

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ambroxol Dr.Max 15 mg/5 ml sirup

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml sirupu obsahuje ambroxoli hydrochloridum 3 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Sorbitol (E 420) 350 mg/ml

Natrium-benzoát (E 211) 1,5 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Sirup

Bezbarvá nebo světle žlutá tekutina s jahodovou vůní.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Mukolytická léčba akutních a chronických bronchopulmonálních onemocnění, která jsou spojena s abnormální sekrecí hlenu a poruchou jeho transportu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka přípravku je:

Věk	Dávkování
Dospělí a dospívající nad 12 let:	10 ml 3x denně
Děti 6-12 let:	5 ml 2-3x denně
Děti 2-5 let:	2,5 ml 3x denně
Děti do 2 let:	2,5 ml 2x denně

Pokud se příznaky během léčby akutních respiračních onemocnění nezlepšují nebo se zhoršují, pacientovi se doporučuje poradit se s lékařem.

##### *Porucha funkce ledvin*

Není nutná úprava dávkování.

##### *Porucha funkce jater*

Není nutná úprava dávkování.

##### Způsob podání

Přípravek je určen pouze k perorálnímu podání.

K odměření správné dávky přípravku má být použita přiložená stříkačka pro perorální podání.

Sirup ambroxolu lze užívat s jídlem i bez jídla. Po podání je doporučeno vypít sklenici vody a pít dostatečné množství tekutin během dne.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Byly hlášeny případy závažných kožních reakcí souvisejících s podáním ambroxolu, jako je erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pokud se objeví příznaky nebo známky progresivní kožní vyrážky (někdy ve formě puchýřů nebo slizničních lézí), je nutno neprodleně ukončit podávání ambroxolu a vyhledat lékařskou pomoc.

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo závažnou poruchou funkce jater má být sirup ambroxolu podáván se zvýšenou opatrností a pouze po konzultaci s lékařem. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba očekávat hromadění jaterního metabolitu ambroxolu.

Zvýšená opatrnost je vyžadována u pacientů s anamnézou peptických nebo dvanáctíkových vředů.

U pacientů s astmatem a s vážnými astmatickými záchvaty má být sirup ambroxolu používán s opatrností.

Tento léčivý přípravek obsahuje 15 mg natrium-benzoátu v jedné 10ml dávce, což odpovídá 1,5 mg/ml. Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi po jeho uvolnění z albuminu může zesílit novorozenecký ikterus, který se může vyvinout do kernikteru (ložiska nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 500 mg sorbitolu v jedné 10ml dávce, což odpovídá 350 mg/ml. Maximální doporučená denní dávka (30 ml) obsahuje 10,5 g sorbitolu. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek. Sorbitol může způsobit zažívací obtíže a mít mírný projímavý účinek.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Podávání ambroxolu s antibiotiky (amoxicilin, cefuroxim a erythromycin) vede ke zvýšení koncentrace antibiotik v bronchopulmonálním sekretu a ve sputu.

Podávání ambroxolu s léky tlumícími kašel (např. kodein) může v důsledku potlačení kašlacího reflexu způsobit vážnou obstrukci dýchacích cest. Současné podávání se proto nedoporučuje.

Nebyly hlášeny žádné klinicky relevantní nežádoucí interakce s jinými léky.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Ambroxol-hydrochlorid prochází placentární bariérou. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, co se týká těhotenství, embryonálního/fetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje (viz bod 5.3).

Klinické zkušenosti po 28. týdnu těhotenství neodhalily žádné škodlivé účinky na plod. Přesto mají být dodržovány obecné zásady užívání léků během těhotenství. Zvláště v prvním trimestru není užívání ambroxolu doporučeno.

### Kojení

Ambroxol-hydrochlorid přechází do mateřského mléka u zvířat. Protože nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje o podávání ambroxolu u kojících žen, ambroxol má být užíván u kojících žen pouze po pečlivém zhodnocení rizika a přínosu.

### Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Následující tabulka, shrnující nežádoucí účinky ambroxolu, je rozdělena do skupin podle terminologie MedDRA spolu s jejich četnostmi: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivní reakce
	Není známo	Anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, angioedému a pruritu
Poruchy nervového systému	Časté	Dysgeuzie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Hypestezie v oblasti hltanu
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, orální hypestezie
	Méně časté	Průjem, zvracení, dyspepsie, sucho v ústech, bolest břicha
	Není známo	Suché hrdlo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné	Vyrážka, kopřivka
	Není známo	Závažné nežádoucí kožní reakce (včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy a akutní generalizované exantematózní pustulózy)

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48

#### 4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné specifické příznaky předávkování u lidí. Na základě zpráv o náhodném předávkování a/nebo chybách v léčbě se pozorované známky shodují se známými nežádoucími účinky ambroxolu v doporučených dávkách a mohou vyžadovat příslušnou symptomatickou léčbu.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva proti nachlazení a kašli, mukolytika, ATC kód: R05CB06

Ambroxol, metabolit bromhexinu, je mukoaktivní látka s několika vlastnostmi zahrnující sekretolytické a sekretomotorické působení, které obnovuje fyziologický mechanismus vyčištění dýchacích cest, který hraje důležitou roli v obranném mechanismu těla, a vedou k produktivnímu kašli.

V předklinických studiích bylo zjištěno, že léčivá látka ambroxol-hydrochlorid zvyšuje sekreci hlenu v respiračním traktu. Zvyšuje tvorbu plicního surfaktantu a stimuluje činnost řasinek. Toto působení vede ke zlepšení slizničního transportu (mukociliární clearance). Zlepšení mukociliární clearance bylo prokázáno v klinických farmakologických studiích. Zvýšení hlenové sekrece a mukociliární clearance usnadňuje vykašlávání a zmírňuje kašel.

U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) vedla dlouhodobá léčba (6 měsíců) ambroxol-hydrochloridem (75 mg) k významnému snížení exacerbací, které bylo zjevné po 2 měsících léčby. U pacientů léčených ambroxol-hydrochloridem byly příznaky onemocnění přítomny podstatně méně dní a byl u nich snížen počet dní, během kterých užívali antibiotika, pokud u nich byla tato léčba požadována. Léčba ambroxol-hydrochloridem vedla také ke statisticky významnému zlepšení příznaků (potíže s vykašláváním hlenu, kašel, dušnost, auskultační nálezy) ve srovnání s placebem.

Na modelu králičího oka byl pozorován lokální anestetický účinek ambroxol-hydrochloridu, který může být vysvětlen schopností blokovat sodíkový kanál. *In vitro* studie prokázaly, že ambroxol-hydrochlorid blokuje neuronální sodíkové kanály; vazba byla reverzibilní a závislá na koncentraci.

*In vitro* studie ukázaly, že ambroxol-hydrochlorid významně snižuje uvolňování cytokinů z mononukleárních a polymorfonukleárních buněk v krvi, ale také vázaných ve tkáních.

Podávání ambroxol-hydrochloridu společně s antibiotiky (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin) vede ke zvýšení koncentrace antibiotik v bronchopulmonálním sekretu a ve sputu.

#### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

##### Absorpce

Absorpce perorálních forem ambroxolu s okamžitým uvolňováním je rychlá a úplná. Absorpce vykazuje lineární závislost na dávce. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo za 1 až 2,5 hodiny po perorálním podání lékové formy s okamžitým uvolňováním a za 6,5 hodiny (medián) u lékové formy s prodlouženým uvolňováním. Absolutní biologická dostupnost po podání 30mg tablety byla 79 %.

##### Distribuce

Ambroxol je rychle distribuován do tkání, nejvyšší koncentrace je dosahováno v plicní tkáni. Distribuční objem po perorálním podání byl odhadnut na 552 l. Extenzivně se váže na plazmatické proteiny (90 %).

### Biotransformace a eliminace

Přibližně 30 % perorálně podané dávky je eliminováno během prvního průchodu játry (first pass effect). Jinak je ambroxol primárně metabolizován v játrech glukuronidací a částečně štěpením na dibrom-anthranilovou kyselinu (přibližně 10 %) vedle některých dalších méně významných metabolitů. Studie na lidských jaterních mikrozomech ukázaly, že za přeměnu na dibrom-anthranilovou kyselinu je odpovědný CYP3A4.

Během 3 dnů po perorálním podání se přibližně 6 % dávky nalézá ve volné formě a přibližně 26 % dávky lze zjistit v konjugované formě v moči. Ambroxol-hydrochlorid je vylučován s terminálním biologickým poločasem přibližně 10 hodin. Celková clearance je v rozsahu 660 ml/min, s renální clearance vypočtenou přibližně na 8 % celkové clearance. Bylo odhadnuto, že množství dávky vyloučené v moči po 5 dnech představuje přibližně 83 % celkové radioaktivně značené dávky.

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

U pacientů s poruchou funkce jater je vylučování ambroxol-hydrochloridu sníženo, což má za následek přibližně 1,3x až 2x vyšší plazmatické hladiny. Díky širokému terapeutickému rozmezí není nutná úprava dávek ambroxol-hydrochloridu.

### Jiné

Bylo zjištěno, že věk a pohlaví neovlivňují farmakokinetiku ambroxolu v klinicky významném rozsahu, takže není nutné upravovat režim dávkování.

Bylo zjištěno, že příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost ambroxolu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ambroxol-hydrochlorid má nízký index akutní toxicity. Ve studiích toxicity s opakovaným podáváním dávky nebyly po perorálně podaných dávkách 150 mg/kg/den (myš, 4 týdny), 50 mg/kg/den (potkan, 52 a 78 týdnů), 40 mg/kg/den (králík, 26 týdnů) a 10 mg/kg/den (pes, 52 týdnů) zjištěny žádné nežádoucí účinky (NOAEL). Nebyl zjištěn žádný cílový orgán z hlediska toxicity.

Ve čtyřtýdenních studiích intravenózní toxicity, v nichž byl použit ambroxol-hydrochlorid u potkanů (v dávce 4; 14 a 64 mg/kg/den) a u psů (v dávce 45; 90 a 120 mg/kg/den (infuze 3 hodiny denně)), se neprojevila žádná závažná lokální a systémová toxicita včetně histopatologie. Všechny nežádoucí účinky byly reverzibilní.

Nebyly zjištěny žádné embryotoxické ani teratogenní účinky při perorálních dávkách ambroxol-hydrochloridu až 3 000 mg/kg/den u potkanů a až 200 mg/kg/den u králíků. Fertilita samců a samic potkana nebyla poškozena až do dávky 500 mg/kg/den. Hodnota NOAEL byla ve studii perinatálního a postnatálního vývoje stanovena na 50 mg/kg/den. Dávka ambroxol-hydrochloridu 500 mg/kg/den byla mírně toxická pro feny a štěňata, což se projevilo zpomalením hmotnostních přírůstků a snížením počtu mláďat ve vrhu.

Studie genotoxicity *in vitro* (Amesův a chromozomální aberační test) a *in vivo* (mikronukleární test u myši) neodhalily žádný mutagenní potenciál ambroxol-hydrochloridu.

Ambroxol-hydrochlorid nevykázal tumorogenní potenciál ve studiích kancerogenity uskutečněných na myších (50, 200 a 800 mg/kg/den) po dobu 105 týdnů a potkanech (65, 250 a 1000 mg/kg/den) po dobu 116 týdnů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Natrium-benzoát (E 211)

Sorbitol (E 420)

Sukralosa

Hyetelosa  
Monohydrát kyseliny citronové (E 330)  
Tekuté jahodové aroma 501 440 T (složené z propylenglykolu (E 1520) a směsí silic)  
Čištěná voda

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po prvním otevření: 6 měsíců.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Hnědá skleněná lahvička (třída III) s HDPE dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem, vnějším PP uzávěrem a PE adaptérem, krabička. Každé balení obsahuje plastovou stříkačku (PP tělo a HDPE píst) pro perorální podání se stupnicí po 0,5 ml do 5 ml.

Velikost balení: 100 ml, 200 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

52/153/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. 4. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 7. 2020

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 11. 2020