

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BROXIVAN 3 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml perorálneho roztoku obsahuje 3 mg ambroxólium-chloridu.
Päť ml perorálneho roztoku obsahuje 15 mg ambroxólium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom: kyseliny benzoová
Tento liek obsahuje 0,51 mg kyseliny benzoovej v jednom ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok
Bezfarebná až mierne žltkastá, číra tekutina s príchuťou vanilky a čerešne.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mukolytická liečba produktívneho kašľa pri akútnych alebo chronických bronchopulmonálnych ochoreniach spojených s abnormálnym vylučovaním hlienu a zhoršeným transportom hlienu, u dospelých a detí starších ako 2 roky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Bez porady s lekárom nemá liečba trvať viac ako 5 dní.

Dávkovanie

Dospelí

10 ml (30 mg ambroxólium-chloridu), 3-krát denne (každých 8 hodín), čo znamená denne maximálne 90 mg ambroxólium-chloridu.

Pediatrická populácia

Dospievajúci starší ako 12 rokov

10 ml (30 mg ambroxólium-chloridu), 3-krát denne (každých 8 hodín), čo znamená denne maximálne 90 mg ambroxólium-chloridu.

Deti od 6 do 12 rokov

5 ml (15 mg ambroxólium-chloridu), 2 – 3-krát denne (podľa potreby každých 8 – 12 hodín), čo znamená maximálne 45 mg ambroxólium-chloridu denne. Po 2 – 3 dňoch, akonáhle sa pacientovi zlepši zdravotný stav, môže byť dávkovací režim znížený na dvakrát denne každých 12 hodín.

Deti od 2 do 5 rokov

2,5 ml (7,5 mg ambroxólium-chloridu), 3-krát denne (každých 8 hodín), čo znamená denné maximum 22,5 mg ambroxólium-chloridu. Po 2 – 3 dňoch, akonáhle sa pacientovi zlepši zdravotný stav, môže byť dávkovací režim znížený na dvakrát denne každých 12 hodín. U tejto populácie je toto potrebné konzultovať s lekárom.

Deti do 2 rokov

Tento liek je kontraindikovaný u detí mladších ako 2 roky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

V prípade stredne závažnej až závažnej poruchy funkcie obličiek/pečene sa má dávka ambroxólium-chloridu upraviť (pozri časti 4.4).

Spôsob podávania

BROXIVAN je na perorálne použitie.

BROXIVAN sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Na uľahčenie podávania perorálneho roztoku balenie obsahuje odmerku.

Bez porady s lekárom nemá liečba trvať viac ako 5 dní. V prípade akútnych respiračných stavov je potrebné vyhľadať lekársku pomoc, ak sa príznaky po 5 dňoch liečby nezlepšia alebo zhoršia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

V prípade zriedkavých dedičných chorôb, pri ktorých je inkompatibilita s pomocnou látkou lieku (pozri časť 4.4), je použitie lieku kontraindikované.

Tento liek je kontraindikovaný u detí mladších ako 2 roky.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V prípade poruchy funkcie obličiek alebo závažného ochorenia pečene sa má ambroxol používať iba po konzultácii s lekárom. Tak ako pri každom lieku s hepatálnym metabolizmom, po ktorom nasleduje renálna eliminácia, v prípade závažného poškodenia funkcie obličiek možno očakávať akumuláciu metabolitov ambroxolu generovaných v pečeni.

Pri akútnych respiračných indikáciách je potrebné vyhľadať lekársku pomoc, ak sa príznaky počas liečby nezlepšia alebo zhoršia.

Pacienti so známym nedostatkom bronchomotorických funkcií sa majú vyhnúť užívaniu mukolytických liekov, pokiaľ nie sú pod dohľadom lekára kvôli riziku hromadenia veľkého množstva hlienu.

V súvislosti s podávaním ambroxolu boli hlásené závažné kožné reakcie ako multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP). Ak sú prítomné príznaky alebo prejavy progresívnej kožnej vyrážky (niekedy spojené s pľuzgiermi alebo slizničnými léziami), liečba ambroxolom sa má ihneď prerušiť a treba vyhľadať lekársku pomoc.

U pacientov s histamínovou intoleranciou je potrebná opatnosť. U týchto pacientov sa treba vyhnúť dlhodobej liečbe, pretože ambroxol ovplyvňuje metabolizmus histamínu a môže viesť k príznakom intolerancie (napr. bolesť hlavy, nádcha, svrbenie).

Keďže mukolytiká môžu narušiť bariéru sliznice žalúdka, ambroxol sa má používať s opatnosťou u pacientov s anamnézou vredovej choroby.

Pediatrická populácia

Pretrvávajúci alebo opakujúci sa kašeľ u detí vo veku od 2 do 4 rokov si pred liečbou vyžaduje lekársku diagnostiku.

Tento liek obsahuje 0,51 mg kyseliny benzoovej v jednom ml.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli hlásené žiadne klinicky relevantné interakcie s inými liekmi.

Súčasná podávanie ambroxólium-chloridu s antitusikami môže viesť k akumulácii veľkého množstva bronchiálnych sekrétov v dôsledku zníženého reflexu kašľa. Podávanie týchto terapeutických kombinácií sa má vykonávať s opatnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Predklinické štúdie teratogenity a klinické skúsenosti po 28. týždni gravidity nepreukázali škodlivé účinky na plod. Počas podávania lieku v tehotenstve je však potrebné použiť obvyklé preventívne opatrenia. Ambroxólium-chlorid sa preto neodporúča najmä v prvom trimestri gravidity.

Dojčenie

Ambroxólium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa neodporúča, pretože nie sú dostatočné skúsenosti s používaním ambroxolu u ľudí.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú dôkazy o výskyte účinkov ambroxolu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch ambroxolu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sa definujú podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov nemožno určiť).

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: reakcie z precitlivenosti

Neznáme: anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku, angioedému a svrbenia

Poruchy nervového systému

Časté: dysgeúzia (porucha chuti a iné)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: faryngálna hypoestézia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, orálna hypoestézia

Menej časté: hnačka, vracanie, dyspepsia, sucho v ústach, bolesť brucha

Zriedkavé: sucho v hrdle

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: vyrážka, žihľavka

Neznáme: závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane multiformného erytému, Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú popísané žiadne účinky predávkovania u ľudí.

Na základe hlásení o náhodnom predávkovaní alebo chybách pri podávaní sú pozorované symptómy v súlade so známymi vedľajšími účinkami ambroxolu v odporúčaných dávkach a ak sa vyskytnú, má sa podať symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitusiká a lieky proti nachladnutiu; Expektoranciá s výnimkou kombinácie s antitusikami; Mukolytiká; ATC kód: R05CB06

Mechanizmus účinku

Ambroxol, substituovaný benzylamín, je metabolit brómhexínu. Líši sa od brómhexínu neprítomnosťou metylovej skupiny a zavedením hydroxylovej skupiny do polohy para-trans cyklohexylového kruhu. Napriek tomu, že mechanizmus jeho účinku ešte nebol úplne objasnený, pri rôznych výskumoch sa zistili mukolytické a sekretomotorické účinky.

Farmakodynamické účinky

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že ambroxólium-chlorid zvyšuje sekréciu dýchacieho traktu.

Zvyšuje produkciu pľúcnych povrchovo aktívnych látok a stimuluje ciliárnu aktivitu. Tieto účinky majú za následok zlepšený tok a transport hlienu (mukociliárny klírens).

Zlepšenie mukociliárneho klírensu bolo preukázané v klinických farmakologických štúdiách. Stimuláciou sekrécie tekutín a mukociliárneho klírensu uvoľňuje spútum a uľahčuje vykašliavanie.

U pacientov s CHOCHP viedla dlhodobá (6-mesačná) liečba ambroxolom k významnému zníženiu exacerbácií, čo sa ukázalo po 2 mesiacoch liečby. Pacienti v skupine liečenej ambroxolom stratili podstatne menej dní kvôli chorobe a menej dní potrebovali antibiotickú liečbu. Liečba ambroxolom tiež vyvolala štatisticky významné zlepšenie symptómov (ťažkosti so spútom, kašeľ, dyspnoe, auskultačné znaky) v porovnaní s placebom.

Na modeli králičieho oka bol pozorovaný lokálny anestetický účinok ambroxólium-chloridu, čo možno vysvetliť vlastnosťami blokády sodíkového kanála. *In vitro* bolo ukázané, že hydrochlorid ambroxolu blokuje klonované nervové sodíkové kanály; väzba bola reverzibilná a závislá od koncentrácie.

In vitro ambroxol významne znížil uvoľňovanie cytokínov z krvi, ako aj z mononukleárných a polymorfonukleárných buniek viazaných na tkanivo.

Po podaní ambroxólium-chloridu dochádza k zvýšeniu koncentrácií antibiotík (amoxicilín, cefuroxím, erytromycín, doxycyklín) v bronchopulmonálnych sekrétoch a v spúte.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia všetkých perorálnych foriem ambroxólium-chloridu s okamžitým uvoľňovaním je rýchla a takmer úplná, s lineárnosťou dávky v terapeutickom rozpätí. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú 1 až 2,5 hodiny po perorálnom podaní formulácie s okamžitým uvoľňovaním a po mediáne 6,5 hodiny pri formulácii s predĺženým uvoľňovaním.

Absolútna biologická dostupnosť po užití 30 mg tablety je 79 %.

Kapsula s predĺženým uvoľňovaním vykazovala 95 % relatívnu dostupnosť (štandardná dávka) v porovnaní s dennou dávkou 60 mg (30 mg dvakrát denne) podávanou ako tableta s okamžitým uvoľňovaním.

Distribúcia

Distribúcia ambroxólium-chloridu z krvi do tkanív je rýchla a rozsiahla, pričom najvyššia koncentrácia účinnej látky sa vyskytuje v pľúcach.

Distribučný objem po perorálnom podaní bol odhadnutý na 552 l. Pri terapeutickom rozpätí bola väzba na plazmatické proteíny približne 90 %.

Biotransformácia

Asi 30 % perorálne podanej dávky sa vylúči metabolizmom prvého prechodu pečeňou.

Ambroxólium-chlorid sa primárne metabolizuje v pečeni glukuronidáciou a čiastočne štiepením na kyselinu dibrómantranilovú (približne 10 % dávky) a ďalšie metabolity. Štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene ukázali, že za metabolizmus ambroxólium-chloridu na kyselinu dibrómantranilovú je zodpovedný CYP3A4.

Po 3 dňoch po perorálnom podaní je asi 6 % dávky vo voľnej forme, zatiaľ čo približne 26 % sa v konjugovanej forme eliminovalo močom.

Eliminácia

Ambroxólium-chlorid sa eliminuje s terminálnym polčasom eliminácie približne 10 hodín. Celkový klírens je asi 660 ml/min, pričom renálny klírens predstavuje približne 83 % celkového klírnsu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

U pacientov s poruchou funkcie pečene je klírens ambroxólium-chloridu nižší, čo má za následok približne 1,3 až 2-násobne vyššie plazmatické hladiny.

Vzhľadom na široký terapeutický rozsah ambroxólium-chloridu nie je potrebná úprava dávky.

Iné

Vek a pohlavie neovplyvnili farmakokinetiku ambroxólium-chloridu klinicky relevantným spôsobom, preto nie je potrebná úprava dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách akútnej toxicity, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogenity *in vitro* a *in vivo* ambroxólium-chlorid nevykazoval žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch ambroxólium-chlorid nevykazoval embryotoxický ani teratogénny potenciál. Plodnosť samcov a samíc potkanov nebola ovplyvnená. Ambroxólium-chlorid podávaný v dávkach toxických pre matku počas peri- a postnatálneho vývoja spôsobil oneskorenie vývoja, zníženie prežitia mláďat a nižší počet zvierat na vrh.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sukralóza
kyselina benzoová
hydroxyetylcelulóza 10900-20300 mPA.s
edetan disodný
čerešňová príchuť
vanilková príchuť
koncentrovaná kyselina chlorovodíková
hydroxid sodný
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Po otvorení: 6 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Neuchovávajú v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hnedé sklenené fľaše typu III s objemom 100 ml, 125 ml alebo 150 ml, uzavreté plastovými uzávermi odolnými proti otvoreniu deťmi, ktoré sú tiež odolné voči nedovolenej manipulácii. Fľaše sú balené v papierovej škatuľke spolu s plastovou odmerkou.
Kapacita plastových odmeriek je 2,5 ml, 5 ml a 10 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Reg.č.: 52/0251/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. októbra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021