

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ambroxol Arena 30 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de ambroxol 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 65,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate sub formă de discuri, cu suprafața ușor convexă de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ambroxol Arena este indicat ca secretolitic în tratamentul afecțiunilor bronșice acute și episoadelor de acutizare ale bronhopneumopatiei sau ale altor afecțiuni bronhopulmonare cronice asociate cu secreție anormală de mucus și afectare a transportului mucusului.

4.2 Doze și mod de administrare

Ambroxol Arena este destinat tratamentului la adulți.

Doze

Doza recomandată este de 1 comprimat de 3 ori pe zi.

Efectul terapeutic poate fi intensificat prin administrarea a 2 comprimate Ambroxol Arena (60 mg clorhidrat de ambroxol) pe zi, administrate oral în două prize.

Ambroxol Arena nu trebuie utilizat mai mult de 4-5 zile fără recomandarea unui medic.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite cu o cantitate suficientă de lichid.

Ambroxol Arena poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidrat de ambroxol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

În caz de insuficiență renală sau afecțiune hepatică severă, Ambroxol Arena trebuie utilizat numai la recomandarea medicului.

În cazul insuficienței renale severe, este de așteptat acumularea metaboliților de ambroxol formați la nivel hepatic.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă a ambroxolului și antibioticelor (amoxicilină, cefuroximă, eritromicină, doxiciclină) duce la o creștere a concentrației de antibiotice în țesutul pulmonar.

Utilizarea concomitentă cu medicamente antitusive, de exemplu codeină, trebuie evitată, deoarece acestea pot inhiba reflexul de tuse.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea ambroxolului la femeile gravide. Acest lucru este valabil până la 28 de săptămâni de sarcină. În studiile experimentale la animal, ambroxolul nu a prezentat efecte teratogene (vezi pct. 5.3). Ambroxol Arena trebuie utilizat în timpul sarcinii doar după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu, mai ales în timpul primului trimestru.

Alăptarea

La animale, ambroxolul se excretă în lapte. Deoarece nu există experiență corespunzătoare la om până în prezent, Ambroxol Arena trebuie utilizat în timpul alăptării doar după o atentă evaluare a raportului risc/beneficiu.

Fertilitatea

Studiile nonclinice nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte privitoare la fertilitate

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ambroxol Arena nu are efect sau are efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme și prezentate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață.

Mai puțin frecvente: diaree, vărsături, dispepsie, dureri abdominale

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: erupție cutanată tranzitorie, urticarie

Cu frecvență necunoscută: Reacții adverse cutanate severe (inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică și pustuloză exantematică generalizată acută)

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții de hipersensibilitate

Cu frecvență necunoscută: reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic, angioedem și prurit

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului

Simptomele supradozajului la om nu se cunosc.

În studiile la animale s-au constatat sialoree, vărsături, hipotensiune arterială.

Tratamentul supradozajului

În caz de supradozaj este necesară supravegherea funcției circulatorii, luându-se măsuri terapeutice adecvate.

Datorită toxicității scăzute nu se impun măsuri urgente de accelerare a eliminării sau de reducere a absorbției.

Datorită profilului farmacocinetic (volum de distribuție mare, legare mare de proteine), nu sunt utile eliminarea prin dializă sau diureză forțată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: expectorante, exclusive combinațiile cu antitusive, mucolitice, codul ATC: R05CB06.

Ambroxol, o benzilamină substituită, este un metabolit al bromhexinului. Diferă de bromhexin prin absența unei grupări metil și prin introducerea unei grupări hidroxil în poziție para-trans a inelului ciclohexil. Deși mecanismul său de acțiune nu a fost încă pe deplin elucidat, în diverse studii s-au evidențiat însă efecte secretolitice și secretomotorii.

În medie, după administrarea pe cale orală acțiunea sa începe după 30 de minute și persistă timp de 6-12 ore, în funcție de mărimea dozei unice.

În studii preclinice, determină creșterea cantității de secreție bronșică seroasă. Se crede că transportul mucusului este favorizat de reducerea vâscozității și de activarea epiteliului ciliat.

Ambroxol induce activarea sistemului surfactant prin acțiunea directă asupra pneumocitelor de tip II de la nivelul alveolelor și asupra celulelor Clara de la nivelul căilor aeriene mici.

Stimulează formarea și eliminarea materialului tensioactiv la nivel alveolar și bronșic, în plămânil fetal și în cel de adult. Aceste efecte au fost evidențiate în culturi celulare și *in vivo* la diferite specii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Clorhidratul de ambroxol este rapid și complet absorbit după administrarea orală de forme cu eliberare imediată. Concentrația plasmatică maximă se atinge la aproximativ 1 până la 2.5 ore după administrarea formelor farmaceutice cu cedare imediată și după o medie de 6,5 ore după administrarea orală a formelor farmaceutice cu eliberare prelungită/modificată. Biodisponibilitatea absolută după administrarea unui comprimat de 30 mg a fost de 79%. S-a arătat că biodisponibilitate relativă a capsulelor cu eliberare prelungită a fost de 95% prin comparație cu o doză zilnică totală de 60 mg (30 mg de două ori pe zi) administrate sub formă de comprimate cu eliberare imediată.

Distribuție

Distribuția clorhidratului de ambroxol din sânge către țesuturi este rapidă și pronunțată, cea mai mare concentrație în substanță activă fiind la nivel pulmonar. Volumul de distribuție după administrare orală a fost estimat la 552 l. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 89% la doze terapeutice.

Metabolism și eliminare

Circa 30% din doza de substanță administrată oral este metabolizată la trecerea prin primul pasaj hepatic/metabolic. Altfel, clorhidratul de ambroxol este metabolizat primar în ficat prin glucuronidare și o mică porțiune în acid dibromantranilic (aproximativ 10% din doză), cu excepția unor metaboliți minori. Studii pe microzomi din celule hepatice umane au arătat că CYP3A4 este izoforma predominantă responsabilă pentru metabolizarea clorhidratului de ambroxol în acid dibromantranilic.

După 3 zile de administrare orală, aproximativ 6% din doză se regăsește ca atare, în timp ce aproximativ 26% din doză se regăsește într-o formă conjugată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a clorhidratului de ambroxol este de aproximativ 10 ore. Eliminarea totală are o medie de 660 ml/min, în timp ce clearance-ul renal reprezintă circa 8% din clearance-ul total.

Grupe speciale de pacienți

La pacienți cu insuficiență hepatică, eliminarea clorhidratului de ambroxol este redusă, rezultând concentrații plasmetice mai mari de 1,3 până la 2 ori. Din cauza concentrațiilor terapeutice mari, nu este necesară o modificare a dozei.⁵

Alte grupe de pacienți:

Nu s-a dovedit că vârsta și sexul afectează proprietățile farmacocinetice ale ambroxolului în mod semnificativ din punct de vedere clinic și din această cauză nu este necesară o modificare a dozei.

Nu s-a dovedit că alimentele influențează biodisponibilitatea clorhidratului de ambroxol.

5.3 Date preclinice de siguranță

Clorhidratul de ambroxol are un nivel scăzut al toxicității acute.

După administrarea de doze orale de 150 mg/kg/zi (șoarece, 4 săptămâni), 50 mg/kg/zi (șobolan, 52 și 78 săptămâni), 40 mg/kg/zi (iepure, 26 săptămâni) și 10 mg/kg/zi (câine, 52 săptămâni) produsul s-a încadrat în categoria dozelor fără efect advers ("no observed adverse effect level – NOAEL"). Pentru ambroxol nu a fost găsit nici un organ țintă, din punct de vedere toxicologic.

În studii de patru săptămâni cu doze toxice repetate de clorhidrat de ambroxol administrat intravenos la șobolani (4, 14 și 64 mg/kg/zi) și la câini (45, 90 și 120 mg/kg/zi (în perfuzii la 3 ore/zi)) nu a dovedit apariția de efecte toxice grave locale sau sistemice, inclusiv histopatologice. Toate efectele adverse au fost reversibile.

Nu s-a dovedit că clorhidratul de ambroxol poate fi embriotoxic sau teratogen în studii cu doze administrate oral de până la 3.000 mg/kg/zi la șobolan și de până la 200 mg/kg/zi la iepure. La doze de până la 500 mg/kg/zi nu a fost afectată fertilitatea șobolanilor masculi sau femele.

Nivelul dozei fără efect advers ("NOAEL") în timpul perioadei de dezvoltare peri- și postnatală a fost de 50 mg/kg, în timp ce doza de 500 mg/kg a fost ușor toxică pentru femelele și puii de câine, așa cum a rezultat prin observarea întârzierii creșterii în greutatea corporală și în reducerea dimensiunilor.

Clorhidratul de ambroxol nu prezintă proprietăți mutagene, conform studiilor de genotoxicitate *in vitro* (testul Ames și testul aberațiilor cromozomiale) și *in vivo* (testul pe micronuclei).

Clorhidratul de ambroxol nu a evidențiat un potențial cancerigen în studiile la șoarece (50, 200 și 800 mg/kg/zi) și șobolan (65, 250 și 1000 mg/kg/zi), după ce au fost supuși unei diete 105 și respectiv 116 săptămâni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.
Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București, cod 024022,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8198/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .