CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retusolv, 30 mg/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml syropu zawiera 6 mg ambroksolu chlorowodorku (*Ambroxoli hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Sorbitol (E 420) 350 mg/ml
Benzoesan sodu (E 211) 1,5 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop
Bezbarwny lub jasnożółty płyn o zapachu truskawkowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ostre i przewlekłe choroby płuc i oskrzeli przebiegające z zaburzeniem wydzielania śluzu oraz utrudnieniem jego transportu.

Produkt przeznaczony głównie dla osób dorosłych, ale może być również stosowany przez młodzież i dzieci powyżej 1 roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jeżeli objawy nie ustępują lub nasilają się podczas leczenia ostrej choroby układu oddechowego, należy skonsultować się z lekarzem

Dawkowanie
Zalecane dawkowanie przedstawia poniższa tabela:

Wiek	**Dawkowanie**
Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat	5 ml 3 razy na dobę Skuteczność można zwiększyć, podając 2 razy na dobę 10 ml syropu (co odpowiada 120 mg chlorowodorku ambroksolu na dobę).
W przypadku podawania dzieciom w wieku poniżej 12 lat zalecany jest następujący schemat dawkowania	
Dzieci w wieku 6-12 lat	2,5 ml 2-3 razy na dobę
Dzieci w wieku 2-5 lat	1,25 ml 3 razy na dobę
Dzieci w wieku 1-2 lat	1,25 ml 2 razy na dobę

W celu odmierzenia właściwej ilości produktu leczniczego należy użyć dołączonej do opakowania strzykawki doustnej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Nie jest konieczna zmiana dawkowania

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie jest konieczna zmiana dawkowania

Sposób podawania
Chlorowodorek ambroksolu w postaci syropu należy przyjmować doustnie z odpowiednią ilością płynu. Można go przyjmować niezależnie od posiłków.

Odpowiednie przyjmowanie płynów w trakcie kuracji sprzyja mukolitycznemu działaniu chlorowodorku ambroksolu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczna martwica naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) i ostra uogólniona krostkowica (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) związanych ze stosowaniem chlorowodorku ambroksolu. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), konieczne jest natychmiastowe przerwanie leczenia chlorowodorkiem ambroksolu i zasięgnięcie porady lekarskiej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby
U pacjentów z niewydolnością nerek lub ciężką niewydolnością nerek chlorowodorek ambroksolu należy podawać dopiero po konsultacji z lekarzem. Podobnie jak w przypadku innych produktów metabolizowanych w wątrobie, a następnie eliminowanych przez nerki, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek można spodziewać się kumulacji metabolitów chlorowodorku ambroksolu powstających w wątrobie.

Pacjenci z wrzodami żołądka lub dwunastnicy mogą przyjmować ten produkt leczniczy pod warunkiem dokładnego rozważenia korzyści i ryzyka leczenia.

Produkt należy stosować ostrożnie w przypadku upośledzenia klirensu śluzowo-rzęskowego i zdolności odkrztuszania śluzu oraz większego nagromadzenia śluzu, ze względu na jego przekrwienie.

Ten produkt leczniczy zawiera 15 mg benzoesanu sodu w każdych 10 ml syropu, co odpowiada ilości 1,5 mg/ml. Zwiększona bilirubinemia występująca w następstwie wypierania z albuminy może zwiększać ryzyko żółtaczki u noworodków, która może rozwinąć się w żółtaczkę jąder podkorowych mózgu (złogi niesprzężonej bilirubiny w tkance mózgowej).

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 3500 mg sorbitolu w każdych 10 ml syropu, co odpowiada ilości 350 mg/ml. Maksymalna zalecana dawka dobowa (20 ml) zawiera 7 g sorbitolu. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub

sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.
Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.
Sorbitol może powodować dyskomfort ze strony układu pokarmowego i może mieć łagodne działanie przeczyszczające.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie chlorowodorku ambroksolu z antybiotykami (amoksycyliną, erytromycyną, cefuroksymem) powoduje zwiększenie stężenia antybiotyków w śluzie oskrzelowym i plwocinie.

Leki przeciwkaszlowe, (np. kodeina), zapobiegają odkrztuszaniu śluzu i mogą tłumić odruch kaszlu, dlatego nie zaleca się ich równoczesnego stosowania z chlorowodorkiem ambroksolu. .

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji ambroksolu z innymi lekami, które byłyby zgłoszone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Chlorowodorek ambroksolu przenika przez barierę łożyskową. Badania przedkliniczne nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).
Na podstawie dużego doświadczenia klinicznego u kobiet ciężarnych po 28 tygodniu ciąży nie wykazano jego szkodliwego działania na stan zdrowia płodu. Pomimo tego, należy zachować zwykłe środki ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania chlorowodorku ambroksolu.

Karmienie piersią
Ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka kobiecego. Chociaż u niemowląt karmionych piersią nie są spodziewane żadne działania niepożądane, nie zaleca się stosowania ambroksolu chlorowodorku u matek karmiących piersią.
Płodność
Badania przedkliniczne nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu nie ma dowodów na wpływ produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane chlorowodorku ambroksolu zamieszczone w poniższej tabeli, zostały podzielone na grupy według terminologii MedDRA wraz z ich częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do <1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd

Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia smaku (zaburzenia odczuwania smaku)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Niedoczulica gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, niedoczulica jamy ustnej
	Niezbyt często	Biegunka, wymioty, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha
	Nieznana	Suchość gardła
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka, pokrzywka
	Nieznana	Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka i ostra uogólniona krostkowica)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano dotychczas swoistych oznak przedawkowania u ludzi. Na podstawie przypadków nieumyślnego przedawkowania i (lub) zgłoszeń dotyczących niewłaściwego stosowania, obserwowano oznaki odpowiadające znanym działaniom niepożądanym chlorowodorku ambroksolu stosowanego w zalecanych dawkach, które mogą wymagać zastosowania leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wykrztuśne z wyjątkiem skojarzeń z lekami przeciwkaszlowymi, , leki mukolityczne.
Kod ATC: R05CB06

W badaniach przedklinicznych wykazano, że chlorowodorek ambroksolu zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych. Chlorowodorek ambroksolu zwiększa wytwarzanie surfaktantu płucnego i poprawia czynność rzęsek nabłonka układu oddechowego. W rezultacie zwiększa się ilość śluzu i poprawia jego transport (klirens śluzowo-rzęskowy), co wykazano w farmakologicznych badaniach klinicznych. Zwiększenie wydzielania śluzu i klirensu śluzowo-rzęskowego ułatwia odkrztuszanie i łagodzi kaszel.

Długotrwałe leczenie (6 miesięcy) chlorowodorkiem ambroksolu (75 mg), doprowadziło do znacznego zmniejszenia zaostrzenia choroby u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), co było widoczne po 2 miesiącach leczenia. Pacjenci leczeni chlorowodorkiem ambroksolu doznawali objawów znacznie rzadziej i zmniejszeniu uległa także liczba dni, podczas których musieli przyjmować antybiotyki, jeśli leczenie nimi było konieczne. Leczenie chlorowodorkiem ambroksolu doprowadziło także do istotnej statystycznie poprawy objawów (trudności z odkrztuszaniem flegmy, kaszel, duszność, wyniki osłuchowe) w porównaniu z placebo.

W badaniach na modelu oka królika zaobserwowano miejscowe działanie znieczulające chlorowodorku ambroksolu, co można wytłumaczyć blokowaniem kanałów sodowych. Badania *in vitro* wykazały, że chlorowodorek ambroksolu blokuje klonowane kanały sodowe w neuronach; blokowanie to jest odwracalne i zależne od stężenia.

Po podaniu chlorowodorku ambroksolu zwiększa się stężenie antybiotyków (amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny) w wydzielinie oskrzelowo-płucnej oraz w plwocinie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Wchłanianie ambroksolu chlorowodorku z wszystkich doustnych postaci o natychmiastowym uwalnianiu, jest szybkie i całkowite oraz jest zależne w sposób liniowy od dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Maksymalne stężenie leku w osoczu osiągane jest w ciągu 1 do 2,5 godziny po podaniu doustnym leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu oraz po 6,5 godzinach (mediana) po podaniu w postaci o opóźnionym uwalnianiu. Całkowita biodostępność dla tabletek 30 mg wyniosła 79%. Stwierdzono, że kapsułki o przedłużonym uwalnianiu wykazują względną dostępność 95% (znormalizowaną do dawki) w porównaniu z dawką dobową 60 mg (30 mg dwa razy na dobę) podawaną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Dystrybucja
Ambroksolu chlorowodorek jest szybko i dobrze dystrybuowany z krwi do tkanek, a największe stężenie substancji czynnej jest stwierdzane w płucach. Objętość dystrybucji po podaniu doustnym została określona na 552 litrów. W dawkach w zakresie terapeutycznym, wiązanie z białkami osocza wynosi około 90%.

Metabolizm i eliminacja
Około 30% dawki po podaniu doustnym jest eliminowana w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie. W przeciwnym razie, ambroksolu chlorowodorek jest metabolizowany głównie w wątrobie w procesie glukuronidacji i częściowo do kwasu dibromoantranilowego (około 10% dawki) oraz do innych metabolitów o mniejszym znaczeniu. Badania na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały, że izoenzym CYP3A4 jest odpowiedzialny za metabolizm chlorowodorku ambroksolu do kwasu dibromoantranilowego.

Około 6% dawki jest stwierdzane w moczu w postaci niezwiązanej, zaś około 26% dawki w postaci sprzężonej w ciągu 3 dni od podania doustnego. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji dla chlorowodorku ambroksolu wynosi około 10 godzin. Klirens całkowity wynosi około 660 ml/min, a klirens nerkowy stanowi około 8% klirensu całkowitego. Szacuje się, że dawka wydalana z moczem po 5 dniach stanowi około 83% całkowitej dawki znakowanej radioizotopem.

Farmakokinetyka specjalnych grup pacjentów
U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, usuwanie chlorowodorku ambroksolu jest zmniejszone, w wyniku, czego zwiększa się jego stężenie w osoczu około 1,3 do 2-krotnie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na szerokie spektrum terapeutyczne chlorowodorku ambroksolu.

Inne
Wiek oraz płeć nie wpływają w klinicznie istotny sposób na farmakokinetykę ambroksolu chlorowodorku, w związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawkowania.

Nie wykazano, aby przyjmowanie posiłków miało wpływ na biodostępność chlorowodorku ambroksolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ambroksolu chlorowodorek ma bardzo niski wskaźnik toksyczności ostrej. W badaniach toksyczności po wielokrotnym, doustnym podaniu ambroksolu w dawkach 150 mg/kg mc./dobę (myszom przez 4 tygodnie), 50 mg/kg mc./dobę (szczurom przez 52 i 78 tygodni), 40 mg/kg mc./dobę (królikom przez 26 tygodni) oraz 10 mg/kg mc./dobę (psom przez 52 tygodnie) nie obserwowano działań niepożądanych (ang. no-observed adverse effect levels, NOAEL). Nie stwierdzono toksycznego działania w narządach docelowych.

Trwające cztery tygodnie badania toksyczności ambroksolu chlorowodorku podawanego w 3-godzinnej infuzji dożylnej na dobę szczurom (w dawkach 4, 14 i 64 mg/kg mc./dobę) i psom (w dawkach 45, 90 i 120 mg/kg mc./dobę) nie wykazały ciężkich miejscowych i ogólnoustrojowych działań toksycznych, w tym zmian histopatologicznych. Wszystkie działania niepożądane były przemijające.

Nie stwierdzono embriotoksycznego ani teratogennego działania ambroksolu podawanego doustnie w dawkach do 3 000 mg/kg mc./dobę szczurom i 200 mg/kg mc./dobę królikom. Dawki do 500 mg/kg mc./dobę nie powodowały zaburzeń płodności samic i samców szczurów. W badaniu NOAEL, dotyczącym wpływu na około- i pourodzeniowy rozwój szczurów największa dawka, po podaniu której nie obserwowano żadnego działania niepożądanego, wynosiła 50 mg/kg mc./dobę. Ambroksolu chlorowodorek w dawce 500 mg/kg mc./dobę u psów wykazywał nieznaczną toksyczność dla samic i ich potomstwa, na co wskazywał opóźniony przyrost masy ciała i zmniejszona wielkość miotu. Badania genotoksyczności *in vitro* (test Amesa i test aberracji chromosomów) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy) nie wykazały mutagennego działania ambroksolu chlorowodorku. Nie wykazano rakotwórczego działania ambroksolu chlorowodorku podawanego w pożywieniu przez 105 tygodni myszom (w dawkach 50, 200 i 800 mg/kg mc./dobę) i przez 116 tygodni szczurom (w dawkach 65, 250 i 1000 mg/kg mc./dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu benzoesan (E 211)
Sorbitol (E 420)
Sukraloza
Hydroksyetyloceluloza
Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)
Aromat truskawkowy 501 440 T (składa się z glikolu propylenowego i substancji zapachowych)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego (klasa III) z zakrętką HDPE z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci typu „*child-proof*”, zamknięta zewnętrznym wieczkiem z PP, łącznikiem z PE, oraz doustną strzykawką (korpus z PP i tłok z HDPE) z podziałką od 0,5 do 10 ml z dodatkowym wskaźnikiem objętości na poziomie 1,25 ml oraz 3,75 ml, w tekturowym pudełku.

Wielkości butelek: 100 ml, 200 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dr. Max Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23612

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.12.2016 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.07.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.10.2026