

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ambrosan 30 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 30 mg ambroksola hidrohlorīda (*Ambroxoli hydrochloridum*).
Palīgvielas ar zināmu iedarbību: Katra tablete satur 54,5 mg laktozes monohidrāta.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.
Gandrīz baltas, konusveida ar dalījuma līniju vienā pusē.
Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sekrēciju veicinoša terapija pie akūtam un hroniskām bronhu un plaušu slimībām ar traucētu gļotu veidošanos un izdalīšanos.
Ambrosan tabletes ir paredzētas lietošanai bērniem no 6 gadu vecuma, pusaudžiem un pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Akūtu elpceļu slimību ārstēšanā ir jākonsultējas ar ārstu, ja simptomi ārstēšanas laikā nemazinās vai tie pastiprinās.

Devas

Pieaugušajiem

Pa 1 tabletei 3 reizes dienā.
Terapeitisko efektu var pastiprināt, lietojot pa 2 tabletēm 2 reizes dienā.

Pediatriskā populācija

Pusaudžiem no 12 gadu vecuma: pa 1 tabletei 3 reizes dienā. Terapeitisko efektu var pastiprināt, lietojot pa 2 tabletēm 2 reizes dienā.

Bērniem no 6–12 gadu vecumam: pa ½ tabletei 2- 3 reizes dienā. Terapeitisko efektu var pastiprināt, lietojot pa ½ tabletei 4-6 reizes dienā.

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ārstēšanas ilgums ar Ambrosan ir individuāls, tas vienmēr ir atkarīgs no konkrētās indikācijas un slimības veida.

Lietošanas veids

Tabletes jālieto pēc ēšanas, uzdzerot pietiekošu šķidruma daudzumu. Šķidruma patēriņš uzlabo ambroksola hidrohlorīda mukolītisko efektu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ir bijuši ziņojumi par smagām ādas reakcijām, piemēram, daudzformu eritēmu, Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome - SJS*)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP), kas saistītas ar ambroksola hidrohlorīda lietošanu. Progresējošu ādas izsitumu (dažreiz kā pūšļi vai gļotādas bojājumi) simptomu vai pazīmju gadījumā, ambroksola hidrohlorīda terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāsaņem medicīniskā konsultācija.

Nieru darbības funkcijas traucējumu vai smagas aknu patoloģijas gadījumos ambroksola hidrohlorīdu drīkst lietot tikai pēc ārsta norādījumiem. Tāpat kā citām zālēm, kurām pēc metabolisma aknās seko izvadīšana caur nierēm, smagas nieru mazspējas gadījumos ir sagaidāma aknās pārveidoto ambroksola hidrohlorīda metabolītu uzkrāšanās.

Šīs zāles satur laktozi

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes--galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga ambroksola hidrohlorīda un antibiotiku (amoksicilīna, cefuroksīma, eritromicīna) lietošana izraisa antibiotiku koncentrācijas paaugstināšanos bronhu un plaušu sekrētā un krēpās. Šo efektu var izmantot terapeitiskos nolūkos. Lietojot ambroksola hidrohlorīdu kopā ar pretklepus līdzekļiem, traucēta klepus refleksa rezultātā, var rasties bīstams sekrēta sastrēgums.

Nav ziņots par klīniski nozīmīgu nevēlamu mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ambroksola hidrohlorīds šķērso placentāro barjeru. Preklīniskie pētījumi neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdību norisi vai postnatālo attīstību.

Plaša klīniskā pieredze, lietojot zāles pēc 28. grūtniecības nedēļas, nav sniegusi pierādījumus par kaitīgu ietekmi uz augli. Neraugoties uz to, jāievēro parastie piesardzības pasākumi attiecībā uz zāļu lietošanu grūtniecības laikā. Īpaši Ambrosan nav ieteicams lietot grūtniecības pirmā trimestra laikā.

Barošana ar krūti

Ambroksola hidrohlorīds izdalās mātes pienā. Lai gan nelabvēlīga ietekme zīdāinim nav sagaidāma, Ambrosan nav ieteicams lietot mātēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Preklīnisko pētījumu dati neliecina par tiešu vai netiešu nevēlamu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pēcreģistrācijas dati neuzrāda ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādību sastopamības biežums ir uzskaitīts atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$),
 reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$),
 ļoti reti ($< 1/10000$),
 nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: paaugstinātas jutības reakcijas.

Nav zināmi: anafilaktiskas reakcijas, tostarp anafilaktiskais šoks, angioedēma un nieze.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša, mutes un rīkles hipoestēzija.

Retāk: caureja, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā, sausa mute.

Nav zināmi: sausa rīkle.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Reti: izsitumi, nātrene.

Nav zināmi: smagas ādas reakcijas (ieskaitot daudzformu eritēmu, Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

4.9. Pārdozēšana

Specifiski pārdozēšanas simptomi cilvēkiem līdz šim nav ziņoti. Pamatojoties uz nejaušas pārdozēšanas un/vai nepareizas zāļu lietošanas ziņojumiem, novērotie simptomi atbilst ieteicamās devās lietota Ambrosan zināmajām blakusparādībām, un šajos gadījumos var būt nepieciešama simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: atkrēpošanas līdzekļi, izņemot kombinācijas ar pretklepus līdzekļiem, mukolītiskie līdzekļi, ATĶ kods: R05CB06.

Preklīniskie pētījumi liecina, ka ambroksola hidrohlorīds palielina gļotu sekrēciju respiratorajā traktā. Tas uzlabo plaušu surfaktanta veidošanos un stimulē ciliāro aktivitāti. Tā rezultātā uzlabojas gļotu transports (mukociliārais klīrens). Mukociliārā klīrensa uzlabošanās ir pierādīta klīniskās farmakoloģijas pētījumos. Gļotu sekrēcijas un mukociliārā klīrensa pastiprināšanās veicina atkrēpošanu un atvieglo klepu.

Hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) pacientiem, ilgstoša (6 mēnešus) ambroksola hidrohlorīda lietošana radīja nozīmīgu paasinājumu samazināšanos, kas kļuva acīmredzams pēc 2 mēnešu terapijas. Ambroksola hidrohlorīda grupas pacientiem slimības simptomu izpausmes novēroja ievērojami īsāku laiku, un viņiem bija ievērojami saīsināts antibiotiku lietošanas laiks, ja bija nepieciešama antibiotiku terapija. Ilgstošas iedarbības ambroksola hidrohlorīda tablešu lietošana radīja arī statistiski nozīmīgi simptomu (atklepošanas grūtības, klepus, aizdusa, auskultatīvā atradne) uzlabošanos, salīdzinot ar placebo.

Truša acs modelī ambroksola hidrohlorīdam novērota vietēja anestezējoša darbība, ko var izskaidrot ar tam piemītošo spēju bloķēt nātrija kanālus. *In vitro* pierādīts, ka ambroksola hidrohlorīds bloķē klonētu neironu nātrija kanālus; saistīšanas spēja bija atgriezeniska un atkarīga no koncentrācijas.

Pēc ambroksola hidrohlorīda lietošanas novērota paaugstināta ar antibiotiku (amoksicilīna, cefuroksīma, eritromicīna) koncentrācija bronhu un plaušu sekrētā un krēpās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Visu iekšķīgi lietojamo ambroksola hidrohlorīda tūlītējas iedarbības formu uzsūkšanās ir ātra un pilnīga, kā to pierāda lineārā atkarība, lietojot terapeitiskas devas. Maksimālais līmenis plazmā pēc tūlītējas darbības zāļu formas iekšķīgas lietošanas tiek sasniegts 1-2,5 stundu laikā, un pēc ilgstošas iedarbības zāļu formu lietošanas – apmēram pēc 6,5 stundām (vidēji). Novērotā 30 mg tabletes absolūtā bioopiejamība ir 79%. Salīdzinot ar tūlītējas iedarbības tabletēm 60 mg devā (30 mg 2 reizes dienā), ilgstošas iedarbības kapsulu relatīvā bioopiejamība bija 95% (pielāgojot devu).

Izkliede

Ambroksola hidrohlorīda sadalīšanās audos no asinīm ir ātra un izteikta, ar visaugstāko aktīvās vielas koncentrāciju plaušās. Izplatīšanās apjoms iekšķīgi lietojot ir 552 l. Terapeitiskajās devās robežās saistība ar plazmas olbaltumvielām ir apmēram 90 %.

Biotransformācija un eliminācija

Apmēram 30% iekšķīgi lietotas devas tiek eliminēti aknās pirmajā metabolisma lokā (pirmā loka metabolisms). Citādi ambroksola hidrohlorīds tiek primāri metabolizēts aknās ar glikuronīda konjugācijas starpniecību un daļēji, sašķeloties līdz dibromantranilskābei (aptuveni 10% devas) papildus dažiem citiem nenozīmīgākiem metabolītiem. Pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka par ambroksola hidrohlorīda metabolismu līdz dibromantranilskābei atbild CYP3A4.

Pēc 3 dienu iekšķīgas lietošanas, aptuveni 6% devas ir sastopami brīvā formā, bet aptuveni 26% ir sastopami saistītā veidā urīnā. Ambroksola hidrohlorīda eliminācijas terminālais pusperiods ir aptuveni 10 stundas. Kopējais klīrenss ir 660 ml/min robežās, renālais klīrenss veido apmēram 8% no kopējā klīrensa. Ir noteikts, ka pēc 5 dienu lietošanas, ar urīnu izdalās apmēram 83% kopējās ar radiotopu iezīmētās devas.

Farmakokinētika īpašās populācijās

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ambroksola hidrohlorīda izvadīšana ir samazināta, radot aptuveni 1,3-2 reizes augstāku līmeni plazmā. Sakarā ar ambroksola hidrohlorīda plašo terapeitisko intervālu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Citi

Vecums un dzimums nerada klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambroksola hidrohlorīda farmakokinētiku, tādēļ nav vajadzīga nekāda devas pielāgošana.

Uzturs neietekmē ambroksola hidrohlorīda bioopiejamību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ambroksola hidrohlorīdam ir ļoti zems akūtas toksicitātes indekss.

Atkārtotas devas pētījumos, lietojot zāles perorāli pelēm 150 mg/kg/dienā (4 nedēļas), žurkām 50 mg/kg/dienā (52 un 78 nedēļas), trušiem 40 mg/kg/dienā (26 nedēļas) un suņiem 10 mg/kg/dienā (52 nedēļas), neradās nekādas blakusparādības ("*no observed adverse effect level*", NOAEL). Netika novērota toksicitāte mērķa orgānos.

Četras nedēļas ilgā ambroksola hidrohlorīda intravenozas toksicitātes pētījumā žurkām (4, 16 un 64 mg/kg/dienā), un suņiem (45, 90 un 120 mg/kg/dienā) (3 h infūzija/dienā), netika konstatēta smaga lokāla un sistēmiska toksicitāte, tostarp histopatoloģiskas izmaiņas. Visas nevēlamās blakusparādības bija atgriezeniskas.

Pārbaudot perorālas devas līdz 3000 mg/kg/dienā žurkām un līdz 200 mg/kg/dienā trušiem, netika konstatēta ne ambroksola embriotoksicitāte, ne arī teratogenitāte. Žurku tēviņu un mātīšu auglību neietekmēja devas līdz 500 mg/kg/dienā. NOAEL perinatālās un postnatālās attīstības pētījumā bija 50 mg/kg/dienā. Ambroksola hidrohlorīda 500 mg/kg/dienā liela vidējā deva bija nedaudz toksiska

mātītēm un mazuļiem, uz ko norādīja palēnināts svara pieaugums un mazāki metieni.

Genotoksitātes pētījumos *in vitro* (Eimsa un hromosomu aberācijas tests) un *in vivo* (peļu mikronukleārie testi) netika uzrādīts nekāds ambroksola hidrohlorīda mutagēns potenciāls.

Ambroksola hidrohlorīds neuzrādīja nekādu audzēju izraisošu potenciālu kancerogenitātes pētījumos pelēm (50, 200 un 800 mg/kg/dienā 105 nedēļas) un žurkām (65, 250 un 1000 mg/kg/dienā 116 nedēļas).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Kopovidons
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Sargāt no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al blisteris, kartona kastīte.
Iepakojumā 20 vai 30 tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

98-0701

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1998. gada 11. novembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2004. gada 13. februāris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2022