PREŞEDINTE

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AMBROXOL-RICHTER 30 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine clorhidrat de ambroxol 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 186 mg.
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu o linie de rupere pe una din feţe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Ambroxol-Richter este indicat ca secretolitic:
- în tratamentul afecţiunilor bronhopulmonare acute şi cronice asociate cu secreţie anormală de mucus şi afectare a transportului mucusului;
- pre- şi post-operator, ca tratament preventiv, în afecţiunile cu risc de complicaţii pulmonare.

Ambroxol-Richter este destinat utilizării la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârstă peste 6 ani.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani: doza recomandată este de un comprimat Ambroxol-Richter (30 mg clorhidrat de ambroxol) de 3 ori pe zi pentru primele 2-3 zile, cu reducerea dozei la un comprimat de 2 ori pe zi în următoarele zile.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 12 ani:
Doza recomandată este de ½ comprimat Ambroxol-Richter (15 mg clorhidrat de ambroxol) de 2-3 ori pe zi.

Ambroxol-Richter este contraindicat la copii cu vârsta sub 6 ani (vezi pct. 4.3). Pentru copii cu vârsta mai mică de 6 ani este adecvat ambroxolul sub formă de sirop.

Insuficienţă renală, insuficienţă hepatică
La pacienţii cu funcţia renală alterată şi la cei cu boală hepatică severă, doza trebuie scăzută corespunzător sau intervalul dintre doze trebuie prelungit (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare
Ambroxol-Richter trebuie administrat după mese. Pentru potenţarea efectului secretolitic, în cursul tratamentului cu Ambroxol-Richter se recomandă un consum abundent de lichide.

Durata tratamentului
Durata tratamentului trebuie determinată individual, în funcţie de tipul şi severitatea afecţiunii. Ambroxol-Richter nu trebuie utilizat mai mult de 4-5 zile fără recomandarea medicului.

Menţiune:
Pentru adulţi, la nevoie, dozele pot fi crescute, până la 60 mg de două ori pe zi (echivalent cu 120 mg de clorhidrat de ambroxol/zi).

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
Datorită conţinutului mare de substanţă activă şi formei farmaceutice, Ambroxol-Richter nu este adecvat la copii sub 6 ani.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Au existat raportări privind reacţii cutanate severe, cum sunt eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) şi pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), asociate cu administrarea clorhidratului de ambroxol. Dacă sunt prezente simptome sau semne de erupţie cutanată progresivă (uneori asociate cu vezicule sau leziuni mucoase), tratamentul cu clorhidrat de ambroxol trebuie întrerupt imediat şi se va solicita asistenţă medicală.

Din cauza posibilei acumulări de secreţii traheobronşice, Ambroxol-Richter trebuie utilizat doar cu precauţie în cazul alterării funcţiei bronhomotorii şi cantităţilor mari de secreţii traheobronşice (de exemplu, în cazul rar al sindromului cililor imobili).

Ambroxol-Richter trebuie utilizat doar după consultarea cu un medic şi cu precauţii speciale la pacienţii cu funcţia renală alterată sau la cei cu boală hepatică severă (vezi pct. 4.2). În cazul insuficienţei renale severe, este de aşteptat acumularea metaboliţilor de ambroxol formaţi la nivel hepatic.

Deoarece mucoliticele pot distruge bariera mucoasă gastrică, ambroxol trebuie utilizat cu atenţie la pacienţii cu antecedente de boală ulceroasă.

La pacienţii cu astm bronşic ambroxolul poate intensifica tusea şi bronhospasmul.
De aceea se recomandă administrarea anterioară a unui simpatomimetic bronhodilatator.

Deoarece conţine lactoză monohidrat, pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Utilizarea concomitentă cu medicamente antitusive, de exemplu codeină, trebuie evitată, deoarece acestea pot inhiba reflexul de tuse.
Administrarea concomitentă de ambroxol şi antibiotice (amoxicilină, cefuroximă, eritromicină, doxiciclină) duce la creşterea concentraţiei antibioticului în ţesutul pulmonar.
Nu s-au semnalat alte interacţiuni medicamentoase cu relevanţă clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Clorhidratul de ambroxol traversează bariera placentară. În studiile experimentale la animale, ambroxolul nu a prezentat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale, travaliului şi dezvoltării postnatale. Nu există date suficiente privind utilizarea ambroxolului în primele 28 de săptămâni de sarcină. Experienţa clinică extensivă după a 28-a săptămână de sarcină nu a arătat existenţa vreunui efect dăunător al clorhidratului de ambroxol asupra dezvoltării fetale.
Ca urmare, utilizarea ambroxolului în timpul primelor două trimestre de sarcină nu este recomandată, iar în trimestrul 3 de sarcină ambroxolul trebuie utilizat doar după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Alăptarea
Ambroxolul se excretă în laptele matern. Cu toate că nu sunt aşteptate efecte nefavorabile asupra sugarilor, utilizarea Ambroxol-Richter în perioada de alăptare nu este recomandată.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele clorhidratului de ambroxol asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Reacţiile adverse sunt clasificate în funcţie de frecvenţă, folosind următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100, <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10000, <1/1000); foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar
Rare: reacţii de hipersensibilitate.
Cu frecvenţă necunoscută: reacţii anafilactice, inclusiv şoc anafilactic, angioedem şi prurit.

Tulburări gastro-intestinale
Frecvente: greaţă.
Mai puţin frecvente: vărsături, diaree, dispepsie şi dureri abdominale.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
Rare: erupţie cutanată tranzitorie, urticarie.
Cu frecvenţă necunoscută: reacţii adverse cutanate severe (inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică şi pustuloză exantematică generalizată acută).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale http://www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

La om până în prezent nu au fost descrise simptome specifice supradozajului. Raportările referitoare la supradozări accidentale şi/sau greşeli de medicaţie arată că simptomele observate corespund cu reacţiile adverse cunoscute ale Ambroxol-Richter, administrat în dozele recomandate. În aceste cazuri poate fi necesar tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: expectorante fără combinaţii cu antitusive, mucolitice, codul ATC: R05CB06.

Ambroxol, o benzilamină substituită, este un metabolit al bromhexinului. Diferă de bromhexin prin absenţa unei grupări metil şi prin introducerea unei grupări hidroxil în poziţie para-trans a inelului ciclohexil. Deşi mecanismul său de acţiune nu a fost încă pe deplin elucidat, în diverse studii s-au evidenţiat însă efecte secretolitice şi secretomotorii.
Acţiunea ambroxolului după administrare orală începe în medie după 30 de minute şi persistă timp de 6-12 ore, în funcţie de mărimea dozei unice.
În studii preclinice determină creşterea cantităţii de secreţie bronşică seroasă. Se crede că transportul mucusului este favorizat de reducerea vâscozităţii şi de activarea epiteliului ciliat.
Ambroxolul induce activarea sistemului surfactant prin acţiunea directă asupra pneumocitelor de tip II de la nivelul alveolelor şi asupra celulelor Clara de la nivelul căilor aeriene mici.
Promovează la nivel alveolar şi bronşic formarea şi eliminarea materialului tensioactiv, în plămânul fetal şi în cel de adult. Aceste efecte au fost evidenţiate în culturi celulare şi *in vivo* la diferite specii.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Ambroxolul este bine absorbit după administrarea orală de forme farmaceutice ale căror mecanism de cedare/eliberare este nemodificat. Concentraţia plasmatică maximă se atinge la aproximativ 0,5 până la 3 ore după administrare.

Distribuţie
Biodisponibilitatea este în jur de 70 %. Distribuţia ambroxolului administrat oral, i.v. şi i.m. din sânge către ţesuturi este rapidă, cea mai mare concentraţie în substanţă activă fiind la nivel pulmonar. Ambroxolul trece prin bariera hemato-encefalică, prin placentă şi în laptele matern.

Metabolizare
Circa 30% din doza de substanţă administrată oral este metabolizată la trecerea prin primul pasaj hepatic.
Studii pe microzomi din celule hepatice umane au arătat că CYP3A4 este izoforma predominantă responsabilă pentru metabolizarea ambroxolului. Ambroxolul este metabolizat în principal prin conjugare la nivelul ficatului.

Eliminare
Timpul de înjumătăţire este în medie de 7,5 ore. Eliminarea este în principal urinară, sub forma a doi metaboliţi excretaţi sub formă glucuronoconjugată.
Clearance-ul ambroxolului în insuficienţă hepatică scade cu 20-40%. În caz de insuficienţă renală severă creşte timpul de eliminare a metaboliţilor ambroxolului.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Toxicitatea acută a ambroxolului este mică. În studii cu doze repetate, cu durată de până la 6 luni, dozele orale de 150 mg/kg/zi timp de 4 săptămâni la şoarece, 50 mg/kg/zi timp de 52 şi 78 săptămâni la şobolan, 40 mg/kg/zi timp de 26 săptămâni la iepure şi 10 mg/kg/zi timp de 52 săptămâni la câine, s-au dovedit a fi doze fără efect advers ("no observed adverse effect level – NOAEL").

Pentru ambroxol nu a fost găsit nici un organ ţintă, din punct de vedere toxicologic. Studiile de toxicitate efectuate cu 4, 16 şi 64 mg clorhidrat de ambroxol/kg/zi la şobolan şi 45, 90 şi 120 mg clorhidrat de ambroxol/kg /zi (perfuzie 3 ore/zi) la câine, nu au arătat toxicitate locală şi sistemică severă, inclusiv modificări histopatologice. Toate reacţiile adverse au fost reversibile.

În studiile cu doze orale de până la 3000 mg/kg/zi la şobolan şi de până la 200 mg/kg/zi la iepure, ambroxolul nu a avut efect embriotoxic sau teratogen. La doze de până la 500 mg/kg/zi nu a fost

afectată fertilitatea şobolanilor masculi sau femele. Nivelul dozei fără efect advers ("NOAEL") în timpul perioadei de dezvoltare peri- şi postnatală a fost de 50 mg/kg/zi.

Doza de 500 mg/kg/zi a fost uşor toxică pentru femelele şi puii de câine (creştere întârziată a greutăţii corporale şi număr scăzut de pui).

În testele de genotoxicitate *in vitro* (test Ames şi test de aberaţie cromozomială) şi *in vivo* (test pe micronuclei de şoarece), clorhidratul de ambroxol nu a prezentat proprietăţi mutagene.

În testele de carcinogenitate efectuate la şoareci (50, 200 şi 800 mg/kg/zi, timp de 105 săptămâni) şi la şobolani (65, 250 şi 1000 mg/kg/zi, timp de 116 săptămâni), clorhidratul de ambroxol nu a arătat potenţial cancerigen.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Ludipress:
- lactoză monohidrat
- povidonă K30
- crospovidonă

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureş, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

9183/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2006
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2016

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale http://www.anm.ro.