

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ambroxol ratiopharm 60 mg poretabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi poretabletti sisältää 60 mg ambroksolihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen poretabletti sisältää 0,8 mg bentsyylialkoholia (E 1519); 110 mg laktoosia; 5,5 mmol (126,6 mg) natriumia; 29,3 mg sorbitolia (E 420) ja noin 2,6 mg glukoosia (maltodekstriinin osa) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti.

Valkoinen, pyöreä, kirsikantuoksuinen poretabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Halkaisija: 18 mm. Poretabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Ambroxol ratiopharm 60 g poretabletit on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ambroxol ratiopharm -poretablettien suositellut annokset ovat seuraavat:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Puolikas Ambroxol ratiopharm 60 mg -poretabletti kolme kertaa vuorokaudessa (vastaa 90 mg:aa ambroksolihydrokloridia vuorokaudessa) ensimmäisten 2–3 vuorokauden aikana. Sen jälkeen puolikas Ambroxol ratiopharm 60 mg -poretabletti kahdesti vuorokaudessa (vastaa 60 mg:aa ambroksolihydrokloridia vuorokaudessa).

Aikuisilla ja yli 12-vuotiailla nuorilla annostusta voidaan tarvittaessa lisätä enintään 60 mg:aan ambroksolihydrokloridia kahdesti vuorokaudessa (vastaa 120 mg:aa ambroksolihydrokloridia) vuorokaudessa.

Erytispotilasryhmät

Alle 12-vuotiaat lapset

Poretablettien suuren vaikuttavan aineen määrän vuoksi Ambroxol ratiopharm 60 mg -poretabletteja ei saa käyttää alle 12-vuotiaille lapsille.

Muita lääkemuoja/vahvuuksia voi olla saatavilla alle 12-vuotiaiden lasten hoitoa varten.

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 -poretabletit on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

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

Poretabletit on liuotettava lasilliseen vettä ja liuoksen voi ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Ambroxol ratiopharm -poretablettien käytössä on syytä varovaisuuteen, jos keuhkoputkien motoriikka on heikentynyt ja erittä on paljon (esimerkiksi harvinaisessa viallisten värekarvojen oireyhtymässä), sillä tällöin limaa voi kertyä hengitysteihin.

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

Bentsyylialkoholi (E 1519)

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Suuret bentsyylialkoholimäärät saattavat kertyä elimistöön ja voivat aiheuttaa haittavaikutuksia (metabolinen asidoosi). Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta sekä raskaana olevia tai imettäviä naisia.

Sorbitoli (E 420)

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia. Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta. 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 hyötyosuuteen.

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Glukoosi (maltodekstriinin osa)

Tämä lääkevalmiste sisältää maltodekstriiniä. Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 126,6 mg natriumia per poretabletti, joka vastaa 6,35 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jos Ambroxol ratiopharm -poretabletteja käytetään yhdessä yskänärsytystä lievittävien lääkkeiden kanssa, voi yskänrefleksin heikkeneminen johtaa vaarallisten limaeritemäärien kertymiseen. Näin ollen tällaisen yhdistelmähoidon käytön on perustuttava huolelliseen hyöty-/haitta-analyysiin.

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 -poretablettien käyttöä ei suositella.

Imetys

Ambroksolihydrokloridi erittyy äidinmaitoon. Vaikka rintaruokinnassa oleviin vauvoihin kohdistuvia haittavaikutuksia ei olekaan odotettavissa, Ambroxol ratiopharm -poretablettien 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: (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus ja esiintyvyys
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Harvinaiset:</i> Yliherkkyysoireet <i>Tuntemattomat:</i> Anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki, angioedeema ja kutina
<i>Hermosto</i>	<i>Yleiset:</i> Makuhäiriöt (esim. makuaistin muutokset)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	<i>Yleiset:</i> Nielun tunnottomuus <i>Tuntemattomat:</i> Hengenahdistus (yliherkkyysoire)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<i>Yleiset:</i> Pahoinvointi, suun tunnottomuus <i>Melko harvinaiset:</i> Oksentelu, ripuli, dyspepsia, vatsakipu, suun kuivuminen <i>Harvinaiset:</i> Kuiva nielu <i>Hyvin harvinaiset:</i> Syljenvuoto
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	<i>Harvinaiset:</i> Ihottuma, nokkosihottuma <i>Tuntemattomat:</i> Vaikeat iholla ilmenevät haittavaikutukset (mukaan lukien monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja akuutti, yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi).
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Melko harvinaiset:</i> Kuume, limakalvoreaktiot

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Spesifisistä yliannostuksen oireista ihmisellä ei toistaiseksi ole ilmoitettu. Vahingossa tapahtuneiden yliannostusten ja/tai lääkitysvirheraporttien 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

Prekliinisissä tutkimuksissa Ambroxol ratiopharm -poretablettien vaikuttavan aineen, ambroksolihydrokloridin, on osoitettu lisäävän seroosin liman osuutta keuhkoputkissa. Ambroksolihydrokloridi lisää myös surfaktanttituotantoa vaikuttamalla suoraan alveolien tyypin II pneumosyytteihin sekä pienten hengitysteiden Clara-soluihin. Lisäksi se edistää siliaarisen epiteelin toimintaa. Nämä vaikutusmekanismit vähentävät liman viskositeettia ja lisäävät liman poistumista hengitysteistä (mukosiliaarinen puhdistuma). Lisääntynyttä mukosiliaarista puhdistumaa on osoitettu kliinis-farmakologisissa tutkimuksissa.

Lisääntynyt ohuen, nestemäisen liman erityksen sekä mukosiliaarisen puhdistuman paraneminen tukevat liman irtoamista ja helpottavat sen pois yskimistä.

Ambroksolihydrokloridin (75 mg ambroksolihydrokloridia sisältävien depotkapselien muodossa) pitkäaikainen (6 kk) käyttö COPD-potilailla aikaansai merkitsevän pahenemisvaiheiden vähenemisen 2 kuukauden hoidon jälkeen. Ambroksolihydrokloridia saaneilla potilailla oli merkitsevästi vähemmän sairaspäiviä ja antibioottihoitojen kestoa voitiin lyhentää. Verrattuna lumelääkkeeseen, depotkapselien muodossa annetulla ambroksolihydrokloridihoidolla saavutettiin tilastollisesti merkitsevä, limaneritykseen liittyvien oireiden, yskän, hengenahdistuksen ja auskultatoristen oireiden lievittyminen.

Ambroksolihydrokloridin paikallispuuduttavaa vaikutusta on tutkittu kanin silmässä. Vaikutus todennäköisesti johtuu lääkkeen natriumkanavia salpaavasta ominaisuudesta. Ambroksolihydrokloridi salpaa hyperpolarisoituneita kanavia kloonatuissa, jänniteriippuvaisissa, neuronaaalisissa natriumkanavissa *in vitro*. Sitoutuminen oli reversiibeli ja pitoisuudesta riippuvainen.

In vitro ambroksolihydrokloridin on todettu olevan anti-inflammatorinen. Sytokiiniin vapautuminen veren ja kudosten mononukleaarista ja polymorfonukleaarista soluista väheni merkitsevästi ambroksolihydrokloridin läsnä ollessa *in vitro*.

Kliinisissä tutkimuksissa ambroksolihydrokloridin (20 mg imeskelytablettien muodossa) on osoitettu merkitsevästi vähentävän kurkkukivusta kärsivien potilaiden kokemaa kipua ja nielun punoitusta.

Nämä farmakologiset ominaisuudet ovat yhdenmukaiset sen nopean kivunlievityksen kanssa, joka on todettu sisäänhengitettävällä ambroksolilla ylähengitystiesairauksiin liittyvissä kliinisissä tehotutkimuksissa.

Ambroksolin käytön seurauksena antibioottien (amoksisilliinin, kefuroksiimin, erytromysiinin ja doksisykliinin) pitoisuudet ysköksissä ja keuhkoputkieritteessä kasvavat. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei toistaiseksi ole pystytty arvioimaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ambroksolihydrokloridi imeytyy nopeasti ja täydellisesti välittömästi lääkeainetta vapauttavasta, suun kautta otettavasta lääke muodosta. Annoksen ja pitoisuuden suhde on lineaarinen terapeuttisella annosalueella. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1–2,5 tunnin kuluttua välittömästi lääkeainetta vapauttavien lääke muotojen otosta ja 6,5 tunnin (mediaani) kuluttua hitaasti lääkeainetta vapauttavien lääke muotojen otosta. 30 mg tabletin absoluuttinen hyötyosuus on 79 %. Depotkapseleilla hyötyosuus on 95 % (annosriippuvainen) verrattuna välittömästi lääkeainetta vapauttaviin tabletteihin (60 mg:n vuorokausiannos, 2 x 30 mg/vrk).

Jakautuminen

Ambroksolihydrokloridin jakautuminen verenkierrosta kudoksiin on nopeaa ja laajaa. Korkeimmat vaikuttavan aineen pitoisuudet saavutetaan keuhkoissa. Suun kautta otetun annoksen arvioitu jakautumistilavuus on 552 litraa.

Terapeuttisella alueella plasman proteiineihin sitoutumisen aste on noin 90 %.

Biotransformaatio

Noin 30 % suun kautta otetusta annoksesta hajoaa ensikierron metabolian myötä.

Ambroksolihydrokloridi metaboloituu pääosin maksassa, glukuronidaation ja dibromiantraniilihapoksi hajoamisen kautta (noin 10 % annoksesta). Ihmisen maksamikrosomeilla suoritetussa tutkimuksessa CYP3A4:n on todettu vastaavan ambroksolihydrokloridin metaboloitumisesta dibromiantraniilihapoksi.

Eliminaatio

Kolme päivää jatkuneen suun kautta annon jälkeen noin 6 % ambroksolihydrokloridista erittyy muuttumattomana ja noin 26 % konjugaattien muodossa.

Ambroksolihydrokloridin terminaalinen puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Kokonaispuhdistuma on luokkaa 660 ml/min, ja munuaispuhdistuma vastaa noin 8 % kokonaispuhdistumasta. Viiden vuorokauden jälkeen arviolta noin 83 % (radioaktiivisesti leimatusta) kokonaisannoksesta erittyy virtsaan.

Erityispopulasryhmät

Ambroksolihydrokloridin eliminaatio on heikentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mikä johtaa noin 1,3–2 kertaa tavallista suurempiin lääkepitoisuuksiin plasmassa. Vaikuttavan aineen suuren terapeuttisen leveyden ansiosta annosmuutoksiin ei ole tarvetta.

Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta kliinisesti merkittävällä tavalla ambroksolihydrokloridin farmakokinetiikkaan. Suositusannosta ei näin ollen tarvitse muuttaa.

Ruokailu ei vaikuta ambroksolihydrokloridin hyötyosuuteen.

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 1500 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 ruokintaseoksella 105 ja 116 viikon ajan, tässä järjestyksessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo (E 330)

Natriumvetykarbonaatti (E 500 (ii))

Natriumkarbonaatti (E 500 (i))

Sakkariininaatrium (E 954)

Natriumsyklamaatti (E 952)

Natriumkloridi

Natriumsitraatti (E 331)

Laktoosi

Mannitoli (E 421)

Sorbitoli (E 420)

Simetikoni

Kirsikka-aromi:

Luonnolliset/luontaisenkaltaiset makuaineet [sisältää bentsyylialkoholia (E 1519), propyleeniglykolia (E 1520)]

Maltodekstriini

Mannitoli (E 421)
Glukonolaktoni (E 575)
Sorbitoli (E 420)
Akaasiakumi (E 414)
Vedetön, kolloidinen piidioksidi (E 551)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ambroxol ratiopharm toimitetaan polypropyleeniputkissa, joissa on kuivausaineella varustetut polyetyleenisulkimet. Sulkimet sisältävät silikageeliä (kuivausaine), joka suojaa poretabletteja kosteudelta.

Pakkauskoot:
10 ja 20 poretablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ambroxol ratiopharm -poretabletin liuottamisen jälkeen liuoksen tulisi olla väritön, kirkas ja hiukkaseton.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

39441

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.8.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ambroxol ratiopharm 60 mg brustabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En brustablett innehåller 60 mg ambroxolhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje brustablett innehåller 0,8 mg bensylalkohol (E 1519), 110 mg laktos, 5,5 mmol (126,6 mg) natrium, 29,3 mg sorbitol (E 420) och cirka 2,6 mg glukos (ingår i maltodextrin) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Brustablett.

Vit, rund tablett med körsbärsdoft och en diameter på 18 mm och försedd med brytskåra på den ena sidan. Brustabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Ambroxol ratiopharm 60 mg brustabletter är avsedda för behandling av vuxna och ungdomar över 12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

De rekommenderade doserna av Ambroxol ratiopharm brustabletter är följande:

Vuxna och ungdomar över 12 år

½ brustablett Ambroxol ratiopharm 60 mg tre gånger dagligen (motsvarar 90 mg ambroxolhydroklorid per dygn) under de första 2–3 dagarna, och därefter ½ brustablett två gånger dagligen (motsvarar 60 mg ambroxolhydroklorid per dygn).

Hos vuxna och ungdomar över 12 år kan dosen vid behov ökas till 60 mg ambroxolhydroklorid två gånger dagligen (motsvarar 120 mg ambroxolhydroklorid per dygn).

Särskilda patientgrupper

Barn under 12 år

På grund av den höga koncentrationen aktiv substans är Ambroxol ratiopharm 60 mg brustabletter inte avsedda för behandling av barn under 12 år.

Övriga läkemedelsformer/andra styrkor kan finnas tillgängliga för barn under 12 år.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Administreringssätt

Ambroxol ratiopharm är avsett för oral administrering.

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

Brustabletten ska lösas upp i ett glas vatten och lösningen kan drickas antingen i samband med någon måltid eller på tom mage.

4.3 Kontraindikationer

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

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 symptom eller tecken på exacerberande hudutslag (möjligen med blåsbildning eller slemhinneskador), ska behandlingen med ambroxol omedelbart avbrytas och läkare kontaktas.

Vid fall av störningar i bronkernas funktion och ökade sekretmängder (t.ex. vid fall av sällsynt primär ciliär dyskinesi) ska Ambroxol ratiopharm Brustabletter användas med försiktighet på grund av en risk för möjlig ackumulering av sekret.

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

Bensylalkohol (E 1519)

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidosis). Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt lever- eller nedsatt njurfunktion samt till gravida eller ammande kvinnor.

Sorbitol (E 420)

Detta läkemedel innehåller sorbitol. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt. 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.

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Glukos (ingår i maltodextrin)

Detta läkemedel innehåller maltodextrin. Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 126,6 mg natrium per Brustablett, motsvarande 6,35 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Då Ambroxol ratiopharm Brustabletter tas samtidigt med hostdämpande medel kan den dämpade hostreflexen leda till en farlig ansamling av sekret. Ett eventuellt samtidigt bruk ska därför föregås av en noggrann utvärdering av risker och fördelar.

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 Brustabletter rekommenderas särskilt inte under den första trimestern.

Amning

Ambroxolhydroklorid utsöndras i bröstmjölk. Trots att biverkningar på barn som ammas inte är att förvänta, rekommenderas inte Ambroxol ratiopharm Brustabletter 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)

Organsystem	Biverkning och frekvens
<i>Immunsystemet</i>	<i>Sällsynta:</i> Överkänslighetsreaktioner <i>Ingen känd frekvens:</i> Anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, angioödem och pruritus
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<i>Vanliga:</i> Dysgeusi (t.ex. förändrade smakupplevelser)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	<i>Vanliga:</i> Hypestesi i svalget <i>Ingen känd frekvens:</i> Dyspné (ett symptom på överkänslighet)
<i>Magtarmkanalen</i>	<i>Vanliga:</i> Illamående, oral hypestesi <i>Mindre vanliga:</i> Kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärtor, muntorrhet <i>Sällsynta:</i> Torrt svalg <i>Mycket sällsynta:</i> Sialorré

<i>Hud och subkutan vävnad</i>	<i>Sällsynta: Hudutslag, urtikaria Ingen känd frekvens: Svåra hudbiverkningar (inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom / toxisk epidermal nekrolys och akut, generaliserad exantematös pustulos).</i>
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	<i>Mindre vanliga: Feber, slemhinnereaktioner</i>

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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: 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. Baserat på rapporter om oavsiktlig överdosering och/eller felanvändning på observerade symtom jämförbara med kända biverkningarna av ambroxolhydroklorid vid rekommenderad dosering. Dessa kan kräva symtomatisk vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Mukolytika, ATC-kod: R05CB06

Prekliniska studier har visat att ambroxolhydroklorid, den aktiva substansen i Ambroxol ratiopharm brustabletter, ökar andelen seröst bronkialekret. Ambroxolhydroklorid ökar även produktionen av surfaktant via direkt inverkan på typ II-pneumocyter i alveolarceller och Claraceller i de små luftvägarna. Dessutom ökar läkemedlet aktiviteten hos ciliärt epitel. Dessa effekter resulterar i en sänkt slemviskositet och ökad borttransportering (mukociliär rening). Den förbättrade mukociliära reningen har också visats i kliniska, farmakologiska studier.

Den ökade utsöndringen av lättflytande sekret och den förbättrade mukociliära reningen ger stöd för slemavsöndringen och underlättar hostandet.

I samband med långtidsanvändning (6 månader) av ambroxolhydroklorid (i form av depotkapslar på 75 mg) hos patienter med KOL sågs en betydande minskning av försämringsskoven då behandlingen pågått i 2 månader. De patienter som fick ambroxolhydroklorid hade betydligt färre sjukdagar och behandlingsperioderna med antibiotika kunde förkortas. I jämförelse mot placebo uppvisade behandlingen med ambroxolhydroklorid i form av depotkapslar en statistiskt signifikant förbättring av symtomen visavi slemutsöndring, hosta, dyspné och auskultatoriska fynd.

Den lokalanestetiska effekten hos ambroxolhydroklorid har undersökts i kaninögon. Denna effekt beror troligen på en blockerande effekt på natriumkanalerna. Ambroxolhydroklorid blockerar hyperpolariserade kanaler hos klonade, spänningsreglerade neuronala natriumkanaler *in vitro*. Bindningen var reversibel och beroende av koncentrationen.

In vitro har ambroxolhydroklorid konstaterats inneha antiinflammatorisk effekt. Ambroxolhydroklorid gav en betydande minskning av cytokinutsöndringen från mononukleära och polymorfonukleära celler i blod och vävnad *in vitro*.

I kliniska studier med patienter som hade ont i halsen visade sig ambroxolhydroklorid i form av sugtabletter på 20 mg ge en betydande lindring av smärta och rodnad i svalget.

Dessa farmakologiska egenskaper överensstämmer med den snabba smärtlindring som dessutom observerats med inhalerat ambroxol i samband med kliniska effektstudier gällande sjukdomar i de övre luftvägarna.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ambroxolhydroklorid absorberas snabbt och praktiskt taget helt och hållet efter administrering av orala doseringsformer med omedelbar frisättning. Förhållandet mellan dos och koncentration är linjärt inom det terapeutiska intervallet. Maximala koncentrationer i plasma uppnås inom 1–2,5 timmar efter intag av läkemedel med omedelbar frisättning, och efter 6,5 timmar (median) vid administrering av läkemedelsformer med fördröjd frisättning.

Den absoluta biotillgängligheten efter en tablett på 30 mg är 79 %. Depotkapslar har uppvisat en relativ tillgänglighet på 95 % (dosberoende) i jämförelse mot tabletter med omedelbar frisättning av den aktiva substansen (60 mg dagligen; 2 x 30 mg/dag).

Distribution

Distributionen av ambroxolhydroklorid från blod till vävnader är snabb och uttalad. De högsta koncentrationerna av den aktiva substansen återfinns i lungorna. Uppskattad distributionsvolym efter oral administrering är 552 liter.

Plasmaproteinbindningen inom det terapeutiska dosintervallet är cirka 90 %.

Metabolism

Cirka 30 % av en oralt administrerad dos bryts ner genom första-passage metabolism. Ambroxolhydroklorid metaboliseras främst via glukuronidering i levern och sönderfall till dibromantranilsyra (cirka 10 % av dosen). Studier med humana levermikrosomceller har visat att CYP3A4 ansvarar för metabolismen av ambroxolhydroklorid till dibromantranilsyra.

Eliminering

Efter tre dagar utsöndras cirka 6 % av ambroxolhydrokloriden i oförändrad form och cirka 26 % i form av konjugat.

Den terminala halveringstiden för ambroxolhydroklorid är uppskattningsvis 10 timmar. Total clearance ligger kring 660 ml/min och njurclearance står för ungefär 8 % av den totala clearancen. Efter 5 dagar utsöndras uppskattningsvis 83 % av den totala (radioaktivt märkta) dosen i urinen.

Särskilda patientgrupper

Elimineringshastigheten av ambroxolhydroklorid är sänkt hos patienter med nedsatt leverfunktion. Detta resulterar i ungefär 1,3–2 gånger högre plasmanivåer än vanligt. Tack vare det breda terapeutiska intervallet hos den aktiva substansen krävs ingen dosjustering.

Farmakokinetiken hos ambroxolhydroklorid påverkas inte i kliniskt relevant utsträckning av kön eller ålder.

Avvikande från normalt rekommenderad dosering behövs därför inte.

Föda inverkar inte på biotillgängligheten hos ambroxolhydroklorid.

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 1 500 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

Citronsyra (E 330)
Natriumvätekarbonat (E 500 (ii))
Natriumkarbonat (E 500 (i))
Sackarinnatrium (E 954)
Natriumcyklammat (E 952)
Natriumklorid
Natriumcitrat (E 331)
Laktos
Mannitol (E 421)
Sorbitol (E 420)
Simetikon

Körsbärsarom:

Naturliga/naturidentiska aromämnen [innehåller bensylalkohol; E 1519), propylenglykol (E1520)]
Maltodextrin
Mannitol (E 421)
Glukonolakton (E 575)
Sorbitol (E 420)
Akaciagummi (E 414)
Vattenfri, kolloidal kiseldioxid (E 551).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ambroxol ratiopharm levereras i tuber av polypropylen försedda med polyetylenlock med torkmedel. Locken innehåller silikagel (torkmedel) som skyddar brustabletterna mot fukt.

Förpackningsstorlekar:

10 och 20 brustabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Då en brustablett med Ambroxol ratiopharm har lösts upp, ska vätskan vara färglös, klar och fri från partiklar.

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

39441

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.8.2022