

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Ambroksolijev klorid Berlin-Chemie 6 mg/ml peroralna raztopina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 6 mg ambroksolijevega klorida.

Ena merilna žlička s 5 ml peroralne raztopine vsebuje 30 mg ambroksolijevega klorida.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena merilna žlička s 5 ml peroralne raztopine vsebuje 1,75 g sorbitola in 5,75 mg benzojske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Mukolitično zdravljenje produktivnega kašlja pri akutnih ali kroničnih boleznih bronhijev in pljuč.

Zdravilo Ambroksolijev klorid Berlin-Chemie je indicirano za otroke od dveh let naprej, mladostnike in odrasle.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Razen če ni drugače predpisano, so priporočeni naslednji odmerki za zdravilo Ambroksolijev klorid Berlin-Chemie:

Otroci od 2 do 5 let:

¼ merilne žličke s po 1,25 ml peroralne raztopine 3-krat dnevno (kar ustreza 22,5 mg ambroksolijevega klorida/dan).

Otroci od 6 do 12 let:

½ merilne žličke s po 2,5 ml peroralne raztopine 2- do 3-krat dnevno (kar ustreza 30 do 45 mg ambroksolijevega klorida/dan).

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let:

Prva 2 do 3 dni se jemlje 1 merilna žlička s po 5 ml peroralne raztopine 3-krat dnevno (kar ustreza 90 mg ambroksolijevega klorida/dan), nato pa 1 merilna žlička s po 5 ml peroralne raztopine 2-krat dnevno (kar ustreza 60 mg ambroksolijevega klorida/dan).

Opomba:

Pri odraslih se lahko po potrebi dnevni odmerek poveča na 60 mg ambroksolijevega klorida 2-krat dnevno (kar ustreza 120 mg ambroksolijevega klorida/dan).

#### *Pediatrična populacija*

Glejte poglavje 4.3 za uporabo zdravila pri otrocih, mlajših od dveh let.

#### *Način uporabe in trajanje zdravljenja*

Zdravilo Ambroksolijev klorid Berlin-Chemie je treba vzeti po obroku s pomočjo merilne žličke.

Za odmerjanje pri boleznih jeter in ledvic glejte poglavje 4.4.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Ambroksolijev klorid Berlin-Chemie se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od dveh let.

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

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.

Zaradi možnega kopičenja izločkov je treba zdravilo Ambroksolijev klorid Berlin-Chemie uporabljati previdno pri motenem delovanju bronhomotorike in pri velikih količinah izločkov (na primer pri redkem sindromu negibljivih migetalk).

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic ali hudo boleznijo jeter lahko zdravilo Ambroksolijev klorid Berlin-Chemie uporabljajo samo po predhodnem posvetu z zdravnikom.

Kot pri vseh zdravilih, ki se presnavljajo v jetrih in nato izločajo skozi ledvice, je pri hudi ledvični insuficienci mogoče pričakovati kopičenje presnovkov ambroksola, ki se tvorijo v jetrih.

To zdravilo vsebuje 1,75 g sorbitola v eni merilni žlički s po 5 ml peroralne raztopine. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti/prejeti tega zdravila.

Sorbitol lahko povzroča nelagodje v prebavilih in ima blag odvajalni učinek.

To zdravilo vsebuje 5,75 mg benzojske kisline v eni merilni žlički s po 5 ml peroralne raztopine.

Ker lahko mukolitiki poškodujejo sluznično pregrado v želodcu, je treba pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli peptično razjedo, ambroksol uporabljati previdno.

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

O klinično pomembnih neugodnih interakcijah z drugimi zdravili niso poročali.

Pri sočasni uporabi zdravila Ambroksolijev klorid Berlin-Chemie skupaj z antitusiki lahko pride do nevarnega kopičenja izločkov zaradi zmanjšane refleksa kašlja, kar pomeni, da je treba indikacijo za zdravljenje s tako kombinacijo zdravil še posebej skrbno preveriti.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Ambroksolijev klorid prehaja skozi placentno. 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 Ambroksolijev klorid Berlin-Chemie ne priporoča.

#### Dojenje

Ambroksolijev klorid se izloča v materino mleko. Čeprav neugodnih učinkov na dojenčke ni pričakovati, se uporaba zdravila Ambroksolijev klorid Berlin-Chemie pri doječih materah ne priporoča .

#### Plodnost

Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov ambroksola na plodnost (glejte poglavje 5.3).

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

Dokazov, o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, ni. Študij o vplivu na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvedli.

### **4.8 Neželeni učinki**

Kot temelj za ovrednotenje neželenih učinkov so uporabljene naslednje pogostnosti pojavljanja:

Zelo pogosti:  $\geq 1/10$

Pogosti:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$

Redki:  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$

Zelo redki:  $< 1/10.000$

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

#### Bolezni imunskega sistema:

Občasni: povišana telesna temperatura

Redki: preobčutljivostne reakcije

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

#### Bolezni živčevja:

Pogosti: disgevizija (npr. spremenjen okus)

#### Bolezni prebavil in bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: navzea, oralna in faringealna hipestezija

Občasni: bruhanje, suha usta, diareja, dispepsija in bolečine v trebuhu

Neznana pogostnost: suho grlo

#### Bolezni kože in podkožja:

Redki: izpuščaj, urtikarija

Neznana pogostnost: hude kožne 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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Do današnjega dne niso poročali o specifičnih simptomih prevelikega odmerjanja. Na podlagi poročil o nenamernem prevelikem odmerjanju in/ali napakah pri zdravljenju so opaženi simptomi v skladu z znanimi neželenimi učinki zdravila Ambroksolijev klorid Berlin-Chemie ob priporočenih odmerkih in lahko zahtevajo simptomatsko zdravljenje.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Ambroksol, substituiran benzilamin, je presnovek bromheksina. Od bromheksina se razlikuje po tem, da nima metilne skupine, in po tem, da je na *para-trans* položaju cikloheksilnega obroča uvedena hidroksilna skupina. Čeprav mehanizem njegovega delovanja še ni popolnoma pojasnjen, pa so v različnih raziskavah ugotovili sekretolitične in sekretomotorične učinke.

V povprečju se po peroralnem dajanju delovanje začne po 30 minutah in se ohranja 6 do 12 ur, odvisno od velikosti enkratnega odmerka.

V predkliničnih raziskavah povečuje delež seroznega izločka iz bronhijev. Domnevajo, da se odstranjevanje sluzi pospešuje preko zmanjšanja viskoznosti in aktivacije migetalčnega epitelija.

Ambroksol spodbuja aktivacijo površinsko aktivnega sistema (sistema surfaktanta), s tem da deluje neposredno na pnevmocite tipa II v alveolih in na Clara celice na področju malih dihalnih poti.

Pospešuje nastajanje in odstranjevanje površinsko aktivnih snovi na območju alveolov in bronhijev v pljučih zarodkov in odraslih. Te učinke so dokazali na celičnih kulturah in *in vivo* pri različnih vrstah.

Po uporabi ambroksola, se poveča koncentracija antibiotikov amoksicilina, cefuroksima, eritromicina in doksiciklina v sputumu in v bronhialni sekreciji. Do danes ni bilo mogoče sklepati o klinični pomembnosti teh izsledkov.

#### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ambroksol se po peroralnem dajanju praktično v celoti absorbira. Vrednost  $t_{maks}$  po peroralnem dajanju je 1 do 3 ure. Absolutna biološka uporabnost ambroksola pri peroralnem dajanju je zaradi vpliva prvega prehoda skozi jetra zmanjšana za približno eno tretjino. Pri tem procesu se tvorijo presnovki (kot so dibromo antranilna kislina, glukuronidi), ki se izločajo skozi ledvica. Vezava na beljakovine v plazmi znaša približno 85% (80 do 90%). Končni razpolovni čas v plazmi znaša 7 do 12 ur. Plazemski razpolovni čas zmesi ambroksola in njegovih presnovkov znaša približno 22 ur.

Ambroksol prehaja skozi placento, prehaja pa tudi v cerebrospinalno tekočino in mleko.

V 90% deležu se izloča skozi ledvice v obliki presnovkov, ki nastajajo v jetrih. Skozi ledvice se izloči manj kot 10% ambroksola v nespremenjeni obliki.

Zaradi obsežne vezave na beljakovine in velikega porazdelitvenega volumna, kot tudi zaradi počasnega ponovnega porazdeljevanja iz tkiva v kri, ni mogoče pričakovati, da bi se ambroksol v večjem obsegu lahko odstranil z dializo ali z izzvano diurezo.

Očistek ambroksola se pri hudih jetrnih boleznih zmanjša za 20% do 40%. Pri močno poslabšanem delovanju ledvic je treba pričakovati kopičenje presnovkov ambroksola.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ambroksolijev klorid ima majhen indeks akutne toksičnosti. V študijah pri ponavljajočih odmerkih so bili odmerki brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL-no observed adverse effect level) peroralni odmerki 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). Odkrili niso nobenih tarčnih organov toksičnosti. Štiri tedne trajajoča študija toksičnosti z ambroksolijevim kloridom v intravenski obliki na podganah (4,16 in 64 mg/kg/dan) in na psih (45, 90 in 120 mg/kg/dan (infundiranje 3 h/dan)) nista pokazali hude lokalne in sistemske toksičnosti, vključno s histopatologijo. Vsi neželeni učinki so bili reverzibilni.

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

Študije genotoksičnosti *in vitro* (Amesov test in test kromosomskih aberacij) in *in vivo* (mikronukleusni test na miših) niso pokazale mutagenega potenciala ambroksolijevega klorida. Študije kancerogenosti pri miših (50, 200 in 800 mg/kg/dan) in podganah (65, 250 in 1000 mg/kg/dan), ki so prejemale prehranski dodatek 105 oziroma 116 tednov, so pokazale, da ambroksolijev klorid ni imel tumorogenega potenciala.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

tekoči sorbitol (E420) (nekrystalizirajoči) (Ph. Eur.)  
benzojska kislina (E210)  
85-odstotni glicerol (E422)  
hidroksietilceluloza  
aroma maline (vsebuje olje zdravilne špajke, etilacetat, etilbutirat, p-hidroksifenil butanon, alfa-ionon, izoamilacetat, izoamilbutirat, olje vrtnice in propilenglikol [E1520])  
prečiščena voda

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

po prvem odprtju steklenice: 6 mesecev

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Steklenica iz temnega stekla (steklo tipa III) z nalepko, navojno zaporko in merilno žličko. Navojna zaporka je narejena iz polipropilena. Barvni koncentrat belo služi kot barvilo. Merilna žlička je narejena iz polipropilena in ima oznake za odmerjanje za 1,25 ml, 2,5 ml in 5 ml (rob žličke).

Velikost pakiranja: 100 ml peroralne raztopine

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Berlin-Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin, Nemčija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/12/00161/001

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13.12.2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 27.06.2017

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

29.04.2021