ambroksolu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 pastylka miękka zawiera 922,2 mg polioli, z których 442,7 mg to sorbitol (sucha substancja).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Pastylki miękkie

Lekko brązowe pastylki o płaskim kształcie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie mukolityczne ostrych i przewlekłych chorób płuc i oskrzeli, przebiegających z zaburzeniami wydzielania śluzu oraz utrudnieniem jego transportu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat

2 pastylki należy ssać 3 razy na dobę w ciągu pierwszych 2 do 3 dni, następnie 2 pastylki 2 razy na dobę. Działanie lecznicze można zwiększyć stosując 2 pastylki 4 razy na dobę.

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat

1 pastylkę należy ssać 2 do 3 razy na dobę.

Produktu leczniczego neo-bronchin nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na dużą zawartość substancji czynnej. Dla małych dzieci dostępne są inne produkty zawierające ambroksolu chlorowoderek w innych postaciach farmaceutycznych, takich jak syrop lub krople doustne, zawierające mniejszą dawkę substancji czynnej.

Podczas stosowania leku neo-bronchin zaleca się przyjmowanie zwiększonej ilości płynów.

Bez uprzedniej konsultacji z lekarzem produktu leczniczego neo-bronchin nie należy stosować dłużej niż 4 do 5 dni.

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

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 chlorowodoru. 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 toksyczno-rozplywnej 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.

Ze względu na możliwość gromadzenia się wydzieliny oskrzelowej, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego neo-bronchin u pacjentów z zaburzeniami transportu śluzu w oskrzelach i dużą ilością wydzieliny (np. w rzadko występującym zespole nieruchomych rzęsek).

W przypadku zaburzeń czynności nerek lub ciężkiej niewydolności wątroby, produkt można stosować jedynie po konsultacji z lekarzem i z zachowaniem szczególnej ostrożności (dłuższe odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku lub zastosowanie mniejszej dawki). 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 wytworzonych w wątrobie.

W związku z tym, że leki mukolityczne mogą uszkadzać błonę śluzową żołądka, ambroksol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie.

Produkt neo-bronchin zawiera sorbitol.

1 pastylka miękka zawiera całkowitą ilość 922,2 mg polioli, z których 442,7 mg to sorbitol (sucha substancja), co odpowiada około 0,08 jednostki chlebowej.

Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu neo-bronchin z lekami przeciwkaszlowymi może powodować zaleganie wydzieliny w wyniku hamowania odruchu kaszlowego. Z tego powodu leczenie takie można stosować jedynie w szczególnie uzasadnionych przypadkach.

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ambroksolu chlorowodorek przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazały 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 ambroksolu chlorowodoru.

Karmienie piersią

Ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka kobiecego. Chociaż nie powinno to być szkodliwe dla noworodków karmionych mlekiem matki, nie zaleca się stosowania ambroksolu chlorowodoru u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma dowodów na wpływ produktu leczniczego neo-bronchin 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 (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).

Zaobserwowano następujące działania niepożądane po podaniu produktu leczniczego neo-bronchin:

Zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: nudności, niedoczulica jamy ustnej i gardła

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

Częstość nieznana: suchość gardła

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zaburzenia smaku (np. zmieniony smak)

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

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

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)

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

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 chlorowodorku stosowanego w zalecanych dawkach, które mogą wymagać zastosowania leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty wykrztuśne, z wyjątkiem zawierających leki przeciwkaszlowe; leki mukolityczne
kod ATC: R 05 CB 06

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ambroksolu chlorowodorek zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, co zwiększa wytwarzanie surfaktantu płucnego i poprawia czynność rzęsek nabłonka układu oddechowego. W wyniku tego 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 badaniu na modelu oka królika zaobserwowano miejscowe działanie znieczulające ambroksolu chlorowodorku, co można wytłumaczyć blokowaniem kanałów sodowych. Badania *in vitro* wykazały blokowanie klonowanych kanałów sodowych w neuronach przez ambroksolu chlorowodorek, a wiązanie odbywa się w sposób odwracalny i zależny od stężenia.

W trakcie badań *in vitro* wykazano, że ambroksolu chlorowodorek istotnie zmniejsza uwalnianie cytokin z komórek jednojądrzastych i komórek z różnokształtnością jąder komórkowych krwi oraz tkanek.

Zaobserwowane cechy farmakologiczne zgodne są z dodatkową obserwacją prowadzoną w badaniach potwierdzających skuteczność kliniczną podczas stosowania ambroksolu chlorowodorku w leczeniu objawów górnych dróg oddechowych po podaniu wziewnym, tj. szybkiego złagodzenia bólu oraz odczucia dyskomfortu w obrębie ucha, nosa i tchawicy.

Po podaniu ambroksolu chlorowodorku zwiększa się stężenie antybiotyków (amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny) w wydzielinie oskrzelowo-płucnej oraz płwocinie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie wszystkich doustnych postaci ambroksolu chlorowodorku, z wyjątkiem postaci o opóźnionym uwalnianiu, jest szybkie i całkowite, ilość substancji wchłoniętej jest zależna w sposób liniowy od dawki w całym zakresie terapeutycznym.

Maksymalne stężenie leku w osoczu osiągnięte jest po 1 do 2,5 godzinie po doustnym podaniu postaci o natychmiastowym uwalnianiu, oraz po średnio 6,5 godzinie w przypadku postaci o opóźnionym uwalnianiu.

Całkowita biodostępność po przyjęciu tabletki 30 mg wyniosła 79%.

Kapsułki o opóźnionym uwalnianiu wykazały względną dostępność na poziomie 95% (dawka znormalizowana) w porównaniu do dawki dziennej 60 mg (30 mg dwa razy na dobę) podawanej w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Dystrybucja

Dystrybucja ambroksolu chlorowodoru z krwi do tkanek jest szybka i wyraźnie zaznaczona z największym stężeniem substancji czynnej w tkance płucnej. Objętość dystrybucji po doustnym podaniu została określona na 552 l. W zakresie dawek terapeutycznych wiązanie z białkami osocza wynosi około 90%.

Metabolizm i eliminacja

Po podaniu doustnym około 30% dawki jest eliminowane w mechanizmie metabolizmu pierwszego przejścia. Poza tym ambroksolu chlorowodorek 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 ludzkich mikrosomach wątroby wykazały, że cytochrom CYP3A4 jest odpowiedzialny za metabolizm ambroksolu chlorowodoru do kwasu dibromoantranilowego.

W ciągu 3 dni od podania doustnego około 6% dawki jest stwierdzane w moczu w postaci niezwiązanej, zaś 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 stanowi około 8% klirensu całkowitego.

Farmakokinetyka specjalnych grup pacjentów

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.

Inne

Wykazano, że wiek oraz płeć nie wpływają w klinicznie istotny sposób na farmakokinetykę ambroksolu chlorowodoru, w związku z czym nie ma konieczności dostosowywania dawkowania w tych grupach pacjentów.

Nie wykazano wpływu posiłków na biodostępność ambroksolu chlorowodoru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Chlorowodorek ambroksolu ma niski wskaźnik ostrej toksyczności.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym doustne dawki wynoszące 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 wywoływały działań niepożądanych (ang. no-observed adverse effect levels, NOAEL). Nie stwierdzono działania toksycznego 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 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 szczurów

obu płci. Dawka, po której nie obserwowano działań niepożądanych u potomstwa w okresie rozwoju okołoporodowego i po urodzeniu, wynosiła 50 mg/kg masy ciała/dobę.

Chlorowodorek ambroksolu w średniej dawce około 500 mg/kg masy ciała/dobę wykazuje niewielkie działanie toksyczne w stosunku do matek i ich młodych, na co wskazywał wolniejszy przyrost masy ciała i zmniejszona liczebność miotu.

Badania genotoksyczności *in vitro* (test Ames i test aberracji chromosomowych) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy) nie wykazały żadnego 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

Guma arabska

Sorbitol ciekły, niekryształizujący

Uwodorniona, częściowo zhydrolizowana skrobia (o składzie: sorbitol, mannitol, oligosacharydy w proporcji 31:3:66)

Olejek eteryczny miętowy

Olejek eteryczny eukaliptusowy

Sacharyna sodowa

Parafina ciekła lekka

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Dotychczas nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Wielkość opakowania: 20 pastylek miękkich

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

M.C.M. Klosterfrau Healthcare Sp. z o.o.
ul. Hrubieszowska 2
01-209 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22596

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.07.2015

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