

## **1. IME ZDRAVILA**

Ambrospray 10 mg/vpih peroralna raztopina

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 ml peroralne raztopine vsebuje 50 mg ambroksolijevega klorida.

1 vpih (0,2 ml) vsebuje 10 mg ambroksolijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

peroralna raztopina

Prozorna raztopina, rumenkaste barve, brez sladkorja, s sadnim okusom.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Ambrospray 10 mg/vpih peroralna raztopina se uporablja za sekretolitično zdravljenje akutnih in kroničnih boleznih dihal, pri katerih sta okvarjena tvorba in transport sluzi.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Za peroralno uporabo.

#### Odrasli in otroci, starejši od 12 let

V prvih 2-3 dneh zdravljenja 3 do 4 vpihe 3-krat na dan. Odmerek se nato lahko zmanjša na 2 do 3 vpihe 3-krat na dan.

Največji dnevni odmerek: 12 vpihov, kar ustreza 120 mg ambroksolijevega klorida.

Zdravljenje je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika in resnosti obolenja.

#### Otroci do 12. leta

Zdravilo Ambrospray 10 mg/vpih peroralna raztopina je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 12 let.

#### Starostniki

Primerno je običajno odmerjanje za odrasle.

#### Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Pri zdravljenju bolnikov z zmerno do hudo okvaro ledvic ali jeter z zdravilom Ambrospray 10 mg/vpih peroralna raztopina je potrebna previdnost.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Ambrospray 10 mg/vpih peroralna raztopina je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 12 let.

Zdravilo Ambrospray 10 mg/vpih peroralna raztopina je kontraindicirano pri osebah z znano preobčutljivostjo za ambroksol ali katerokoli pomožno snov.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Uporabo zdravila pri bolnikih z motenim delovanjem bronhomotorike je treba skrbno oceniti zaradi možnosti nabiranja velikih količin sluzi v dihalih (npr. maligni sindrom migetalk).

Zdravilo Ambrospray 10 mg/vpih peroralna raztopina vsebuje < 0,1 % etanola. Vsak odmerek (0,8 ml) vsebuje do 100 mg etanola (alkohola), kar je škodljivo za bolnike z boleznimi jeter, alkoholike, epileptike, bolnike z možgansko okvaro ali obolenjem in nosečnice in otroke. To zdravilo lahko spremeni ali poveča učinek drugih zdravil.

Če se simptomi po 4-5 dneh ne izboljšajo ali se celo poslabšajo in če se pojavi zvišana telesna temperatura, sopenje in krvav ali gnojen izpljunek, se je treba posvetovati z zdravnikom.

Poročali so, da so z dajanjem ambroksola povezane hude kožne reakcije, kot so multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP). Če so prisotni simptomi ali znaki progresivnega kožnega izpuščaja (včasih povezan z mehurji ali lezijami na sluznici), je treba takoj prekiniti zdravljenje z ambroksolom in se posvetovati z zdravnikom.

V primeru jetrne okvare ali težke okvare ledvic lahko bolniki zdravilo Ambrospray 10 mg/vpih peroralna raztopina uporabljajo le po posvetu z zdravnikom. Kot pri ostalih zdravilih, ki se presnavljajo v jetrih in nato izločajo skozi ledvice je tudi pri ambroksolu v primeru hude ledvične insuficience za pričakovati kopičenje presnovkov ambroksola, ki se tvorijo v jetrih.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasno zdravljenje z zdravili, ki zmanjšujejo refleks kašljanja (antitusiki), ima lahko za posledico nabiranje velikih količin bronhialnih izločkov v dihalih, kar lahko zmanjša dihalne zmogljivosti. Take terapevtske kombinacije je treba skrbno ovrednotiti glede na možno tveganje.

O klinično pomembnih neugodnih interakcijah z drugimi zdravili niso poročali.

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Ambroksolijev klorid prehaja skozi placento. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali razvoj po rojstvu. Obsežne klinične izkušnje po 28. tednu nosečnosti ne kažejo škodljivih učinkov na plod.

Kljub temu je treba ob uporabi zdravila med nosečnostjo upoštevati splošne previdnostne ukrepe. Še posebej v prvem trimesečju se uporaba zdravila Ambrospray 10 mg/vpih peroralna raztopina ne priporoča.

Ambroksolijev klorid se izloča v materino mleko. Čeprav neugodnih učinkov na novorojenca ni za pričakovati, se uporaba zdravila Ambrospray 10 mg/vpih peroralna raztopina pri doječih materah ne priporoča.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni dokazov o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

#### 4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je naslednja:

Zelo pogosti (>1/10); pogosti (>1/100, <1/10); občasni (>1/1000, <1/100); redki (>1/10000, <1/1000); zelo redki (<1/10000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

##### Bolezni imunskega sistema

*Redki:* preobčutljivostne reakcije

*Neznana:* anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, angioedemom in pruritusom

##### Bolezni živčevja

*Pogosti:* disgevizija (npr. spremenjen okus)

##### Bolezni prebavil

*Pogosti:* navzea, hipoestezija ust in žrela

*Občasni:* bruhanje, diareja, dispepsija, trebušna bolečina, suha usta

*Neznana:* suho grlo

##### Bolezni kože in podkožja

*Redki:* izpuščaj, urtikarija

*Neznana pogostnost:* hude kožne neželene reakcije (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo in akutno generalizirano eksantematozno pustulozo).

##### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila.

Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Fax: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kelj.si](mailto:farmakovigilanca@kelj.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

O specifičnih simptomih prevelikega odmerjanja do sedaj niso poročali.

Na podlagi poročil o nenamernem predoziranju in/ali napakah pri zdravljenju so opaženi simptomi v skladu z znanimi neželenimi učinki zdravila Ambrospray 10 mg/vpih peroralna raztopina ob priporočenih odmerkih. Potrebno je lahko simptomatsko zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

*Farmakoterapevtska skupina:* zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada, mukolitiki  
*Oznaka ATC:* R05CB06

Ambroksol je mukomodulator, ki spada v skupino substituiranih benzilaminov; je farmakološko aktiven presnovek bromheksina.

Ambroksol vpliva na nastajanje in izločanje bronhijalnih izločkov. Ugotovili so, da zdravilo zmanjšuje viskoznost in hkrati povečuje izločanje bronhialne sluzi. Zveča transport bronhijalne sluzi, s tem da spodbudi gibljivost bronhijalnega migetalčnega epitela. Spodbudi pulmocite tipa II, da sintetizirajo in izločajo površinsko aktivno snov v pljučnih alveolih.

Novejše študije so pokazale, da ambroksol deluje antioksidantno. Ugotovili so, da je pri miših ščitil pred poškodbo pljučnih lipidov, ki nastane zaradi delovanja toplote in vodikovega peroksida, in da veže prooksidante, kot so hipoklorna kislina in monokloramin. V *in vitro* raziskavah se je izkazalo, da zavira tudi odgovor nevtrofilcev. Ambroksol učinkovito zavira sproščanje histamina iz mastocitov ter sproščanje levkotrienov in citokinov iz levkocitov. Vsi ti učinki so lahko klinično pomembni pri zaščiti pljučnega tkiva pred poškodbo, ki jo povzročajo oksidanti.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem dajanju se ambroksol skoraj v celoti absorbira in doseže maksimalno koncentracijo v plazmi po 1 do 3 urah. Absolutna biološka uporabnost po peroralnem dajanju se zmanjša za eno tretjino pri prvem prehodu skozi jetra, čemur sledi nastajanje presnovkov (dibromantranilna kislina, glukuronidi) v ledvicah.

Ambroksol se hitro veže na beljakovine v plazmi (80-90 %). Končna razpolovna doba v plazmi je med 7 in 12 urami. Razpolovna doba ambroksola in njegovih metabolitov v plazmi je približno 22 ur.

Po parenteralnem dajanju je koncentracija zdravila v pljučih večja kot v plazmi. Ambroksol prehaja v možgansko tekočino osrednjega živčevja. Prehaja skozi placento in ga je mogoče najti tudi v materinem mleku.

Okrog 90 % danega odmerka ambroksola se izloči preko ledvic v obliki presnovkov, ki nastanejo v jetrih. Manj kot 10 % ambroksola se izloči v nespremenjeni obliki. Ledvični očistek je približno 53 ml na minuto.

Zaradi svoje velike sposobnosti vezave na serumske beljakovine, velikega porazdelitvenega volumna in počasnega sproščanja iz tkiv nazaj v kri dializa ali pospešena diureza ne vplivata na izločanje ambroksola. Huda okvara jeter lahko zmanjša očistek ambroksola za 20 do 40 %. Pri hudi okvari ledvic lahko pride do kopičenja presnovkov.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ambroksolijev klorid ima nizek indeks akutne toksičnosti. Pri študijah s ponavljajočimi odmerki so bili peroralni odmerki, pri katerih niso opazili neželenih učinkov (NOAEL) sledeči: 150 mg/kg/dan (miš, 4 tedne), 50 mg/kg/dan (podgana, 52 in 78 tednov), 40 mg/kg/dan (kunec, 26 tednov) in 10 mg/kg/dan (pes, 52 tednov). Toksičnih učinkov na organe niso opazili. 4-tedenski študiji intravenske toksičnosti z ambroksolijevim kloridom pri podganah (4,16 in 64 mg/kg/dan) in psih (45, 90 in 120 mg/kg/dan (infundiranje 3 ure/dan)) nista pokazali hude lokalne in sistemske toksičnosti, vključno s histopatologijo. Vsi neželeni učinki so bili reverzibilni.

Ambroksolijev klorid ni bil embriotoksičen niti teratogen pri peroralnih odmerkih do 3000 mg/kg/dan pri podganah in do 200 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 500 mg/kg/dan niso vplivali na plodnost podganjih samcev in samic. NOAEL pri študiji perinatalnega in postnatalnega razvoja je bil 50 mg/kg/dan.

Pri odmerku 500 mg/kg/dan je bil ambroksolijev klorid rahlo toksičen za samice in mladiče, kar se je pokazalo z zaostajanjem pri telesnem razvoju in zmanjšano velikostjo legla.

Genotoksične študije *in vitro* (Amesov test in test kromosomskih aberacij) in *in vivo* (mišji mikronukleusni test) niso pokazale mutagenega potenciala ambroksolijevega klorida.

Pri karcinogenih študijah ambroksolijev klorid ni pokazal tumorigenega potenciala pri miših, ki so prejemale prehranski dodatek 105 tednov (50, 200 in 800 mg/kg/dan) in podganah, ki so prejemale prehranski dodatek 116 tednov (65, 250 in 1000 mg/kg/dan).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

trometamol  
makrogol 15 hidrosistearat  
glicerol  
kalijev acesulfamat (E950)  
ksilitol  
natrijev benzoat (E211)  
levomentol  
amonijev glicirizat  
etanol, 96 odstotni  
natrijev hidroksid  
prečiščena voda

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta  
po prvem odprtju vsebnika: 1 mesec

Po daljšem hranjenju se lahko pojavi manjša usedlina. To ne vpliva na kakovost, učinkovitost ali varnost zdravila ali na delovanje odmerne črpalke.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

#### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Steklenica iz rjavega stekla z odmerno črpalko po 13 ml ali 25 ml zdravila.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

GMep Medical Technology GmbH, Königsallee 2b, 40212 Düsseldorf, Nemčija

### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

H/07/00162/001-002

### **9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 16.01.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 24.05.2012

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 2. 2022