

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

neobronchin 15 mg mehke pastile

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka pastila vsebuje 15 mg ambroksolijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena mehka pastila vsebuje 411,9-473,4 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka pastila

Svetlo rjave, ploščate, okrogle mehke pastile, premera 18,5 mm z okusom po poprovi meti in evkaliptu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sekretolitično zdravljenje akutnih in kroničnih bronhopulmonalnih boleznih povezanih z motnjo tvorbe in transporta sluzi.

Zdravilo neobronchin je indicirano pri odraslih in otrocih, starejših od 6 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Če ni drugače predpisano, je priporočen odmerek:

Pediatrična populacija

Otroci, stari od 6 do 12 let

Običajno je treba raztopiti v ustih 1 mehko pastilo 2- do 3-krat na dan (kar ustreza 30-45 mg ambroksolijevega klorida na dan).

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

Običajno je treba raztopiti v ustih 2 mehki pastili 3-krat na dan prva 2 do 3 dni (kar ustreza 90 mg ambroksolijevega klorida na dan) in nato 2 mehki pastili 2-krat na dan (kar ustreza 60 mg ambroksolijevega klorida na dan).

Odrasli

Povečanje učinka je možno doseči s 60 mg odmerki ambroksolijevega klorida 2-krat na dan (kar ustreza 120 mg ambroksolijevega klorida na dan).

Bolniki z okvaro ledvic in/ali jeter

Ambroksol se v glavnem izloča iz ledvic v obliki presnovkov, ki se tvorijo v jetrih. V prisotnosti okvare ledvic ali težke hepatopatije, se zdravilo neobronchin lahko uporabi samo po predhodnem posvetu z zdravnikom.

Zdravila neobronchin se brez priporočila zdravnika ne sme jemati več kot 4 do 5 dni.

Način uporabe

Mehke pastile raztopite v ustih neodvisno od obrokov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zaradi velike vsebnosti zdravilne učinkovine se zdravila neobronchin ne sme dajati otrokom, mlajšim od 6 let. Za majhne otroke so na voljo druge farmacevtske oblike ambroksolijevega klorida, kot so sirup in peroralna raztopina, ki imajo manjšo vsebnost zdravilne učinkovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poročali so, da so z dajanjem ambroksola povezane hude kožne reakcije, kot so multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP). Če so prisotni simptomi ali znaki progresivnega kožnega izpuščaja (včasih povezan z mehurji ali lezijami na sluznici), je treba takoj prekiniti zdravljenje z ambroksolom in se posvetovati z zdravnikom.

Če sta prisotna oslabljen bronhomotoričen odgovor in velike količine sluzi (npr. pri redkem malignem ciliarnem sindromu), je treba zdravilo neobronchin jemati previdno zaradi možnosti zastajanja sluzi.

V prisotnosti okvare ledvic ali težke hepatopatije, se zdravilo neobronchin lahko uporabi samo po predhodnem posvetu z zdravnikom. Kot pri vsakem zdravljenju z zdravilom, ki se presnavlja v jetrih, kateri sledi izločanje preko ledvic, se lahko v prisotnosti hude insuficience ledvic pričakuje kopičenje presnovkov ambroksolijevega klorida, ki se tvorijo v jetrih.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z intoleranco za histamin. Dolgotrajnemu zdravljenju teh bolnikov se je treba izogniti, ker zdravilo neobronchin vpliva na presnavljanje histamina in lahko vodi do pojava intolerance (npr. glavoboli, obilen nosni izcedek, srbečica).

To zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Ena mehka pastila vsebuje 411,9-473,4 mg sorbitola.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila neobronchin in antitusikov lahko povzroči nevarno zastajanje sluzi zaradi oslabljenega refleksa kašlja. Zato se ta kombinacija uporablja le, če je to nujno potrebno.

Ob sočasnem zdravljenju z ambroksolom so opazili povečano penetracijo antibiotikov, kot so amoksisilin, cefuroksim, eritromicin in doksiciklin v bronhialni sekret.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ambroksolijev klorid prehaja preko placent. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni/fetalni razvoj, porod ali poporodni razvoj. Obsežne klinične izkušnje kažejo, da po 28 tednu nosečnosti ni dokaza o škodljivih učinkih na plod.

Vendar je treba upoštevati običajne previdnostne ukrepe, ki veljajo za uporabo zdravil v obdobju nosečnosti.

Posebno v prvem trimestru nosečnosti se uporabe zdravila neobronchin ne priporoča.

Dojenje

Ambroksolijev klorid se izloča v materino mleko.

Kljub temu, da neugodnih učinkov zdravila neobronchin na dojene novorojence ni pričakovati, se uporabe zdravila neobronchin pri materah, ki dojijo ne priporoča.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni dokaza o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti. Pogostnostne skupine so definirane kot:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Po uporabi zdravila neobronchin so opazovali naslednje neželene učinke:

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivostne reakcije

Neznana pogostnost: anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, angioedemom in pruritusom

Bolezni živčevja

pogosti: disgevizija (npr. spremenjen okus)

Bolezni prebavil in bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: navzea, oralna in faringealna hipoestezija

občasni: bruhanje, driska, dispepsija, bolečina v trebuhu, suha usta

neznana pogostnost: sialoreja (povečano izločanje sline), rinoreja (izločanje sekreta iz nosu), suho grlo, zaprtje

Bolezni kože in podkožja

Redki: izpuščaj, urtikarija

Neznana pogostnost: hude kožne neželene reakcije (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo in akutno generalizirano eksantematozno pustulozo)

Bolezni sečil

neznana pogostnost: dizurija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika
Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2
SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Do danes pri ljudeh ni poročil o specifičnih simptomih prevelikega odmerjanja.

Na podlagi primerov o prevelikem odmerjanju po nesreči in/ali poročil o napakah pri zdravljenju so bili simptomi, ki so jih opazili v skladu z znanimi neželenimi učinki zdravila neobronchin pri odmerjanju ob priporočenih odmerkih in lahko, da bo potrebno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada, mukolitiki
Oznaka ATC: R05CB06

Ambroksol, substituiran benzilamin, je presnovek bromheksina. Od bromheksina se razlikuje po odsotnosti metilne skupine in prisotnosti hidroksilne skupine na para – trans poziciji cikoheksilnega obroča. Čeprav mehanizem delovanja ni bil popolnoma pojasnjen, so v različnih študijah ugotovili sekretolitičen in sekretomotoren učinek.

Po peroralnem odmerjanju nastopi učinek v povprečno 30 minutah in traja 6–12 ur, odvisno od odmerka.

Raziskave na živalih kažejo, da ambroksol poveča delež seroznega bronhialnega izločka. Zmanjšanje viskoznosti in aktivacija migetalčnega epitelija sta namenjeni povečanju transporta sluzi.

Ambroksol učinkuje tako, da spodbudi površinski sistem z direktnim delovanjem na pnevmocite tipa 2 v pljučnih mešičkih in celic Clara na površini manjših dihalnih poti.

Pri pljučnih ploda in odraslih pljučnih poveča sintezo in izločanje površinsko aktivne snovi v alveolarnem in bronhialnem delu pljuč. Ta učinek je bil dokazan na celičnih kulturah in *in vivo* pri različnih vrstah.

Klinične študije so potrdile, da ima ambroksolijev klorid lastnosti lokalnega anestetika, ki so koristne v klinični uporabi.

Poleg tega je bil v različnih predkliničnih študijah opažen antioksidativni učinek ambroksola. Klinične pomembnosti iz teh študij ni mogoče določiti.

Po dajanju ambroksola se je koncentracija antibiotikov amoksicilina, cefuroksima, eritromicina in doksaciklina povečala v izpljunku in bronhialnem izločku. Klinične pomembnosti tega dogodka ni mogoče določiti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ambroksol se po peroralnem dajanju hitro in skoraj v celoti absorbira. Po peroralnem dajanju je t_{max} 1-3 ure. Absolutna biološka uporabnost po peroralnem dajanju se zmanjša za eno tretjino pri prvem prehodu skozi jetra.

Ambroksol prehaja v možgansko tekočino preko placente in v materino mleko.

Porazdelitev

Zaradi obsežne vezave na plazemske beljakovine, velikega volumna distribucije in počasne redistribucije iz tkiv v kri ni pričakovati znatnega izločanja ambroksola pri dializi ali vsiljeni diurezi. Vezava na beljakovine v plazmi znaša približno 85 % (80 % do 90 %).

Biotransformacija

Pri biotransformaciji nastajajo presnovki, ki se izločajo preko ledvic (npr. dibromo antranilna kislina, glukuronidi).

Izločanje

Do 90 % ambroksola se izloči preko ledvic v obliki presnovkov, ki nastanejo v jetrih. Manj kot 10 % prek ledvic izločenih presnovkov se izloči kot ambroksol v nespremenjeni obliki. Končni razpolovni čas v plazmi je 7-12 ur. Skupni razpolovni čas ambroksola in njegovih presnovkov v plazmi je približno 22 ur.

V primerih hudih boleznijeter je očistek ambroksola zmanjšan za 20-40 %. V primeru hude okvare ledvic je razpolovni čas izločanja presnovkov ambroksola podaljšan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ambroksolijev klorid ima nizek indeks akutne toksičnosti. V študijah pri ponavljajočih odmerkih so bili peroralni odmerki 150 mg/kg/dan (miš, 4 tedne), 50 mg/kg/dan (podgana, 52 in 78 tednov), 40 mg/kg/dan (kunec, 26 tednov) in 10 mg/kg/dan (pes, 52 tednov) najvišji testni odmerki, pri katerih niso bili opaženi nobeni neželeni učinki (NOAEL- "no observed adverse effect level"). Ciljnih organov toksičnosti niso odkrili. Študije toksičnosti pri katerih so 4 tedne dajali ambroksolijev klorid intravensko podganam (4, 16 in 64 mg/kg/dan) in psom (45, 90 in 120 mg/kg/dan (infuzija 3 h/dan)) niso pokazale resne lokalne in sistemske toksičnosti vključno s histopatologijo. Vsi neželeni učinki so bili reverzibilni.

Ambroksolijev klorid ni bil ne embriotoksičen, ne teratogen, če so ga preskušali pri peroralnih odmerkih do 3000 mg/kg/dan pri podganah in do 200 mg/kg/dan pri kuncih. Plodnost pri podganjih samcih in samicah ni bila prizadeta do odmerkov 500 mg/kg/dan. V študiji perinatalnega in postnatalnega razvoja je bila NOAEL 50 mg/kg/dan.

Pri odmerkih 500 mg/kg/dan je bil ambroksolijev klorid malo toksičen za samice-matere in mladiče, kar se kaže v zastoju telesne teže in v zmanjšanju velikosti zaroda.

Študije genotoksičnosti *in vitro* (Amesov test in test kromosomskih aberacij) in *in vivo* (mišji mikronukleusni test) niso pokazale mutagenega potenciala ambroksolijevega klorida.

Študije kancerogenosti ambroksolijevega klorida niso pokazale tumorogenega potenciala pri miših, ki so prejemale prehranski dodatek 105 tednov (50, 200 in 800 mg/kg/dan), oziroma pri podganah, ki so prejemale prehranski dodatek 116 tednov (65, 250 in 1000 mg/kg/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

tekoči sorbitol, nekristalizirajoči (E420)
zmes sorbitola, manitola in hidrogeniranega hidroliziranega škroba v razmerju 31:3:66
arabski gumi
eterično olje poprove mete
eterično olje evkalipta
natrijev saharinat
parafin, redko tekoči
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s pretisnim omotom iz PVC/PVDC in aluminijske folije.

Vsebina: pakiranje s po 20 mehкими pastilami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

DIVAPHARMA GmbH
Motzener Straße 41
12277 Berlin
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/01970/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 3. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.4.2017