

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ambroxol Dr.Max 30 mg/5 ml sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml sirupu obsahuje ambroxoli hydrochloridum 6 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.

Tento přípravek je určen především pro dospělé, ale může být užíván také u dospívajících a dětí od 1 roku věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pokud se příznaky během léčby akutního respiračního onemocnění nezlepší nebo se zhorší, je nutné se poradit s lékařem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku je:

Věk	Dávkování
Dospělí a dospívající nad 12 let:	5 ml 3x denně Účinnost může být zvýšena podáním 10 ml sirupu 2x denně (což odpovídá 120 mg ambroxol-hydrochloridu za den).
<i>Pro podání dětem mladším 12 let lze doporučit následující dávkovací schéma:</i>	
Děti 6–12 let:	2,5 ml 2–3x denně
Děti 2–5 let:	1,25 ml 3x denně
Děti 1–2 roky:	1,25 ml 2x denně

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

Porucha funkce ledvin

Není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Není nutná úprava dávkování.

Způsob podání

Sirup ambroxol-hydrochloridu se užívá perorálně a zapije se dostatečným množstvím tekutin. Lze jej užívat s jídlem i bez jídla.

Dostatečný příjem tekutin během léčby podporuje mukolytický efekt ambroxol-hydrochloridu.

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 ambroxol-hydrochloridu, 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 ambroxol-hydrochloridu a vyhledat lékařskou pomoc.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo závažnou poruchou funkce jater má být sirup ambroxol-hydrochloridu podáván pouze po konzultaci s lékařem. Stejně jako u ostatních přípravků, které jsou metabolizovány v játrech a následně eliminovány ledvinami, lze u závažné poruchy funkce ledvin očekávat hromadění metabolitů ambroxol-hydrochloridu vytvořených v játrech.

Pacienti s vředovou chorobou žaludku či dvanáctníku mohou přípravek užívat na základě pečlivého zvážení přínosu a rizika léčby.

Při porušené mukociliární clearance, schopnosti odkašlávat hlen a při větším nahromadění hlenu z důvodů jeho městnání má být přípravek podáván 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 (20 ml) obsahuje 7 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

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

Léky tlumící kašel (antitusika, např. kodein) brání vykašlávání hlenu a mohou potlačovat kašlací reflex, proto se jejich současné podávání s ambroxol-hydrochloridem nedoporučuje.

Nebyly hlášeny žádné klinicky relevantní nežádoucí interakce s jinými léky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Rozsáhlé 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 ambroxol-hydrochloridu doporučeno.

Kojení

Ambroxol-hydrochlorid přechází do mateřského mléka. Ačkoli se u kojených dětí neočekávají žádné nežádoucí účinky, podávání ambroxol-hydrochloridu se u kojících matek nedoporučuje.

Fertilita

Předklinické studie nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě dat získaných po uvedení přípravku na trh neexistuje žádný důkaz o vlivu tohoto léčivého přípravku na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Studie hodnotící účinky na schopnosti řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující tabulka, shrnující nežádoucí účinky ambroxol-hydrochloridu, 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 (např. poruchy chuti)
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

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Dosud nebyly hlášeny žádné specifické projevy předávkování u lidí. Na základě zpráv o náhodném předávkování a/nebo chybách v léčbě se pozorované příznaky shodují se známými nežádoucími účinky ambroxol-hydrochloridu v doporučených dávkách a mohou vyžadovat příslušnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Expektorancia, kromě kombinací s antitusiky, Mukolytika

ATC kód: R05CB06

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.

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 všech perorálních forem ambroxol-hydrochloridu s okamžitým uvolňováním je rychlá a úplná a v terapeutickém rozmezí dávkování 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 %. U tobolek s prodlouženým uvolňováním byla zjištěna relativní dostupnost 95 % (normalizováno na dávku) ve srovnání s denní dávkou 60 mg (30 mg 2x denně) podanou ve formě tablet s okamžitým uvolňováním.

Distribuce

Ambroxol-hydrochlorid je rychle a dobře distribuován z krve do tkání, nejvyšší koncentrace je dosahováno v plicní tkáni. Distribuční objem po perorálním podání byl odhadnut na 552 l. Při dávkování v terapeutickém rozmezí je vazba na plazmatické proteiny přibližně 90 %.

Biotransformace a eliminace

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

Nebylo zjištěno, že by věk a pohlaví ovlivňovaly farmakokinetiku ambroxol-hydrochloridu v klinicky významném rozsahu, takže není nutné upravovat režim dávkování.

Nebylo zjištěno, že by příjem potravy ovlivňoval biologickou dostupnost ambroxol-hydrochloridu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ambroxol-hydrochlorid má velmi 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 3000 mg/kg/den u potkanů a až 200 mg/kg/den u králíků. Fertilita samic 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 10 ml s vyznačením 1,25 a 3,75 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

52/154/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 4. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 7. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 2. 2022