

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AmbroHEXAL 7,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie powikłaniom płucnym u pacjentów w okresie intensywnej opieki medycznej po operacjach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

1 ampulka (2 ml) 2 lub 3 razy na dobę dożylnie, domięśniowo lub podskórnie.

W ciężkich przypadkach 2 ampulki (4 ml) 2 do 3 razy na dobę.

Dzieci

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

- Dzieci w wieku powyżej 5 lat
1 ampulka (2 ml) 2 lub 3 razy na dobę.
- Dzieci w wieku od 2 do 5 lat
½ ampulki (1 ml) 3 razy na dobę.
- Dzieci w wieku poniżej 2 lat
½ ampulki (1 ml) 2 razy na dobę.

Uwaga

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstęp między kolejnymi dawkami.

Sposób podawania i okres trwania leczenia

Produkt AmbroHEXAL można podawać w infuzji dożylniej w roztworze soli fizjologicznej, płynu Ringera lub w 5% roztworze glukozy.

Skuteczność leczenia wspomaga przyjmowanie dużej ilości płynów.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ambroksol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na możliwość zalegania wydzieliny ambroksol należy podawać ze szczególną ostrożnością u pacjentów z osłabionym odruchem kaszlowym lub z zaburzeniami oczyszczania rzęskowego oskrzeli.

U pacjentów z astmą oskrzelową ambroksol może początkowo nasilać kaszel.

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Jednoczesne stosowanie ambroksolu i leków przeciwkaszlowych może spowodować zaleganie wydzieliny na skutek zmniejszenia odruchu kaszlowego.

Jednoczesne stosowanie ambroksolu z antybiotykami (amoksycyliną, cefuroksymem, erytromycyną, doksykycyną) powoduje zwiększone przenikanie antybiotyku do tkanki płucnej oraz do błony śluzowej i śluzu oskrzeli.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ambroksolu chlorowodorek przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub 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.

Ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka kobiecego. Wprawdzie nie należy spodziewać się niepożądanego wpływu na karmione piersią niemowlę, ale 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

Zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): reakcje alergiczne (m.in. obrzęk twarzy, duszność, podwyższenie temperatury ciała z dreszczami).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd i inne reakcje nadwrażliwości.

Zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): nudności, wymioty, biegunka, niestrawność i bóle brzucha.

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

Ambroksol jest aktywnym metabolitem bromoheksyny, lekiem mukolitycznym i wykrztuśnym. Uplynnina wydzielinę oskrzelową, zwiększa wytwarzanie rzadkiej wydzieliny w drzewie oskrzelowym, poprawia transport rzęskowy przez zmniejszenie lepkości wydzieliny i stymulację rzęsek nabłonka oddechowego, zwiększa wytwarzanie surfaktantu w pęcherzykach płucnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym ambroksolu w dawce 30 mg średnie stężenie leku w osoczu po 5 minutach wynosiło 257 ± 117 ng/ml, po godzinie 161 ± 67 ng/ml, a po 12 godzinach 13 ± 7 ng/ml. Wykazano dwukompartamentowy model dystrybucji ambroksolu po podaniu dożylnym. Średni okres półtrwania ($t_{1/2\beta}$) wynosi $3,72 \pm 1,8$ godziny, a średnia objętość dystrybucji $1,52 \pm 0,48$ l/kg.

Wartości AUC mieszczą się w zakresie od 327 do 1281 ng/ml x h (średnio 809 ± 362 ng/ml x h).

Średni czas obecności aktywnego ambroksolu w organizmie (ang. MTT - mean residence time of the active drug in organism) wynosi $4,94 \pm 1,86$ godziny.

Lek w znacznym stopniu (80-90%) wiąże się z białkami osocza.

Ponad 90% ambroksolu wydalone jest przez nerki w postaci metabolitów, a mniej niż 10% wydalą się w postaci niezmienionej. Ciężkie zaburzenia czynności nerek powodują wydłużenie okresu półtrwania metabolitów ambroksolu.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ambroksolu chlorowodorek ma niski wskaźnik toksyczności ostrej. 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). Nie ustalono narządów docelowych dla toksycznego działania ambroksolu. Trwające cztery tygodnie badania toksyczności ambroksolu chlorowodoru podawanego w 3-godzinnej infuzji dożylnej 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 lub ogólnoustrojowych działań toksycznych, w tym zmian histopatologicznych. Wszystkie działania niepożądane były przemijające.

Badania na szczurach i królikach nie wykazały embriotoksycznego ani teratogennego działania

ambroksolu 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 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 *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).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu wodorofosforan siedmiowodny
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

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 szyjki i odłamać ją ku dołowi.

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 /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

21.11.1994/28.02.2000/29.03.2005/12.12.2008

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