

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ambroxol 123ratio, 6 mg/ml, roztwór doustny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 6 mg ambroksolu chlorowodorku (*Ambroxoli hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sorbitol ciekły (E 420): 245 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Klarowny, bezbarwny roztwór doustny o zapachu malinowym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Jako lek mukolityczny w leczeniu chorób dróg oddechowych związanych z nieprawidłowym wydzielaniem śluzu i utrudnieniem transportu wpływających na wydzielanie i usuwanie śluzu u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zaleca się poniższe dawkowanie produktu Ambroxol 123 ratio (dawka 5 ml = jedna strzykawka):

##### ***Młodzież i dzieci:***

Dzieci w wieku poniżej 2 lat: Ambroxol 123ratio jest przeciwwskazany.

##### Dzieci w wieku od 2 do 5 lat:

1,25 ml produktu Ambroxol 123ratio, 6 mg/ml (¼ strzykawki) 3 razy na dobę (co 8 godzin) (co odpowiada 22,5 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę).

##### Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat:

2,5 ml produktu Ambroxol 123ratio, 6 mg/ml (połowa strzykawki) 2 do 3 razy na dobę (co 12 lub 8 godzin) (co odpowiada 30-45 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę).

##### ***Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat***

Zazwyczaj, początkowo przez 2 do 3 dni należy stosować 5 ml produktu Ambroxol 123ratio, 6 mg/ml (jedna strzykawka) 3 razy na dobę (co 8 godzin) (co odpowiada 90 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę). Następnie należy stosować 5 ml produktu Ambroxol 123ratio, 6 mg/ml (jedna strzykawka) 2 razy na dobę (co 12 godzin) (co odpowiada 60 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę).

W przypadku dawkowania dla dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat, zwiększenie skuteczności jest możliwe poprzez stosowanie 10 ml produktu Ambroxol 123ratio, 6 mg/ml 2 razy na dobę (co 12 godzin) (co odpowiada 120 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę).

*Zaburzenie czynności nerek: patrz punkt 4.4.*

*Zaburzenie czynności wątroby: patrz punkt 4.4.*

#### Sposób podawania

Tylko do podania doustnego.

Ambroxol 123ratio należy stosować po posiłku, przy użyciu dozownika (strzykawka doustna).

Po zażyciu należy wypić szklankę wody, zaleca się picie dużej ilości wody w ciągu dnia.

Należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli po 5 dniach stosowania produktu leczniczego nie następuje poprawa lub objawy nasilają się.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- U dzieci w wieku do 2 lat.
- U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy. W przypadku rzadko występujących dziedzicznych schorzeń związanych z nietolerancją substancji pomocniczych (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)

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

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) i ostra uogólniona krostkowica (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) związanych ze stosowaniem ambroksolu. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie ambroksolem i udzielić pacjentowi porady lekarskiej.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego ambroksol roztwór doustny u pacjentów z zaburzoną czynnością motoryczną oskrzeli (np. w rzadkich przypadkach pierwotnej dyskinezy rzęsek), ze względu na ryzyko niedrożności dróg oddechowych spowodowanej nagromadzeniem śluzu.

#### *Zaburzenie czynności nerek i wątroby*

Należy zachować ostrożność (np. podawać w mniejszych dawkach lub dłuższych odstępach czasu) w przypadku stosowania produktu ambroksol roztwór doustny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy spodziewać się kumulacji metabolitów ambroksolu powstałych w wątrobie.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy w wywiadzie.

Produkt leczniczy ambroksol roztwór doustny należy ostrożnie stosować u pacjentów z astmą oskrzelową i ciężkimi napadami astmy.

#### *Specjalne ostrzeżenia związane z substancjami pomocniczymi*

Ambroxol 123ratio zawiera 245 mg sorbitolu (E420) na ml. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

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

Jednoczesne stosowanie ambroksolu i leków przeciwkaszlowych może spowodować zaleganie wydzieliny w drogach oddechowych na skutek hamowania odruchu kaszlowego.

Jednoczesne stosowanie ambroksolu z antybiotykami (amoksycyliną, cefuroksymem i erytromycyną) zwiększa stężenie tych antybiotyków w śluzie.

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji z innymi lekami.

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

##### *Ciąża*

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ambroksolu u kobiet w ciąży. Dotyczy to szczególnie okresu do 28. tygodnia ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka / płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Badania kliniczne nie wykazały szkodliwego działania na płód podczas ciąży. Pomimo tego, należy zachować zwykle środki ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania ambroksolu.

##### *Karmienie piersią*

W badaniach na zwierzętach wykazano, że ambroksol przenika do mleka matki. Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania ambroksolu u kobiet karmiących piersią, dlatego ambroksol powinien być przepisywany kobietom karmiącym piersią tylko po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem ambroksolu chlorowodorku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Na podstawie profilu farmakokinetycznego oraz zgłaszanych działań niepożądanych, produkt leczniczy nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

- a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa  
Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest biegunka.
- b. Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )
	Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenie smaku	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedoczulica gardła	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Wydzielina z nosa, suchość błony śluzowej dróg oddechowych	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka,	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )

	niedoczulica jamy ustnej, nudności	
	Wymioty, bóle brzucha, niestrawność, suchość jamy ustnej	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )
	Zgaga, suchość w gardle	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )
	Zaparcia, ślinotok	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, pokrzywka	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )
	Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa- Johnsona, toksyczna martwica naskórka i ostra uogólniona krostkowica)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
Zaburzenia ogólne	Gorączka	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )

#### **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:

Departament 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.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### *Objawy przedawkowania*

Nie odnotowano przypadków wystąpienia ciężkich objawów w wyniku przedawkowania ambroksolu. Do najczęściej występujących objawów należały krótkotrwałe niepokój i biegunka.

Ambroksol podawany pozajelitowo w dawce do 15 mg/kg mc./dobę i doustnie do 25 mg/kg mc./dobę był dobrze tolerowany.

Zgodnie z wynikami badań przedklinicznych, w przypadku skrajnego przedawkowania leku możliwe jest wystąpienie ślinotoku, nudności, wymiotów i spadku ciśnienia krwi.

##### *Leczenie*

Doraźne środki zaradcze, takie jak podanie leków przeciwwymiotnych i płukanie żołądka, nie są zazwyczaj wskazane, ponieważ powyższe objawy mogą wystąpić wyłącznie w przypadkach skrajnego przedawkowania. W większości przypadków przedawkowania ambroksolu należy zastosować leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mukolityczne; kod ATC: R05CB06

Ambroksol, metabolit bromoheksyny, jest lekiem mukoaktywnym o szeregu właściwości, do których należy działanie sekretolityczne i sekretomotoryczne przywracające fizjologiczną czynność oczyszczania dróg oddechowych, stanowiącą istotny element mechanizmów obronnych organizmu, czego skutkiem jest bardziej produktywny kaszel.

Działanie farmakologiczne przejawia się poprawą jakości śluzu, czynności rzęsek oraz wytwarzania surfaktantu płucnego.

Jakość śluzu: ambroksol pobudza aktywność komórek gruczołów surowiczych, oczyszcza już utworzone granulki śluzu, normalizuje lepkość wydzieliny oskrzelowej i w rezultacie przywraca prawidłową aktywność gruczołów cewkowo-pęcherzykowych w drogach oddechowych.

Czynność rzęsek: ambroksol zwiększa zarówno liczbę mikrokosmków nabłonka migawkowego, jak i częstość ruchów rzęsek, przyspieszając transport produkowanej wydzieliny oskrzelowej, czego skutkiem jest stabilizacja napięcia mięśni oskrzeli i poprawa odkrztuszania.

Zwiększenie wytwarzania surfaktantu: ambroksol pobudza syntezę i uwalnianie surfaktantu przez pneumocyty typu II w pęcherzykach płucnych i drobnych oskrzelikach zarówno w życiu płodowym, jak i w płucach dorosłych, co zapewnia stabilność tkanki płucnej, umożliwia prawidłowe oczyszczanie oskrzelików i pęcherzyków płucnych, a w rezultacie usprawnia mechanikę oddychania i poprawia wymianę gazową. Te działania obserwowano w badaniach *in vitro* i *in vivo* wykonanych u różnych gatunków zwierząt.

W różnych badaniach przedklinicznych wykazano działanie przeciwutleniające ambroksolu. Do tej pory nie potwierdzono znaczenia klinicznego tej obserwacji.

Po podaniu ambroksolu odnotowano zwiększenie stężenia antybiotyków amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny i doksycykliny w płwocinie i wydzielinie oskrzelowej, jednak bez istotnego znaczenia klinicznego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Dostępność biologiczną ambroksolu u ludzi oceniano po doustnym podaniu produktu zdrowym ochotnikom.

Ambroksol po podaniu doustnym jest prawie całkowicie wchłaniany.  $T_{max}$  wynosi 1-3 godz.

Lek w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (90%). Okres półtrwania ambroksolu w osoczu wynosi 7-12 godz. Suma okresów półtrwania ambroksolu i jego metabolitów w osoczu wynosi około 22 godzin.

Ambroksol przenika do płynu owodniowego i przez barierę łożyska, a także jest wydzielany do mleka matki.

Ambroksol jest metabolizowany w wątrobie. Dostępność biologiczna wchłoniętego ambroksolu jest zmniejszona o jedną trzecią w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie.

Okolo 90% podanej dawki ambroksolu i jego metabolitów jest wydalane przez nerki. Mniej niż 10% ambroksolu wydalane jest w postaci niezmienionej przez nerki.

Ze względu na wysoką zdolność wiązania z białkami osocza, dużą objętość dystrybucji oraz powolne uwalnianie z tkanek z powrotem do krwioobiegu, ambroksol nie będzie skutecznie eliminowany w wyniku dializy lub diurezy wymuszonej.

Klirens ambroksolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest mniejszy o 20-40%.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek możliwa jest kumulacja metabolitów ambroksolu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Acesulfam potasowy (E 950)  
Kwas benzoesowy (E 210)  
Glicerol 85% (E 422)  
Hydroksyetyloceluloza  
Glikol propylenowy  
Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E 420)  
Aromat malinowy  
Aromat waniliowy  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 6 miesięcy.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w pozycji pionowej.

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

Butelka z PET koloru brązowego z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci i doustną strzykawką (strzykawka 5 ml z podziałką co 0,25 ml) z nasadką wciskana do szyjki butelki.

Butelka z PET koloru brązowego z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci z karbowaną wkładką dozującą i doustną strzykawką (strzykawka 5 ml z podziałką co 0,25 ml).

Wielkość opakowania: 100 ml.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

123ratio Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa  
tel.: (022) 345 93 00

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

20481

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.2012

Data przedłużenia pozwolenia:

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

**Lipiec 2016**