

1.3.1	Ambroxol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Solvolan 30 mg tablete
Solvolan 3 mg/ml sirup

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

tablete:

Ena tableta vsebuje 30 mg ambroksolijevega klorida, kar ustreza 27,36 mg ambroksola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

- laktoza: 119,7 mg/tableto

sirup:

1 ml sirupa vsebuje 3 mg ambroksolijevega klorida, kar ustreza 2,74 mg ambroksola.

5 ml sirupa (ena merilna žlička) vsebuje 15 mg ambroksolijevega klorida, kar ustreza 13,68 mg ambroksola.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

- sorbitol (E420): 400 mg/ml (2000 mg/5 ml)
- etanol: 0,44 mg/ml (2,2 mg/5 ml)
- natrijev benzoat (E211): 1 mg/ml (5 mg/5 ml)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Tablete so bele, okrogle, rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Sirup

Sirup je brezbarven do rahlo rumen, z vonjem po malini.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutnih in kroničnih boleznih dihal, ki jih spremljata kašelj in oteženo izkašljevanje viskozne sluzi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje mora biti prilagojeno starosti bolnika, njegovim potrebam in obliki zdravila. Običajni odmerki so prikazani v razpredelnici.

Starost	Odmerek	
	sirup	tablete
odrasli in mladostniki, starejši od 14 let	3-krat po 2 ali 3-krat po 1 merilna žlička*	3-krat po 1 ali 2-krat po 1 tableta*
otroci od 5. do 14. leta	2-do 3-krat po 1 merilna žlička	

1.3.1	Ambroxol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

otroci od 2. do 5. leta	3-krat po ½ merilne žličke**	
-------------------------	------------------------------	--

* pri podaljšanem zdravljenju (več kot 10 dni)

** pred začetkom zdravljenja je potreben posvet z zdravnikom

Brez posveta z zdravnikom je zdravilo Solvolan primerno za samozdravljenje največ 4 – 5 dni.

Način uporabe

Tablete naj bolnik jemlje po jedi, s tekočino.

Sirup naj odmerja z merilno žličko. Ena merilna žlička vsebuje 5 ml sirupa. Jemlje naj ga po jedi.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem z zdravilom Solvolan naj bolnik pije več tekočine kot po navadi.

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.

Previdnost je potrebna pri bolnikih s histaminsko intoleranco. Pri teh bolnikih se je treba izogniti dolgotrajnemu zdravljenju, ker ambroksol vpliva na presnovo histamina in lahko povzroči simptome intolerance (npr. glavobol, izcedek iz nosu, srbenje).

Pri bolnikih z astmo lahko ambroksol najprej poslabša kašelj. Zdravilo se ne sme jemati tik pred spanjem.

Zaradi možnega kopičenja izločkov je treba ambroksol uporabljati previdno pri motenem delovanju bronhomotrike in pri velikih količinah izločkov.

Ker lahko mukolitiki poškodujejo sluznično pregrado v želodcu, je treba pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli peptično razjedo, ambroksol uporabljati previdno. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z akutno peptično boleznijo.

Bolniki z okvarjenim ledvičnim delovanjem ali s hudo jetrno okvaro lahko jemljejo zdravilo Solvolan samo po posvetu z zdravnikom. Kot pri vseh zdravilih, ki se presnavljajo v jetrih in izločajo skozi ledvica, lahko v primeru hude ledvične insuficience pričakujemo kopičenje presnovkov ambroksola, nastalih v jetrih.

Pediatrična populacija

Pred začetkom zdravljenja otrok, starih 2 – 5 let, z zdravilom Solvolan je potreben posvet z zdravnikom.

Solvolan 30 mg tablete

Solvolan tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Solvolan 3 mg/ml sirup

Solvolan sirup vsebuje 2000 mg sorbitola (E420) v 5 ml sirupa. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga

1.3.1	Ambroxol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti/prejeti tega zdravila. Sorbitol lahko povzroča nelagodje v prebavilih in ima blag odvajalni učinek.

Solvolan sirup vsebuje 2,2 mg alkohola (etanola) v 5 ml sirupa. Količina v 5 ml sirupa zdravila ustreza manj kot 0,05 ml piva oziroma 0,02 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. To zdravilo vsebuje 5 mg natrijevega benzoata (E211) v 5 ml sirupa.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O klinično pomembnih škodljivih interakcijah z drugimi zdravili niso poročali.

Pri sočasni uporabi ambroksola skupaj z antitusiki lahko pride do povečanega tveganja za kopičenje izločkov zaradi zmanjšanega 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 posteljico. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni/fetalni razvoj, porod ali razvoj po rojstvu.

Obsežne klinične izkušnje z jemanjem zdravila po 28. tednu nosečnosti niso pokazale nobenih škodljivih učinkov na plod. Kljub temu je treba upoštevati običajne varnostne ukrepe v zvezi z uporabo zdravil med nosečnostjo.

Zdravila Solvolan ne priporočamo v prvem tromesečju nosečnosti.

Dojenje

Ambroksolijev klorid se izloča v mleko. Čeprav neugodnih učinkov na dojenčke ni pričakovati, zdravila Solvolan doječim materam ne priporočamo.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov ambroksola na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni dokazov o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z ambroksolom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

1.3.1	Ambroxol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Skupina glede na organske sisteme	Pogostnost neželenih učinkov				
	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema			Preobčutljivostne reakcije		Anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, angioedemom in pruritusom
Bolezni živčevja	Disgevizija (spremenjen okus)*, glavobol				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Hipestezija žrela*		Rinoreja		Suho grlo*
Bolezni prebavil	Slabost, hipestezija ust*	Bruhanje, diareja, dispepsija, bolečine v trebuhu, suha usta*	Zaprte, salivacija		
Bolezni kože in podkožja			Izpuščaj, urtikarija		Hude kožne neželene reakcije (vključno z multififormnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo in akutno generalizirano eksantematozno pustulozo)
Bolezni sečil			Dizurija		
Splošne težave in spremembe na mestu dajanja				Utrujenost	

* neželeni učinki, ki se lahko poleg ostalih zapisanih pojavijo po jemanju sirupa.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

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

1.3.1	Ambroxol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Doslej niso poročali o posebnih simptomih prevelikega odmerjanja pri ljudeh. Simptomi, opisni v poročilih o nenamernem prevelikem odmerjanju in ali/napačnem zravljenju, so v skladu z znanimi neželenimi učinki priporočenih odmerkov ambroksolijevega klorida 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 spodbuja delovanje seromukoznih bronhialnih žlez, Clarovih celic, pnevmocitov II in migetalčnega epitela. Normalizira fizikalno-kemijske lastnosti bronhialne sluzi, povečuje tvorbo in izločanje površinsko aktivne snovi (surfaktanta) in izboljšuje delovanje epitelnih migetalk. S tem zmanjšuje adhezivnost in izboljšuje transport sluzi ter čiščenje alveol in bronhijev. Rezultat je olajšano izkašljevanje in zato manjše draženje h kašlju, zmanjševanje dispneje in izboljšanje pljučne funkcije ter povečana odpornost proti okužbam dihal. Učinkovati začne že po 30 minutah. Učinkuje navadno 6 do 12 ur. Najboljši klinični učinek se pojavi po treh dneh.

V literaturi najdemo tudi poročila o tem, da ambroksol spodbuja antiproteazno aktivnost in betaadrenergične učinke, vpliva na fagocitno sposobnost alveolarnih makrofagov, zavira tvorbo interleukina 1 in dejavnika tumorske nekroze v človeških mononuklearnih celicah, ima urikozurični učinek in vpliva na zmanjševanje bronhomotorične prevzdražljivosti ter ima močan antioksidantni učinek.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ambroksol se po zaužitju hitro in popolnoma absorbira. Pri nekaterih retardnih oblikah (sustained release) je absorpcija dobra, tudi če je zdravilo zaužito po jedi.

Ambroksol v odmerku 30 mg doseže največjo koncentracijo v serumu (88,8 ng/ml) po približno 2 urah. Absolutna biološka razpoložljivost je 70 do 80 %, biorazpoložljivost retardnih oblik pa 85 do 95 %.

Porazdelitev

Po absorpciji se hitro razporeja v organizmu, na beljakovine v serumu se ga veže okrog 90 %.

Biotransformacija

Presnavlja se v jetrih, pri prvem prehodu skozi jetra okrog 30 %. Glavna presnovka prve faze sta 6,8-dibromo-3-(trans-4-hidroksicikloheksil)-1, 2, 3, 4 tetrahidro kvinazolin in 3,5,-dibromo-antranilična kislina. V drugi fazi presnove prihaja do glukuronacije presnovkov in osnovne učinkovine, presnovki so biološko neaktivni.

Izločanje

1.3.1	Ambroxol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Ambroksol se izloča skozi ledvice, v glavnem v obliki presnovkov, samo 5 do 6 % ostane nespremenjenega. Izločanje je dvofazno, α -razpolovna doba je 1,3 ure, β -razpolovna doba pa 8,8 ure. Ledvični očistek ambroksola je približno 0,88 ml/s.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave akutne toksičnosti so pokazale, da je ambroksol malo toksičen za laboratorijske živali. Peroralna LD₅₀ je bila večja od 2 g/kg. Klinični znaki zastrupitve so bili v glavnem posledica učinka na centralni živčni sistem. Podaljšano zdravljenje z ambroksolom v odmerkih 100-krat večjih od terapevtskih odmerkov za ljudi, je učinkovalo na centralni živčni sistem, upočasnilo povečevanje telesne mase in povečalo aktivnost jetrnih encimov.

Ambroksol prehaja pri živalih skozi posteljico v plod. V poskusih na živalih so po intravenskem dajanju radioaktivnega ambroksola že po 15 minutah ugotovili radioaktivnost v plodu. Serumske koncentracije ambroksola so bile pri plodu večje, pri dolgotrajni infuziji celo trikratne. O izločanju ambroksola z mlekom ni podatkov.

Odmerki do 500 mg/kg/dan niso vplivali na plodnost podganjih samcev ali samic. Upočasnjeno povečevanje telesne mase mladičev so ugotovili pri laboratorijskih živalih, ki so prejemale ambroksol v poznem gestacijskem obdobju in med dojenjem. Drugih učinkov na razmnoževanje niso ugotavljali. O morebitnih mutagenih ali karcinogenih učinkih zdravila ni podatkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
koruzni škrob
povidon
magnezijev stearat (E470b)

Sirup:

sorbitol (E420)
natrijev benzoat (E211)
glicerol (E422)
natrijev ciklamat
citronska kislina monohidrat
aroma maline (vsebuje etanol)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Tablete

5 let

Sirup

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odpiranju: Po prvem odprtju steklenice je zdravilo uporabno 3 mesece, če ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C.

1.3.1	Ambroxol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Tablete

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Sirup

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Sirup

Steklenica (rumenkasto rjave barve, steklo Ph. Eur. tip III), plastična zaporka, plastična merilna žlička z oznako za odmerek ½ žličke (polipropilen): 100 ml sirupa, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/92/01442/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 10. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 5. 2023