

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AmbroHEXAL, 7,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka (2 ml) zawiera 15 mg ambroksolu chlorowodorku (*Ambroxoli hydrochloridum*).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu zawiera 3,3 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie sekretolityczne w ostrych i przewlekłych chorobach oskrzeli i płuc przebiegających z zaburzeniami wydzielania i transportu śluzu (takich jak: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzeli i astma oskrzelowa), gdy doustne podawanie ambroksolu nie jest możliwe.

Wspomaganie wytwarzania surfaktantu płucnego u wcześniaków i noworodków z zespołem zaburzeń oddychania.

Profilaktyka w celu zmniejszenia ryzyka powstawania niedodmy u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w okresie intensywnej opieki medycznej po zabiegach chirurgicznych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Leczenie sekretolityczne

##### Dorośli

Zazwyczaj 1 ampułka (2 ml) 2 lub 3 razy na dobę.

W ciężkich przypadkach dawkę jednorazową można zwiększyć do 2 ampulek.

##### Dzieci

Średnia dawka dobową wynosi od 1,2 do 1,6 mg/kg mc.

Największą skuteczność uzyskano stosując następujący schemat dawkowania:

- Dzieci w wieku powyżej 5 lat  
1 ampułka (2 ml) 2 lub 3 razy na dobę.

- Dzieci w wieku od 2 do 5 lat  
½ ampułki (1 ml) 3 razy na dobę.
- Dzieci w wieku od 0 do 2 lat  
½ ampułki (1 ml) 2 razy na dobę.

Czas trwania leczenia należy ustalać indywidualnie, w zależności od wskazania i przebiegu choroby.

#### Wspomaganie wytwarzania surfaktantu płucnego u wcześniaków i noworodków z zespołem zaburzeń oddychania

Najlepsze wyniki uzyskiwano stosując ambroksolu chlorowoderek w dawce 30 mg/kg mc./dobę. Produkt leczniczy podaje się w powolnej infuzji dożyłnej w czterech dawkach podzielonych. Pojedyncze dawki podaje się przez pompę strzykawkową w infuzji dożyłnej trwającej co najmniej 5 minut. Produkt leczniczy należy stosować przez 5 dni.

#### Profilaktyka w celu zmniejszenia ryzyka powstawania niedodmy płuc

Ambroksolu chlorowoderek stosowany profilaktycznie u dorosłych pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej podaje się w infuzji dożyłnej w dawce 1 g raz na dobę przez co najmniej 3 do 4 godzin. Produkt leczniczy podaje się 3 dni przed zabiegiem chirurgicznym, w dniu zabiegu oraz 2 dni po zabiegu chirurgicznym.

Zaleca się stosowanie produktu leczniczego w większych stężeniach (np. koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg ambroksolu chlorowodoru/50 ml).

#### **Sposób i droga podania**

Produkt leczniczy należy podawać powoli dożylnie przez 5 minut. W celu podawania infuzji dożyłnej można zmieszać 1-6 ampułek produktu leczniczego AmbroHEXAL z 250 do 500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub płynu Ringera. Jeśli żaden z tych roztworów nie jest dostępny, alternatywnie można zastosować 5% roztwór glukozy. W takim wypadku AmbroHEXAL należy dodać do 5% roztworu glukozy bezpośrednio przed użyciem i wymieszać.

Decyzję w sprawie czasu stosowania powinien podjąć indywidualnie lekarz w zależności od przebiegu choroby.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na ambroksolu chlorowoderek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U dzieci w wieku poniżej 2 lat produkt leczniczy wolno stosować wyłącznie pod kontrolą lekarza.

Podawanie produktu leczniczego w zbyt szybkiej infuzji może bardzo rzadko spowodować ból głowy, odczucie zmęczenia, ociężałości nóg i wyczerpania.

W przypadku zaburzeń czynności układu oddechowego oraz zwiększonej ilości wydzieliny (np. w rzadkim zespole nieruchomych rzęsek) produkt leczniczy należy stosować ostrożnie ze względu na możliwość zalegania wydzieliny.

Ambroksol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ciężkimi chorobami wątroby.

Podobnie jak w przypadku innych leków metabolizowanych w wątrobie, a następnie wydalanych przez nerki, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek można oczekiwać kumulacji powstałych w wątrobie metabolitów ambroksolu.

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-

Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) i ostra uogólniona krostkowica (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) związanych ze stosowaniem ambroksolu chlorowodorku. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie ambroksolu chlorowodorkiem i udzielić pacjentowi porady lekarskiej.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Brak doniesień o klinicznie znaczących niekorzystnych interakcjach z innymi lekami.

Jednoczesne stosowanie ambroksolu i leków przeciwkaszlowych może spowodować zaleganie wydzieliny na skutek zmniejszenia odruchu kaszlowego. Takie leczenie skojarzone wymaga starannego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Płodność

W badaniach nieklinicznych nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

##### Ciąża

Ambroksolu chlorowodorek przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Obszerne doświadczenie kliniczne uzyskane po 28. tygodniu ciąży nie dowiodło szkodliwego wpływu ambroksolu na płód. Mimo to, podczas stosowania w okresie ciąży należy zachować zwykłe środki ostrożności. Stosowanie produktu AmbroHEXAL, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, nie jest zalecane.

##### Karmienie piersią

Ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka kobiecego. Stosowanie produktu AmbroHEXAL w okresie karmienia piersią nie jest zalecane.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań i nie dowiedziono wpływu produktu AmbroHEXAL na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Przy ocenie działań niepożądanych posłużono się następującą klasyfikacją częstości:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, świąd i inne reakcje nadwrażliwości.

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Niezbyt często: wodnisty wyciek z nosa, duszność (objaw reakcji nadwrażliwości).

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej, zaparcie, nadmierne wydzielanie śliny, suchość w gardle  
Częstość nieznana: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność i bóle brzucha.

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt często: rumień

Rzadko: wysypka, pokrzywka

Częstość nieznana: ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i ostra uogólniona krostkowica).

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: dyzuria.

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Niezbyt często: zwiększenie temperatury ciała z dreszczami, reakcje dotyczące skóry i błon śluzowych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie opisano dotychczas szczególnych objawów przedawkowania ambroksolu u ludzi.

Objawy zgłaszane po przypadkowym przedawkowaniu i (lub) omyłkowym zastosowaniu ambroksolu odpowiadały działaniom niepożądanym występującym po podaniu zalecanych dawek. Może być konieczne zastosowanie leczenia objawowego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mukolityczne: kod ATC R05CB06

W badaniach nieklinicznych wykazano, że ambroksolu chlorowodorek zwiększa wydzielanie śluzu w drzewie oskrzelowym, zwiększa wytwarzanie surfaktantu w pęcherzykach płucnych i pobudza czynność rzęsek nabłonka układu oddechowego. Dzięki temu zwiększa się płynność śluzu i, jak dowiedziono w farmakologicznych badaniach klinicznych, poprawia jego transport (klirens śluzowo-rzęskowy). Zwiększenie wydzielania śluzu i poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego ułatwia odkrztuszanie i łagodzi kaszel.

Badania *in vitro* wykazały, że ambroksolu chlorowodorek znacząco zmniejsza wydzielanie cytokin przez komórki jednojądrzaste i komórki z różnokształtnością jąder komórkowych krwi oraz tkanek.

Ponadto w szeregu badań nieklinicznych potwierdzono działanie antyoksydacyjne ambroksolu chlorowodoru.

Stosowanie chlorowodoru ambroksolu powoduje podwyższenie stężeń antybiotyków amoksycyliny, cefuroksymu i erytromycyny w wydzielinach z oskrzeli i płuc oraz w płwocinie.

W badaniach klinicznych nad pobudzaniem wytwarzania surfaktantu płucnego u wcześniaków i noworodków z zespołem zaburzeń oddychania korzystne działanie wystąpiło po 2 dniach leczenia.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dystrybucja

Ambroksolu chlorowodorek wiąże się z białkami osocza w około 90% u dorosłych i w nieco mniejszym stopniu (60-70%) u noworodków. Substancja czynna przenika przez barierę łożyskową i dostaje się do płuc płodu. Duża objętość dystrybucji (410 l) wskazuje na większe gromadzenie się ambroksolu chlorowodoru w tkankach niż w osoczu. Wykazano, że jego stężenie w tkance płucnej jest co najmniej 17-krotnie większe niż stężenie we krwi.

Ze względu na duży stopień wiązania z białkami i dużą objętość dystrybucji oraz powolną redystrybucję z tkanki do krwi, nie należy oczekiwać znaczącej eliminacji ambroksolu przez dializę lub wymuszoną diurezę.

### Metabolizm i eliminacja

Ambroksolu chlorowodorek jest metabolizowany głównie w wątrobie w procesie glukuronidacji i częściowo ulega także rozpadowi do kwasu dibromoantranilowego (około 10% dawki). Powstają ponadto metabolity o mniejszym znaczeniu. Badania na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały, że za metabolizm ambroksolu chlorowodoru do kwasu dibromoantranilowego odpowiada głównie izoenzym CYP3A4.

W ciągu 3 dni 4,6% podanej dożylnie dawki ambroksolu wydalane jest w moczu w postaci niezmienionej, zaś 35,6% w postaci związanej.

Końcowy okres półtrwania ambroksolu chlorowodoru wynosi 10 godzin. U noworodków otrzymujących dożylnie dawki wielokrotne okres półtrwania był około dwóch razy dłuższy, co wskazuje na zmniejszony klirens.

W przypadku ciężkich chorób wątroby klirens ambroksolu jest zmniejszony o 20-40%. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek należy brać pod uwagę możliwość kumulacji metabolitów ambroksolu (np. kwasu dibromoantranilowego, glukuronidów).

Ambroksol przenika przez barierę krew-mózg, barierę łożyskową i do mleka matki.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ambroksolu chlorowodorek ma niski wskaźnik toksyczności ostrej.

### Podanie doustne

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu doustne dawki 150 mg/kg mc./dobę (myszy, 4 tygodnie), 50 mg/kg mc./dobę (szczury, 52 i 78 tygodni), 40 mg/kg mc./dobę (króliki, 26 tygodni) i 10 mg/kg mc./dobę (psy, 52 tygodnie) nie wywoływały dających się zaobserwować szkodliwych działań (ang. no-observed adverse effect level, NOAEL).

### Podanie dożylnie

Trwające cztery tygodnie badania toksyczności ambroksolu chlorowodoru podawanego w 3-godzinnej infuzji dożylniej na dobę szczurom (w dawkach 4, 16 i 64 mg/kg mc./dobę) i psom (w dawkach 45, 90 i 120 mg/kg mc./dobę) nie wykazały ciężkich miejscowych i ogólnoustrojowych działań toksycznych, w tym zmian histopatologicznych. Wszystkie działania niepożądane były przemijające.

Badania na szczurach i królikach nie wykazały embriotoksycznego ani teratogennego działania ambroksolu podawanego doustnie w dawkach, odpowiednio, do 3000 mg/kg mc./dobę i 200 mg/kg mc./dobę. Dawki do 500 mg/kg mc./dobę nie powodowały zaburzeń płodności samic i samców szczurów. W badaniu wpływu na około- i pourodzeniowy rozwój szczurów największa dawka, po podaniu której nie obserwowano żadnego działania niepożądanego, wynosiła 50 mg/kg mc./dobę.

Ambroksolu chlorowodorek w dawce 500 mg/kg mc./dobę wykazywał nieznaczną toksyczność dla samic i ich potomstwa, na co wskazywał opóźniony przyrost masy ciała i zmniejszona wielkość miotu.

Badania genotoksyczności *in vitro* (test Ames i test aberracji chromosomów) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy) nie wykazały mutagennego działania ambroksolu chlorowodoru.

Nie wykazano rakotwórczego działania ambroksolu chlorowodoru podawanego w pożywieniu przez 105 tygodni myszom (w dawkach 50, 200 i 800 mg/kg mc./dobę) i przez 116 tygodni szczurom (w dawkach 65, 250 i 1000 mg/kg mc./dobę).

Rozcieńczenie roztworu do wstrzykiwań AmbroHEXAL w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań może spowodować powstanie produktu rozkładu chlorowodoru trans-4-(6,8-dibromo-1,4-dihydrochinazolino-3(2H)-yl)cykloheksanolu (zawartość tego związku w roztworze do wstrzykiwań po 6 godzinach wynosiła do 5,6%). Dodatkowe badanie toksykologiczne powstałego związku nie wykazało jego działania genotoksycznego. Trwające 4 tygodnie badania na szczurach z zastosowaniem dawki wielokrotnej nie wykazało toksyczności przy ekspozycji odpowiadającej 5,8% zawartości produktu rozkładu w roztworze, maksymalnej możliwej dla człowieka ekspozycji, która może wystąpić przy zalecanym dawkowaniu ambroksolu chlorowodoru 30 mg/kg mc./dobę w 5% roztworze glukozy i przestrzeganiu zaleceń dotyczących stosowania (patrz punkt 4.2).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu wodorofosforan siedmiowodny  
Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego nie można mieszać z roztworami do infuzji lub do wstrzykiwań innymi niż wyszczególnione w punkcie 4.2.

Nie mieszać produktu AmbroHEXAL z innymi lekami, zwłaszcza o odczynie zasadowym (pH powyżej 6,3), ze względu na możliwość kłaczkowania i wytrącenia się osadu.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki z oranżowego szkła typu I w tekturowym pudełku.  
Opakowania zawierają 5 ampulek po 2 ml lub 20 ampulek po 2 ml.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Ampułki nie wymagają nacinania pilniczką.

Ampułkę należy ustawić białym punktem ku górze, wytrząsnąć zawartość szzyjki i odłamać ją ku dołowi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/3418

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.11.1994 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.09.2014 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**