

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ambroxol Dr.Max 30 mg/5 ml sirup

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml sirupu obsahuje 6 mg ambroxólium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

sorbitol (E420) 350 mg/ml

benzoát sodný (E 211) 1,5 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sirup.

Bezfarebná alebo svetložltá tekutina s jahodovou vôňou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mukolytická liečba akútnych alebo chronických bronchopulmonálnych ochorení, sprevádzaných narušenou tvorbou hlienu a poruchami jeho transportu.

Tento liek je určený predovšetkým pre dospelých, ale môžu ho užívať aj dospelávajúci a deti staršie ako 1 rok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ak sa príznaky počas liečby akútneho respiračného ochorenia nezlepšujú alebo sa zhoršujú, je potrebné poradiť sa s lekárom.

Dávkovanie

Odporúčajú sa nasledovné dávky:

Vek	Dávkovanie
Dospelí a dospelávajúci starší ako 12 rokov	5 ml 3-krát denne Účinnosť je možné zvýšiť podaním 10 ml sirupu 2-krát denne (čo zodpovedá 120 mg ambroxólium-chloridu denne).
<i>Ak sa liek podáva deťom mladším ako 12 rokov, odporúča sa nasledovný spôsob dávkovania:</i>	
Deti vo veku 6 - 12 rokov	2,5 ml 2 až 3-krát denne
Deti vo veku 2 - 5 rokov	1,25 ml 3-krát denne
Deti vo veku 1 - 2 roky	1,25 ml 2-krát denne

Na odmeranie správneho množstva lieku použite priloženú perorálnu striekačku.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávkovania nie je potrebná.

Porucha funkcie pečene

Úprava dávkovania nie je potrebná.

Spôsob podávania

Ambroxólium-chlorid v liekovej forme sirupu sa užíva perorálne s dostatočným množstvom tekutín. Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Dostatočný príjem tekutín počas liečby podporuje mukolytický účinok ambroxólium-chloridu.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hlásené boli závažné kožné reakcie, ako je multiformný erytém, Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), súvisiace s podávaním ambroxólium-chloridu. Ak sú prítomné príznaky alebo prejavy progresívnej kožnej vyrážky (niekedy spojené s pľuzgiermi alebo sliznicovými léziami), je nevyhnutné okamžite prerušiť liečbu ambroxólium-chloridom a vyhľadať lekársku pomoc.

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa má ambroxólium-chlorid v liekovej forme sirupu užívať len po porade s lekárom. Rovnako ako u iných liekov metabolizovaných v pečeni a následne eliminovaných obličkami, u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek možno očakávať akumuláciu metabolitov ambroxólium-chloridu, ktoré sa tvoria v pečeni.

Pacienti s peptickými alebo dvanástnikovými vredmi môžu užívať liek za predpokladu, že boli starostlivo zvážené prínosy a riziká liečby.

Liek sa má užívať s opatrnosťou v prípade zhoršeného mukociliárneho klírensu a schopnosti vykašľávať hlien a pri väčšej akumulácii hlienu, v dôsledku jeho hromadenia.

Tento liek obsahuje 15 mg benzoátu sodného v každej 10 ml dávke, čo zodpovedá 1,5 mg/ml. Zvýšenie bilirubinémie po vytesnení (bilirubínu) z albumínu môže spôsobiť zhoršenie neonatálnej žltacky, čo môže viesť k jadrovému ikteru (depozity nekonjugovaného bilirubínu v mozgovom tkanive).

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

Tento liek obsahuje 3 500 mg sorbitolu v každej 10ml dávke, čo zodpovedá 350 mg/ml. . Maximálna odporúčaná denná dávka (20 ml) obsahuje 7 g sorbitolu. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť/nesmie im byť podaný tento liek. Sorbitol môže spôsobiť tráviace ťažkosti a môže mať mierny preháňací účinok.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie ambroxólium-chloridu s antibiotikami (amoxicilínom, cefuroxímom a erytromycínom) vedie k zvýšeniu koncentrácie antibiotík v bronchopulmonálnom hliene a spúte.

Liečivá potláčajúce kašeľ (antitusiká, napr. kodeín) zabraňujú vykašliavaniu hlienu a môžu potláčať kašľový reflex. Z tohto dôvodu sa neodporúča ich súbežné užívanie s ambroxólium-chloridom.

Nehlásili sa žiadne klinicky relevantné nežiaduce interakcie s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ambroxólium-chlorid prechádza cez placentárnu bariéru. V predklinických štúdiách sa nepreukázali priame ani nepriame škodlivé vplyvy na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, priebeh pôrodu alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

Rozsiahle klinické skúsenosti po 28. týždni gravidity nepreukázali žiadne škodlivé účinky na plod. Napriek tomu sa musia dodržiavať bežné opatrenia týkajúce sa užívania liekov počas gravidity. Užívanie ambroxólium-chloridu sa neodporúča najmä počas prvého trimestra.

Dojčenie

Ambroxólium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka. Aj keď sa neočakávajú žiadne vedľajšie účinky u dojčených detí, používanie ambroxólium-chloridu sa u dojčiacich matiek neodporúča.

Fertilita

Predklinické štúdie nepreukázali priame ani nepriame škodlivé vplyvy na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe údajov získaných po uvedení lieku na trh neexistuje žiadny dôkaz o vplyve tohto lieku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledovná tabuľka sumarizuje nežiaduce účinky ambroxólium-chloridu, rozdelené do skupín podľa terminológie MedRA, spolu s ich frekvenciou: 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).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	reakcie z precitlivenosti
	neznáme	anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku, angioedém a pruritus
Poruchy nervového systému	časté	dysgeúzia (napr. porucha vnímania chuti)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	hypostézia hltana
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, znížená citlivosť (hypostézia) v oblasti úst
	menej časté	hnačka, vracanie, porucha trávenia, sucho v ústach, bolesť brucha
	neznáme	sucho v hrdle
Poruchy kože a podkožného	zriedkavé	vyrážka, urtikária

tkaniva	neznáme	závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy)
----------------	---------	--

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

Doteraz sa nehlásili žiadne špecifické prejavy predávkovania u ľudí. Na základe hlásení náhodného predávkovania a/alebo chýb v liečbe boli pozorované príznaky zhodné so známymi nežiaducimi účinkami ambroxólium-chloridu pri odporúčaných dávkach a môžu si vyžadovať primeranú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Expektoranciá s výnimkou kombinácií s antitusikami, mukolytiká, ATC kód: R05CB06

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že ambroxólium-chlorid zvyšuje vylučovanie hlienu z dýchacích ciest. Zvyšuje tvorbu pľúcneho surfaktantu a stimuluje činnosť riasiniek. Tento účinok vedie k zlepšeniu transportu hlienu (mukociliárneho klirensu). Zlepšenie mukociliárneho klirensu sa preukázalo v klinických farmakologických štúdiách. Zvýšenie vylučovania hlienu a mukociliárneho klirensu uľahčuje vykašliavanie a zmierňuje kašeľ.

U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viedla dlhodobá liečba (6 mesiacov) ambroxólium-chloridom (75 mg) k významnému zníženiu exacerbácií, čo bolo viditeľné po 2 mesiacoch liečby. Pacienti liečení ambroxólium-chloridom prekonalí významne menej dní s príznakmi ochorenia a mali znížený počet dní s potrebou užívania antibiotík, ak bola liečba nevyhnutná. V porovnaní s placebom viedla liečba ambroxólium-chloridom aj k štatisticky významnému zlepšeniu príznakov (ťažkosti s vykašliavaním hlienu, kašeľ, dyspnoe, auskultačné nálezy).

Lokálne anestetický účinok ambroxólium-chloridu sa sledoval na modeli králičieho oka, čo možno vysvetliť schopnosťou blokovat' sodíkový kanál. *In vitro* štúdie preukázali, že ambroxólium-chlorid blokuje neurónové sodíkové kanály. Väzba bola reverzibilná a závisela od koncentrácie.

Podanie ambroxólium-chloridu spolu s antibiotikami (amoxicilínom, cefuroxímom, erytromycínom) vedie k zvýšeniu koncentrácie antibiotík v bronchopulmonálnom hliene a v spúte.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia všetkých perorálnych foriem ambroxólium-chloridu s okamžitým uvoľňovaním je rýchla a úplná a vykazuje lineárnu závislosť od dávky v terapeutickom rozmedzí dávkovania. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú počas 1 až 2,5 hodín po perorálnom podaní pri forme s okamžitým uvoľňovaním a pri forme s predĺženým uvoľňovaním počas 6,5 hodín (medián).

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2021/06957-Z1B
Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/06953-Z1A

Absolútna biologická dostupnosť po podaní 30 mg tablety bola 79 %. Zistilo sa, že kapsuly s predĺženým uvoľňovaním majú relatívnu dostupnosť 95% (normalizované na dávku) v porovnaní s dennou dávkou 60 mg (30 mg dvakrát denne) podávanou vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním.

Distribúcia

Ambroxólium-chlorid sa rýchlo a dobre distribuuje z krvi do tkanív; maximálna koncentrácia je dosiahnutá v pľúcnom tkanive. Distribučný objem bol pri perorálnom podaní lieku odhadnutý na 552 l. Pri dávkach v terapeutickom rozmedzí je väzba na plazmatické proteíny približne 90 %.

Biotransformácia a eliminácia

Približne 30 % perorálne podanej dávky sa eliminuje prostredníctvom metabolizmu po prvom prechode pečeňou. Ambroxólium-chlorid sa primárne metabolizuje v pečeni glukuronidáciou a čiastočne štiepením na kyselinu dibromo-antranilovú (približne 10 % dávky) spolu s niektorými inými menej významnými metabolitmi. Štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene preukázali, že CYP3A4 je zodpovedný za metabolizmus ambroxólium-chloridu na kyselinu dibromo-antranilovú.

Počas 3 dní po perorálnom podaní sa približne 6 % dávky vyskytuje vo voľnej forme a okolo 26 % dávky sa nachádza v konjugovanej forme v moči. Ambroxólium-chlorid sa eliminuje s terminálnym polčasom približne 10 hodín. Celkový klírens dosahuje hodnotu 660 ml/min, pričom renálny klírens predstavuje približne 8 % celkového klírnsu. Dávka vylúčená močom po 5 dňoch bola odhadnutá na približne 83 % celkovej rádioaktívne značenej dávky.

Farmakokinetika v špeciálnych skupinách pacientov

U pacientov s poruchou funkcie pečene je eliminácia ambroxólium-chloridu znížená, čo má za následok približne 1,3 až 2-násobne vyššie plazmatické koncentrácie. Vzhľadom na široké terapeutické rozmedzie ambroxólium-chloridu nie je potrebná úprava dávkovania.

Iné

Nezistilo sa, že by vek a pohlavie ovplyvňovali farmakokinetiku ambroxólium-chloridu v klinicky významnom rozsahu, a preto nie je potrebná úprava dávkovacieho režimu.

Nezistilo sa, že by príjem potravy ovplyvňoval biologickú dostupnosť ambroxólium-chloridu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ambroxólium-chlorid má veľmi nízky index akútnej toxicity.

V štúdiách toxicity s opakovaným podávaním perorálnych dávok 150 mg/kg/deň (u myší, 4 týždne), 50 mg/kg/deň (u potkanov, 52 a 78 týždňov), 40 mg/kg/deň (u králikov, 26 týždňov) a 10 mg/kg/deň (u psov, 52 týždňov) sa nepozorovali žiadne hladiny bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL, no observed adverse effect levels). Nedetegovali sa žiadne cieľové orgány z hľadiska toxicity.

Štúdie toxicity počas štvortýždňového intravenózneho podávania ambroxólium-chloridu potkanom (4, 14 a 64 mg/kg/deň) a psom (45, 90 a 120 mg/kg/deň (infúzie 3 hod/deň)) neukázali žiadnu závažnú lokálnu ani systémovú toxicitu vrátane histopatológie. Všetky nežiaduce účinky boli reverzibilné.

Ambroxólium-chlorid nevykazoval ani embryotoxický ani teratogénny účinok pri testovaných perorálnych dávkach do 3 000 mg/kg/deň u potkanov a do 200 mg/kg/deň u králikov. Fertilita samcov a samic potkanov nebola ovplyvnená pri dávkach do 500 mg/kg/deň. NOAEL v štúdiách počas perinatálneho a postnatálneho vývinu bola 50 mg/kg/deň. Dávka 500 mg/kg/deň ambroxólium-chloridu u psov bola mierne toxická pre samice a mláďatá, čo sa prejavilo zníženým prírastkom telesnej hmotnosti a zníženým počtom mláďat.

Štúdie genotoxicity *in vitro* (Amesov test a test chromozomových aberácií) a *in vivo* (mikronukleový test na myšiach) neodhalili žiaden mutagénny potenciál ambroxólium-chloridu. Ambroxólium-chlorid nevykazoval žiaden tumorigénny potenciál v štúdiách karcinogenicity u myší (50, 200 a 800

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2021/06957-Z1B
Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/06953-Z1A
mg/kg/deň) a potkanov (65, 250 a 1 000 mg/kg/deň), ktorým sa podával spolu s výživou počas 105 a 116 týždňov v uvedenom poradí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzoát sodný (E211)
sorbitol (E420)
sukralóza
hydroxyetylcelulóza
kyselina citrónová, monohydrát (E330)
jahodová aróma 501 440 T (zložená z propylénglykolu (E1520) a aromatizujúcich látok)
voda, čistená

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 6 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z tmavého skla (trieda III) s detským bezpečnostným HDPE uzáverom so závitom, vrchným PP uzáverom a PE nástavcom na odmernú striekačku, papierová škatuľka. Každé balenie obsahuje plastovú perorálnu striekačku (PP striekačka s HDPE piestom) so stupnicou po 0,5 ml až do 10 ml s dodatočným vyznačením 1,25 ml a 3,75 ml.

Veľkosť balenia: 100 ml, 200 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 REGISTRÁCI

Dr.Max Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

52/0114/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. marca 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. októbra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022