

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AMBROXOL-RICHTER 30 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de ambroxol 30 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

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

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ambroxol-Richter este indicat ca secretolitic:

- în tratamentul afecțiunilor bronhopulmonare acute și cronice asociate cu secreție anormală de mucus și afectare a transportului mucusului;
- pre- și post-operator, ca tratament preventiv, în afecțiunile cu risc de complicații pulmonare.

Ambroxol-Richter este destinat utilizării la adulți, adolescenți și copii cu vârstă peste 6 ani.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Adulți și adolescenți 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 și 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.

*Insuficiență renală, insuficiență hepatică*

La pacienții cu funcția renală alterată și 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 potențarea efectului secretolitic, în cursul tratamentului cu Ambroxol-Richter se recomandă un consum abundent de lichide.

### Durata tratamentului

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

### Mențiuni:

Pentru adulți, 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 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Datorită conținutului mare de substanță activă și formei farmaceutice, Ambroxol-Richter nu este adecvat la copii sub 6 ani.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Au existat raportări 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.

Din cauza posibilei acumulări de secreții traheobronșice, Ambroxol-Richter trebuie utilizat doar cu precauție în cazul alterării funcției bronhomotorii și cantităților mari de secreții traheobronșice (de exemplu, în cazul rar al sindromului cililor immobili).

Ambroxol-Richter trebuie utilizat doar după consultarea cu un medic și cu precauții speciale la pacienții cu funcția renală alterată sau la cei cu boală hepatică severă (vezi pct. 4.2). În cazul insuficienței renale severe, este de așteptat acumularea metaboliților de ambroxol formați la nivel hepatic.

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

La pacienții cu astm bronșic ambroxolul poate intensifica tusea și bronhospasmul. De aceea se recomandă administrarea anterioară a unui simpatomimetic bronhodilatator.

Deoarece conține lactoză monohidrat, 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 cu medicamente antitusive, de exemplu codeină, trebuie evitată, deoarece acestea pot inhiba reflexul de tuse.

Administrarea concomitentă de ambroxol și antibiotice (amoxicilină, cefuroximă, eritromicină, doxiciclină) duce la creșterea concentrației antibioticului în țesutul pulmonar.

Nu s-au semnalat alte interacțiuni medicamentoase cu relevanță clinică.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și 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 și dezvoltării postnatale. Nu există date suficiente privind utilizarea ambroxolului în primele 28 de săptămâni de sarcină. Experiența clinică extensivă după a 28-a săptămână de sarcină nu a arătat existența 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 așteptate efecte nefavorabile asupra sugarilor, utilizarea Ambroxol-Richter în perioada de alăptare nu este recomandată.

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

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

##### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Rare: reacții de hipersensibilitate.

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

##### *Tulburări gastro-intestinale*

Frecvente: greață.

Mai puțin frecvente: vărsături, diaree, dispepsie și 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).

#### 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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și 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 și/sau greșeli de medicație arată că simptomele observate corespund cu reacțiile adverse cunoscute ale Ambroxol-Richter, administrat în dozele recomandate. În aceste cazuri poate fi necesar tratament simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: expectorante fără combinații 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.

Acțiunea ambroxolului după administrare orală începe în medie 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 epitelului ciliat.

Ambroxolul 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.

Promovează la nivel alveolar și bronșic formarea și eliminarea materialului tensioactiv, în plămânilor 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*

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

### *Distribuție*

Biodisponibilitatea este în jur de 70 %. Distribuția ambroxolului administrat oral, i.v. și i.m. din sânge către țesuturi este rapidă, cea mai mare concentrație în substanță activă fiind la nivel pulmonar.

Ambroxolul trece prin bariera hemato-encefalică, prin placentă și în laptele matern.

### *Metabolizare*

Circa 30% din doza de substanță 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 înjumătățire este în medie de 7,5 ore. Eliminarea este în principal urinară, sub forma a doi metaboliți excretați sub formă glucuronoconjugată.

Clearance-ul ambroxolului în insuficiență hepatică scade cu 20-40%. În caz de insuficiență renală severă crește timpul de eliminare a metaboliților ambroxolului.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

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 șoarece, 50 mg/kg/zi timp de 52 și 78 săptămâni la șobolan, 40 mg/kg/zi timp de 26 săptămâni la iepure și 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 țintă, din punct de vedere toxicologic. Studiile de toxicitate efectuate cu 4, 16 și 64 mg clorhidrat de ambroxol/kg/zi la șobolan și 45, 90 și 120 mg clorhidrat de ambroxol/kg /zi (perfuzie 3 ore/zi) la câine, nu au arătat toxicitate locală și sistemică severă, inclusiv modificări histopatologice. Toate reacțiile adverse au fost reversibile.

În studiile cu doze orale de până la 3000 mg/kg/zi la șobolan și 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 șobolanilor masculi sau femele. Nivelul dozei fără efect advers (“NOAEL”) în timpul perioadei de dezvoltare peri- și postnatală a fost de 50 mg/kg/zi.

Doza de 500 mg/kg/zi a fost ușor toxică pentru femelele și puii de câine (creștere întârziată a greutateii corporale și număr scăzut de pui).

În testele de genotoxicitate *in vitro* (test Ames și test de aberație cromozomială) și *in vivo* (test pe micronuclei de șoarece), clorhidratul de ambroxol nu a prezentat proprietăți mutagene.

În testele de carcinogenitate efectuate la șoareci (50, 200 și 800 mg/kg/zi, timp de 105 săptămâni) și la șobolani (65, 250 și 1000 mg/kg/zi, timp de 116 săptămâni), clorhidratul de ambroxol nu a arătat potențial cancerigen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Ludipress:

lactoză monohidrat

povidonă K30

crospovidonă

Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 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 din PVC/Al a câte 10 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter România S.A.

Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureș, România

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9183/2016/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

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

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2016

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