

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 7,5 mg ambroksolu chlorowodorku (*Ambroxoli hydrochloridum*).

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

15 mg (1 ampulka) 2 do 3 razy na dobę, a w ciężkich przypadkach 30 mg (2 ampułki) 2 do 3 razy na dobę.

Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku niewydolności nerek, w zależności od klirensu kreatyniny, dawkę leku należy zmniejszyć lub wydłużyć przerwy między kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Aflegan podaje się w dowolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Produkt można również podawać we wlewie kroplowym, po wcześniejszym rozcieńczeniu w roztworze glukozy, fruktozy, 0,9% roztworze chlorku sodu lub w płynie Ringera (patrz także punkt 6.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie reakcje skórne

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 chlorowodoru. 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.

Choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy

Należy zachować ostrożność, stosując produkt u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy.

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek

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 (patrz punkt 4.2).

Odruch kaszlu, zaburzenia oczyszczania rzęskowego

Aflegan należy stosować ostrożnie u pacjentów z osłabionym odruchem kaszlowym lub zaburzeniami oczyszczania rzęskowego oskrzeli ze względu na możliwość zalegania wydzieliny w drogach oddechowych.

Astma oskrzelowa

U pacjentów z astmą oskrzelową produkt może początkowo nasilać kaszel.

Uwaga:

Po podaniu leku należy sprowokować u pacjenta kaszel w celu odkrztuszenia rozrzedzonej wydzieliny, ewentualnie wydzielinę odessać.

Produktu nie należy stosować bezpośrednio przed snem.

Aflegan zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej ampułce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie ambroksolu z antybiotykami (amoksycyliną, cefuroksymem, erytromycyną, doksycyliną) powoduje zwiększenie stężenia antybiotyków w mięszu płucnym.

Nie należy stosować ambroksolu jednocześnie z lekami przeciwkaszlowymi (np. kodeiną), ponieważ mogą one hamować odruch kaszlowy i utrudniać odkrztuszanie upłynnionego śluzu z drzewa oskrzelowego.

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji ambroksolu z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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 (patrz punkt 5.3).

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 Aflegan, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, nie jest zalecane.

Karmienie piersią

Ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka kobiecego. Wprawdzie nie należy spodziewać się niepożądanego wpływu na karmioną piersią niemowlę, ale stosowanie produktu Aflegan w okresie karmienia piersią nie jest zalecane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma dowodów na wpływ produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość ich występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W poszczególnych kategoriach częstości występowania działania niepożądane wymienione są według malejącej ciężkości.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko: obrzęk twarzy, duszność, zwiększenie temperatury ciała, dreszcze.

Nieznana: reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: zgaga, zaparcia

Nieznana: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność i bóle brzucha.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, pokrzywka

Nieznana: ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka i ostra uogólniona krostkowica).

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

fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano dotychczas specyficznych 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, ambroksol; kod ATC: R05CB06.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Ambroksol jest metabolitem bromoheksyny, wykazującym działanie mukolityczne. Zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, pobudza wytwarzanie surfaktantu płucnego oraz czynność rzęsek nabłonka układu oddechowego. Dzięki temu zwiększa ilość śluzu w drogach oddechowych i poprawia jego transport (klirens śluzowo-rzęskowy). Zwiększając wydzielanie płynów do drzewa oskrzelowego i poprawiając klirens śluzowo-rzęskowy, ułatwia odkrztuszanie wydzieliny i łagodzi kaszel.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone po podaniu ambroksolu chlorowodoru w postaci roztworu do wstrzykiwań wykazały, że:

- duże wartości objętości dystrybucji świadczą o znacznej dyfuzji pozanaczyniowej,
- okres półtrwania wynosi 10 godzin,
- lek wydalany jest z moczem w postaci niezmienionej i w postaci dwóch metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym.

Dzieci

Badania przeprowadzone u dzieci z mukowiscydozą nie wykazały odchyień w farmakokinetyce u tej grupy pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ambroksolu chlorowodorek ma niski wskaźnik toksyczności ostrej.

W badaniach toksyczności po wielokrotnym, doustnym podaniu w dawkach 150 mg/kg mc./dobę (myszom przez 4 tygodnie), 50 mg/kg mc./dobę (szczurom przez 52 i 78 tygodni), 40 mg/kg mc./dobę (królikom przez 26 tygodni) i 10 mg/kg mc./dobę (psom przez 52 tygodnie) nie wywołał dających się zaobserwować działań niepożądanych (ang. *no-observed adverse effect level, NOAEL*). Nie ustalono narządów docelowych dla toksycznego działania ambroksolu. Trwające 4 tygodnie badania toksyczności ambroksolu chlorowodoru podawanego w trzygodzinnej 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.

Nie wykazano embriotoksycznego ani teratogennego działania ambroksolu chlorowodoru podawanego doustnie w dawkach odpowiednio do 3000 mg/kg mc./dobę szczurom i 200 mg/kg mc./dobę królikom. 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 (NOAEL), wynosiła 50 mg/kg mc./dobę.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Disodu fosforan dwunastowodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Aflegan nie należy mieszać z roztworami o pH wyższym niż 6,2, gdyż może to spowodować zmętnienie i strącanie się osadu wolnej zasady – ambroksolu.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki oranżowe OPC z białym punktem ceramicznym i czerwonym pierścieniem identyfikacyjnym.
W tekturowym pudełku znajduje się 10 ampulek po 2 ml roztworu.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6563

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 marca 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 marca 2011

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