

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ambroxol ratiopharm 3 mg/ml oraaliliuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 3 mg ambroksolihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra Ambroxol ratiopharm -oraaliliuosta sisältää 0,35 g sorbitolia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Väritön tai vaalean keltainen, mansikalta tuoksuva neste.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Limaa irrottava hoito produktiiviseen yskään tai kroonisiin bronkopulmonaarisiin sairauksiin, joihin liittyy epätavallista limaneritystä ja liman liikkeiden heikkenemistä.

Ambroxol ratiopharm 3 mg/ml -oraaliliuos on tarkoitettu 6–12-vuotiaille lapsille.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Ambroxol ratiopharm -oraaliliuoksen suositellut annokset ovat seuraavat:

##### *6–12-vuotiaat lapset*

5 ml oraaliliuosta (15 mg ambroksolihydrokloridia) 2–3 kertaa vuorokaudessa (vastaa 30–45 mg:aa ambroksolihydrokloridia vuorokaudessa).

##### *Alle 6-vuotiaat lapset*

Ambroxol ratiopharm on vasta-aiheinen alle 6-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

##### *Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Ambroksolin käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoja (ks. kohta 4.4).

##### Antotapa

Ambroxol ratiopharm on tarkoitettu otettavaksi suun kautta aterioiden jälkeen käyttäen apuna mukana tullutta annostusvälinettä (mittaruiskua).

Ambroxol ratiopharm -oraaliliuosta ei pidä käyttää pidempään kuin 4–5 vuorokauden ajan ilman lääkärin määräystä. Jos oireet eivät parane tai ne pahenevat 5 vuorokauden hoidon jälkeen, tulee hakeutua lääkärin hoitoon.

Nesteiden nauttiminen tehostaa limaa poistavaa vaikutusta. Siksi lääkkeen ottamisen jälkeen on suositeltavaa juoda lasillinen vettä ja koko Ambroxol ratiopharm -hoidon aikana runsaasti nesteitä.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ambroxol ratiopharm on vasta-aiheinen alle 6-vuotiaille lapsille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ambroxolin käytön yhteydessä on raportoitu vakavista ihoreaktioista, kuten monimuotoisesta punavihoittumasta, Stevens-Johnsonin oireyhtymästä (SJS) / toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä (TEN) ja akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP). Jos potilaalla ilmenee oireita tai merkkejä pahenevasta ihottumasta (johon saattaa liittyä rakkuloita tai limakalvovaurioita), ambroxolin käyttö on keskeytettävä välittömästi ja on käännyttävä lääkärin puoleen.

Munuaisten vajaatoiminnasta tai vaikea-asteisesta maksasairaudesta kärsivät saavat käyttää ambroksolia vain keskusteltuaan asiasta lääkärin kanssa. Kuten minkä tahansa maksassa metaboloituvan lääkityksen yhteydessä, jota seuraa eliminaatio munuaisten kautta, maksassa syntyvien ambroksolin metaboliittien kertymistä on odotettavissa potilailla, jotka kärsivät vaikea-asteisesta munuaisten vajaatoiminnasta.

#### Apuaineet

##### *Sorbitoli*

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

##### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkittävistä haitallisista yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa ei ole raportoitu.

### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

#### Raskaus

Ambroksolihydrokloridi läpäisee istukan. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Laajan kliinisen kokemuksen perusteella käytöstä 28. raskausviikon jälkeen ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia sikiöön. Silti on syytä noudattaa tavanomaisia lääkkeiden käyttöön raskauden aikana sovellettavia varotoimia. Etenkään ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana Ambroxol ratiopharm -oraaliliuoksen käyttöä ei suositella.

#### Imetys

Ambroksolihydrokloridi erittyy äidinmaitoon. Vaikka rintaruokinnassa oleviin vauvoihin kohdistuvia haittavaikutuksia ei olekaan odotettavissa, Ambroxol ratiopharm -oraaliliuoksen käyttöä ei suositella imettäville äideille.

#### Hedelmällisyys

Koe-eläintutkimuksissa lääkkeen ei havaittu vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyteen (katso kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Valmisteen vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole näyttöä. Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleiset: ( $\geq 1/10$ )

Yleiset: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinaiset: ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinaiset: ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinaiset: ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntemattomat: (käytettävissä oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### Immuunijärjestelmä:

Harvinaiset: Yliherkkyysoireyhtymät

Tuntemattomat: Anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki, angioedeema ja kutina

#### Hermosto:

Yleiset: Makuhäiriöt (esim. makuaistin muutokset)

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleiset: Nielun tunnottomuus

#### Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: Pahoinvointi, suun tunnottomuus

Melko harvinaiset: Oksentelu, ripuli, dyspepsia, vatsakipu, suun kuivuminen

Tuntemattomat: Kurkun kuivuminen

#### Iho ja ihonalainen kudos:

Harvinaiset: Ihottuma, nokkosihottuma

Tuntemattomat: Vakavat iholla ilmenevät haittavaikutukset (mukaan lukien monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja akuutti, yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

### **4.9 Yliannostus**

Spesifisistä yliannostuksen oireista ihmisellä ei toistaiseksi ole ilmoitettu. Satunnaisten yliannostuksesta ja/tai lääkitysvirheistä saatujen ilmoitusten perusteella havaitut oireet ovat yhdenmukaisia ambroksolihydrokloridin suositeltujen annosten tunnettujen haittavaikutusten kanssa ja saattavat vaatia oireenmukaista hoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Mukolytyt, ATC-koodi: R05CB06

Ambroksoli, substituoitu bentsyyliamiini, on bromiheksiinin metaboliitti. Se eroaa bromiheksiinistä siltä osin, ettei sen sykloheksyyliarenkaassa ole metyyliiryhmää vaan sen para-trans-asemassa on hydroksyyliiryhmä. Vaikka sen toimintamekanismia ei ole vielä täysin selvitetty, eri tutkimuksissa sillä on kuitenkin havaittu limaa irrottavia ja limaneritystä lisääviä vaikutuksia.

Keskimäärin vaikutus suun kautta tapahtuvan annon jälkeen alkaa 30 minuutin kuluttua ja kestää 6 - 12 tuntia kerta-annoksen suuruudesta riippuen.

Prekliinisissä tutkimuksissa se lisää keuhkoputkien seroosin limanerityksen osuutta. Viskositeetin vähenemisen ja värekarvaepiteelin aktivoitumisen oletetaan edistävän liman irtoamista.

Ambroksoli aktivoi surfaktanttijärjestelmää vaikuttamalla suoraan alveolien tyypin II pneumosyytteihin ja Clara-soluihin pienten hengitysteiden alueella.

Se edistää pinta-aktiivisen aineen muodostumista ja siirtymistä ulospäin sikiön ja aikuisen keuhkojen keuhkorakkula- ja keuhkoputkiaalueella. Tällaiset vaikutukset on osoitettu sekä soluviljelmissä että eri lajeilla *in vivo*.

Myönteistä vaikutusta pahenemisvaiheiden esiintymistiheyteen tai keuhkojen toimintaan keuhkoastmatautia sairastavilla ei ole onnistuttu kiistatta osoittamaan.

Ambroksolin käytön seurauksena antibioottien (amoksisilliinin, kefuroksiimin, erytromysiinin ja doksisykliinin) pitoisuus ysköksessä ja keuhkoputkieritteessä kasvaa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei toistaiseksi ole pystytty arvioimaan.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Ambroksoli imeytyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti suun kautta tapahtuvan annon jälkeen.  $T_{max}$  suun kautta tapahtuvan annon jälkeen on 1–3 tuntia. Ambroksolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta tapahtuvan annon yhteydessä vähenee noin kolmanneksella ensikierron vaikutuksen takia.

#### Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 85 % (80–90 %). Ambroksoli läpäisee istukan ja kulkeutuu aivoselkädinnesteeseen ja rintamaitoon.

#### Biotransformaatio

Maksassa tapahtuvan biotransformaation tuloksena syntyy dibromiantraniilihappoa ja glukuronidikonjugaatteja.

#### Eliminaatio

Plasmasta mitattu terminaalinen puoliintumisaika on 7–12 tuntia. Ambroksolin ja sen metaboliittien summan puoliintumisaika plasmasta mitattuna on noin 22 tuntia.

Erittyminen tapahtuu 90-prosenttisesti munuaisten kautta maksassa muodostuneiden metaboliittien muodossa. Muuttumaton ambroksoli muodostaa alle 10 % munuaisten kautta tapahtuvasta erittymisestä. Voimakkaan proteiineihin sitoutumisen, suuren jakautumistilavuuden sekä hitaan kudoksesta vereen uudelleenjakautumisen vuoksi ambroksolin ei odoteta poistuvan merkittävässä määrin dialyysin tai tehostetun diureesin avulla.

Ambroksolin puhdistuma on 20 - 40 % pienempi vaikea-asteisia maksasairauksia sairastavilla. Vaikea-asteisen munuaisten toimintahäiriön yhteydessä on odotettavissa, että ambroksolin metaboliitteja kertyy elimistöön.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ambroksolihydrokloridilla on alhainen akuutin toksisuuden indeksi. Toistuvia annoksia koskevissa tutkimuksissa haittavaikutuksettomat tasot (NOAEL) olivat suun kautta annettuna 150 mg/kg/vrk (hiiri, 4 viikkoa), 50 mg/kg/vrk (rotta, 52 ja 78 viikkoa), 40 mg/kg/vrk (kaniini, 26 viikkoa) ja 10 mg/kg/vrk (koira, 52 viikkoa). Toksikologisia kohde-elimiä ei havaittu. Neljän viikon suonensisäisissä tutkimuksissa ambroksolihydrokloridilla rotilla (4, 16 ja 64 mg/kg/vrk) ja koirilla (45, 90 ja 120 mg/kg/vrk (infuusio 3 h/vrk)) ei havaittu voimakasta paikallista tai systeemistä toksisuutta histopatologia mukaan lukien. Kaikki haittavaikutukset olivat korjaantuvia.

Ambroksolihydrokloridi ei ollut alkiotoksinen eikä teratogeeninen, kun testiannoksena suun kautta annettuna oli enintään 3000 mg/kg/vrk rotilla ja enintään 200 mg/kg/vrk kaniineilla. Valmiste ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, kun annos oli enintään 500 mg/kg/vrk. Peri- ja postnataalisien kehityksen tutkimuksessa todettu NOAEL oli 50 mg/kg/vrk. Kun annoksena oli 500 mg/kg/vrk, ambroksolihydrokloridi oli lievästi toksinen emoille ja poikasille, mikä ilmeni painon hitaampana kehityksenä ja poikuekoon pienenemisenä.

*In vitro*- (Ames- ja kromosomiberraatiotesti) ja *in vivo* (hiirten mikronukleus-testi) - genotoksisuustutkimuksissa ei havaittu, että ambroksolihydrokloridilla olisi mutageenistä potentiaalia.

Ambroksolihydrokloridilla ei havaittu tuumorigeenisuuspotentiaalia karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä (50, 200 ja 800 mg/kg/vrk) eikä rotilla (65, 250 ja 1000 mg/kg/vrk), kun niitä hoidettiin ruokinta-seoksella 105 ja 116 viikon ajan, tässä järjestyksessä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumbentsoaatti (E211)  
Sorbitoli (E420)  
Sukraloosi  
Hydroksietyyliselluloosa  
Sitruunahappomonohydraatti  
Puhdistettu vesi  
*Mansikka-aromi (501440 T):*  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Aromiaineet

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto-aika

2 vuotta

Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Lapsiturvallisella korkilla (HDPE), päällyskorkilla (PP) ja adapterilla (PE) varustettu kullanruskea lasipullo. Mittaruisku 5 ml (PP) ja mäntä (HDPE). Ruiskussa on asteikko 0,5 ml:n välein.

*Pakkauskoot:*

100 ml ja 200 ml

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

32073

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.10.2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.4.2020

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.7.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ambroxol ratiopharm 3 mg/ml oral lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter oral lösning innehåller 3 mg ambroxolhydroklorid.

#### Hjälpämne med känd effekt

En milliliter Ambroxol ratiopharm oral lösning innehåller 0,35 g sorbitol (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Färglös eller ljusgul vätska med doft av jordgubbar.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Slemlösande behandling av produktiv hosta eller kroniska bronkopulmonära sjukdomar med avvikande slemsekretion och försämrad slemtransport.

Ambroxol ratiopharm 3 mg/ml oral lösning är avsedd för behandling av barn i åldern 6–12 år.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

De rekommenderade doserna av Ambroxol ratiopharm oral lösning är följande:

##### *Barn i åldern 6–12 år*

5 ml oral lösning (15 mg ambroxolhydroklorid) 2–3 gånger dagligen (motsvarar 30–45 mg ambroxolhydroklorid per dygn).

##### *Barn under 6 år*

Ambroxol ratiopharm är kontraindicerat hos barn under 6 år (se avsnitt 4.3).

##### *Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

Information saknas gällande bruk av ambroxol hos patienter med njur- eller leverinsufficiens (se avsnitt 4.4).

##### Administreringsätt

Ambroxol ratiopharm är avsett för oral administrering, och ska tas efter måltider med hjälp av det doseringshjälpmedel (måttspruta) som levereras med förpackningen.

Ambroxol ratiopharm oral lösning ska inte användas i mer än 4–5 dagar i sträck utan ordination av läkare. Om symtomen inte lindras eller om de blir värre efter 5 dagar, ska läkare kontaktas.

Intag av vätska effektivt avlägsnandet av slem. Därför rekommenderas ett glas vatten efter varje dos av läkemedlet samt ett rikligt intag av vätska under hela den tid som behandlingen med Ambroxol ratiopharm pågår.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ambroxol ratiopharm är kontraindicerat till barn under 6 år.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga hudreaktioner, såsom *erythema multiforme*, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) / toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), har rapporterats i samband med bruk av ambroxol. Vid fall av symtom eller tecken på exacerberande hudutslag (möjligen med blåsbildning eller slemhinneskador), ska behandlingen med ambroxol omedelbart avbrytas och läkare kontaktas.

Patienter med njurinsufficiens eller svår leversjukdom får använda ambroxol endast efter diskussion med läkare. Liksom i samband med bruk av vilket annat läkemedel som helst som genomgår metabolism i levern med därpå följande eliminering via njurarna, kan en ansamling av de ambroxolmetaboliter som uppkommer i levern förväntas hos patienter med svår njurinsufficiens.

#### Hjälpämnen

##### *Sorbitol*

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Detta läkemedel innehåller sorbitol. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

##### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt betydande skadliga interaktioner med andra läkemedel har rapporterats.

### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

#### Graviditet

Ambroxolhydroklorid passerar placenta. I djurförsök har ingen information om direkta eller indirekta negativa effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling konstaterats. På basen av bred klinisk erfarenhet har inga skadliga effekter på foster konstaterats vid användning efter den 28:e graviditetsveckan. Trots detta bör normala försiktighetsåtgärder gällande bruk av läkemedel under pågående graviditet vidtas. Ett bruk av Ambroxol ratiopharm rekommenderas särskilt inte under den första trimestern.

#### Amning

Ambroxol utsöndras i bröstmjölk. Trots att biverkningar på barn som ammas inte är att förvänta, rekommenderas inte Ambroxol ratiopharm till ammande mödrar.

#### Fertilitet

Inga negativa effekter på fertiliteten har konstaterats vid djurförsök med detta läkemedel (se avsnitt 5.3).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga bevis gällande effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner föreligger.

Effekt på körförmåga och förmåga att använda maskiner har inte undersökts.

### 4.8 Biverkningar



Biverkningsfrekvenserna har definierats enligt följande:

Mycket vanliga: ( $\geq 1/10$ )

Vanliga: ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Mindre vanliga: ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Sällsynta: ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta: ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)

#### Immunsystemet:

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner

Ingen känd frekvens: Anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem och klåda.

#### Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Störningar i smaksinnet (t.ex. förändrade smakupplevelser).

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Vanliga: Domningskänsla i svalget.

#### Magtarmkanalen:

Vanliga: Illamående, domningar i munnen

Mindre vanliga: Kräkningar, diarré, dyspepsi, magsmärter, muntorrhet

Ingen känd frekvens: Torrt svalg.

#### Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta. Hudutslag, nässelutslag

Ingen känd frekvens: Allvarliga hudbiverkningar (inklusive *erythema multiforme*, Stevens-Johnsons syndrom / toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos)

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till: webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA.

## 4.9 Överdoser

Inga specifika symtom på överdosering hos människa har hittills rapporterats. På basen av enstaka överdoseringsfall och/eller misstag i doseringen, har de observerade symtomen överensstämt med de kända biverkningarna för ambroxolhydroklorid vid rekommenderad dosering. Dessa kan kräva symptomatisk vård.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Mukolytika

ATC-kod: R05CB06

Ambroxol är en substituerad bensylamin och en metabolit till bromhexin. Ambroxol skiljer sig från bromhexin på så vis att cyklohexylringen inte innehåller en metylgrupp, utan i stället en hydroxylgrupp i para-trans-position. Trots att verkningsmekanismen ännu inte är helt klarlagd, har sekretolytiska och sekretomotoriska effekter visats i samband med flera undersökningar.

I genomsnitt börjar läkemedlet verka 30 minuter efter oral administrering. Effekten kvarstår i 6–12 timmar beroende på den enskilda dosens storlek.

I prekliniska undersökningar har proportionen av seröst bronkialsekret ökat. Den slemlösnande effekten tros främjas av reduceringen av viskositet och aktiveringen av flimmerepitel.

Ambroxol aktiverar surfaktantsystemet genom en direkt inverkan på typ II pneumocyter i alveolerna och claracellerna i de små luftvägarna.

Läkemedlet främjar bildandet av och borttransporteringen av ytaktivt material i det alveolara och bronkiala området i lungorna hos foster och i fullt utvecklade lungor. Dessa effekter har visats i cellodlingar och *in vivo* hos flera olika arter.

En positiv effekt på förekomsten av exacerbationer eller lungfunktionen har inte kunnat fastställas på ett otvetydigt sätt hos patienter med KOL.

Som en följd av användning av ambroxol ökar koncentrationerna av antibiotikatyperna amoxicillin, cefuroxim, erytromycin och doxycyklin i det upphostade slemmet och i bronkialsekretet. Hittills har man inte kunnat dra några kliniskt relevanta slutsatser utifrån detta.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Ambroxol absorberas praktiskt taget helt efter oral administrering.  $T_{max}$  efter oral administrering är 1–3 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för ambroxol vid oral administrering minskar med cirka en tredjedel till följd av en första passage-effekt.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen är cirka 85 % (80–90 %). Ambroxol passerar placentabarriären och övergår i cerebrospinalvätska och bröstmjölk.

### Metabolism

Den hepatiske biotransformationen leder till produktion av dibromantranilsyra och glukuronidkonjugat.

### Eliminering

Den slutliga halveringstiden i plasma är 7–12 timmar. Den sammanlagda plasmahalveringstiden för ambroxol och dess metaboliter är cirka 22 timmar.

Utsöndringen är till 90 % renal i form av metaboliter som bildas i levern. Mindre än 10 % oförändrad ambroxol utsöndras renalt.

På grund av den höga proteinbindningsgraden och den höga distributionsvolymen samt den långsamma omfördelningen från vävnader till blodet, förväntas ingen större eliminering av ambroxol genom dialys eller forcerad diures.

Clearance av ambroxol minskar med 20–40 % vid svåra leversjukdomar. Vid svårt nedsatt njurfunktion kan en ackumulering av ambroxolmetaboliter i kroppen förväntas.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ambroxolhydroklorid innehåller en låg akut toxicitet. I studier med upprepade doser var de orala dosnivåerna utan observerade biverkningar (NOAEL) 150 mg/kg/dag (mus, 4 veckor), 50 mg/kg/dag (råtta, 52 och 78 veckor), 40 mg/kg/dag (kanin, 26 veckor) och 10 mg/kg/dag (hund, 52 veckor). Inga toxikologiska målorgan upptäcktes. Fyra veckor långa intravenösa toxicitetsstudier med ambroxolhydroklorid hos råttor (4, 16 och 64 mg/kg/dag) och hundar (45, 90 och 120 mg/kg/dag genom infusion 3 timmar/dag) visade inte på någon allvarlig lokal eller systemisk toxicitet, inklusive histopatologi. Alla negativa effekter var reversibla.

Ambroxolhydroklorid var varken embryotoxiskt eller teratogent när det testades i form av orala doser på upp till 3 000 mg/kg/dag hos råttor och upp till 200 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten hos han- och honråttor påverkades inte vid doser på upp till 500 mg/kg/dag. I studier av peri- och postnatal utveckling var dosnivån

utan observerade biverkningar (NOAEL) 50 mg/kg/dag. Vid 500 mg/kg/dag var ambroxolhydroklorid något toxiskt för mödrar och ungar, vilket visade sig i form av en försenad utveckling av kroppsvikten och minskade kullstorlekar.

Genotoxicitetsstudier *in vitro* (Ames test och kromosomavvikelsestest) och *in vivo* (mikronukleärt test på möss) visade inte på någon mutagen potential hos ambroxolhydroklorid.

Ambroxolhydroklorid uppvisade ingen tumorigen potential i samband med karcinogenicitetsstudier på möss (50, 200 och 800 mg/kg/dag) och råttor (65, 250 och 1 000 mg/kg/dag) vid behandling med en foderblandning under 105 respektive 116 veckor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumbensoat (E211)

Sorbitol (E420)

Sukralos

Hydroxietylcellulosa

Citronsyramonohydrat

Renat vatten

*Jordgubbsarom (501440 T):*

Propylenglykol (E1520)

Smakämnen.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bärnstensfärgad glasflaska med barnsäkert lock (HDPE), yttre lock (PP) och adapter (PE).

Måttspruta på 5 ml (PP) med kolv (HDPE). Sprutan är graderad i steg om 0,5 ml.

*Förpackningsstorlekar:*

100 ml och 200 ml.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

32073

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 7.10.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 22.4.2020

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.7.2022