

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ambroxoli hydrochloridum Fontane, 15 mg/5 ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 3 mg ambroksolu chlorowodorku.

Każda łyżka miarowa, tj. 5 ml roztworu doustnego zawiera 15 mg ambroksolu chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sorbitol 1,75 g/5 ml roztworu doustnego oraz kwas benzoesowy 5,75 mg/5 ml roztworu doustnego

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty, bezbarwny do jasnobrązowego roztwór o zapachu malinowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie mukolityczne mokrego kaszlu związanego z ostrymi lub przewlekłymi chorobami oskrzeli i płuc.

Ambroxoli hydrochloridum Fontane jest wskazany dla dzieci w wieku od dwóch lat, młodzieży i dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane są następujące dawki produktu Ambroxoli hydrochloridum Fontane:

Dzieci w wieku 2 do 5 lat:

½ łyżki miarowej, tzn. 2,5 ml roztworu doustnego 3 razy na dobę (co odpowiada 22,5 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę).

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

1 łyżka miarowa, tzn. 5 ml roztworu doustnego 2 do 3 razy na dobę (co odpowiada 30 - 45 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę).

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

2 łyżki miarowe, tzn. 5 ml roztworu doustnego 3 razy na dobę (co odpowiada 90 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę) przez pierwsze 2 do 3 dni, a następnie 2 łyżki miarowe, tzn. 5 ml roztworu doustnego 2 razy na dobę (co odpowiada 60 mg chlorowodorku ambroksolu na dobę).

Uwaga:

Jeżeli to konieczne, u dorosłych można zwiększyć dawkę do 60 mg ambroksolu chlorowodorku 2 razy na dobę (co odpowiada 120 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę).

Dawkowanie w chorobach nerek i wątroby, patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat, patrz punkt 4.3.

Stosowanie u dzieci w wieku od 2 do 4 lat, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania i czas trwania leczenia

Produkt Ambroxoli hydrochloridum Fontane przeznaczony jest do stosowania doustnego.

Produkt Ambroxoli hydrochloridum Fontane należy przyjmować po posiłkach, za pomocą łyżki miarowej.

Bez konsultacji z lekarzem produktu Ambroxoli hydrochloridum Fontane nie należy przyjmować dłużej niż 4 do 5 dni.

4.3 Przeciwwskazania

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

Produktu Ambroxoli hydrochloridum Fontane nie wolno stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

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.

Ze względu na możliwość gromadzenia się wydzieliny oskrzelowej, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Ambroxoli hydrochloridum Fontane u pacjentów z zaburzeniami czynności motorycznej oskrzeli i dużą ilością wydzieliny (np. w rzadkiej pierwotnej dyskinezii rzęsek - zespołе nieruchomych rzęsek).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ciężką chorobą wątroby Ambroxoli hydrochloridum Fontane może być stosowany tylko po konsultacji z lekarzem. Jak w przypadku stosowania każdego leku metabolizowanego w wątrobie i eliminowanego przez nerki, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek należy brać pod uwagę możliwość kumulacji metabolitów ambroksolu, które powstały w wątrobie.

Ten produkt leczniczy zawiera 1,75 g sorbitolu w każdej 5 ml łyżce miarowej roztworu doustnego. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni przyjmować tego produktu. Sorbitol może powodować dolegliwości przewodu pokarmowego oraz może mieć łagodne działanie przeczyszczające.

Ten produkt leczniczy zawiera 5,75 mg kwasu benzoowego w każdej 5 ml łyżce miarowej roztworu doustnego.

U pacjentów z nietolerancją histaminy należy zachować ostrożność. U tych pacjentów należy unikać długotrwałego podawania, ponieważ ambroksol ma wpływ na metabolizm histaminy i może prowadzić do wystąpienia objawów nietolerancji (np. ból głowy, katar, świąd).

Ponieważ leki mukolityczne mogą uszkadzać błonę śluzową żołądka, ambroksol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie.

Dzieci i młodzież

W przypadku utrzymującego się lub nawracającego kaszlu u dzieci w wieku od 2 do 4 lat, przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z lekarzem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono klinicznie istotnych niepożądanych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Ambroxoli hydrochloridum Fontane z lekami przeciwkaszlowymi może dojść do niebezpiecznego nagromadzenia wydzieliny oskrzelowej wskutek osłabionego odruchu kaszlowego, co oznacza, że wskazanie do takiego leczenia skojarzonego należy rozważyć szczególnie uważnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ambroksolu chlorowodorek przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego niepożądanego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, poród i rozwój postnatalny.

Szeroko zakrojone obserwacje kliniczne nie przyniosły dowodów niepożądanego oddziaływania na płód po 28. tygodniu ciąży. Mimo to w odniesieniu do stosowania leków w okresie ciąży należy zachować zwykłą ostrożność. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ambroxoli hydrochloridum Fontane szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka matki. Pomimo spodziewanego braku niepożądanego oddziaływania na niemowlęta karmione piersią nie zaleca się stosowania leku Ambroxoli hydrochloridum Fontane przez matki karmiące.

Płodność

Brak jest wystarczających danych dotyczących wpływu ambroksolu na płodność ludzi.

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dowodów na wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W ocenie działań niepożądanych jako podstawę przyjmuje się następujące częstości występowania:

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 $< 1/1\,000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\,000$

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Gorączka

Rzadko: Reakcje nadwrażliwości

Częstość nieznana: Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Zaburzenia smaku (np. zmieniony smak)

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

Często:	Nudności, niedoczulica jamy ustnej i gardła
Niezbym często:	Wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Częstość nieznana:	Suchość w gardle

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko:	Wysypka, pokrzywka
Częstość 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 obserwowano dotychczas swoistych objawów przedawkowania u ludzi.

Na podstawie przypadków nieumyślnego przedawkowania i (lub) zgłoszeń dotyczących niewłaściwego stosowania, obserwowano objawy odpowiadające znanym działaniom niepożądanym produktu Ambroxoli hydrochloridum Fontane stosowanego w zalecanych dawkach, które mogą wymagać leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty na kaszel i przeziębienie, leki mukolityczne

Kod ATC: R05CB06

Ambroksol, pochodna benzylaminy, jest metabolitem bromoheksyny. Ambroksol różni się od bromoheksyny tym, że nie ma grupy metylowej oraz ma grupę hydroksylową wprowadzoną w pozycji *para-trans* pierścienia cykloheksylowego. Chociaż mechanizm działania ambroksolu nie został dotychczas całkowicie wyjaśniony, jednakże w różnych badaniach stwierdzono, że ambroksol działa sekretolitycznie i sekretomotorycznie.

Po podaniu doustnym działanie leku rozpoczyna się średnio po 30 minutach i utrzymuje się przez 6 – 12 godzin, w zależności od wielkości pojedynczej dawki.

W badaniach nieklinicznych ambroksol zwiększa ilość surowiczej wydzieliny oskrzelowej. Uważa się, że zmniejszenie lepkości wydzieliny i pobudzenie nabłonka migawkowego poprawiają transport śluzu.

Ambroksol pobudza układ surfaktantu płucnego, wpływając bezpośrednio na pneumocyty typu II pęcherzyków płucnych oraz komórki Clara w oskrzelikach.

Ambroksol pobudza wydzielanie i transport surfaktantu, substancji powierzchniowo czynnej, w okolicy pęcherzykowej i oskrzelowej płuc płodu oraz osób dorosłych. Działania te wykazano w hodowlach komórkowych oraz *in vivo* u różnych gatunków.

Po podaniu ambroksolu zwiększa się stężenie antybiotyków, takich jak amoksycylina, cefuroksym, erytromycyna oraz doksycyklina w płwocinie oraz w wydzielinie oskrzelowo-płucnej. Do chwili obecnej nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków na temat wynikającego z tego znaczenia klinicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym ambroksol wchłania się prawie całkowicie. T_{max} po podaniu doustnym wynosi 1 – 3 godziny. Bezwzględna biodostępność ambroksolu po podaniu doustnym jest zmniejszona o około jedną trzecią w wyniku efektu pierwszego przejścia. W tym procesie powstają metabolity wydalone przez nerki (np. kwas dibromoantranilowy, glukuronidy). Wiązanie z białkami osocza wynosi około 85% (80 – 90%). Końcowy okres półtrwania w osoczu wynosi 7 – 12 godzin. Okres półtrwania w osoczu ambroksolu i jego metabolitów wynosi łącznie około 22 godziny.

Ambroksol przenika przez barierę łożyskową, przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego oraz do mleka matki.

90% dawki wydalone jest przez nerki w postaci metabolitów, które powstały w wątrobie. Mniej niż 10% dawki ambroksolu wydalone jest w postaci niezmienionej przez nerki.

Ze względu na duży stopień wiązania z białkami i dużą objętość dystrybucji, jak również wolną redystrybucję z tkanek do krwi, nie należy spodziewać się znaczącej eliminacji ambroksolu w wyniku dializy czy diurezy wymuszonej.

W ciężkich chorobach wątroby klirens ambroksolu zmniejsza się o 20 – 40%. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek należy spodziewać się kumulacji metabolitów ambroksolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ambroksolu chlorowodorek charakteryzuje się niską toksycznością ostrą. W badaniach dla dawki powtarzanej podawanej doustnie 150 mg/kg/dzień (mysz, 4 tygodnie), 50 mg/kg/dzień (szczur, 52 i 78 tygodni), 40 mg/kg/dzień (królik, 26 tygodni) i 10 mg/kg/dzień (pies, 52 tygodnie) nie obserwowano działań niepożądanych (NOAEL). Nie określono docelowych organów toksykologicznych. Czterotygodniowe badania toksyczności z podaniem dożylnym ambroksolu chlorowodoru u szczurów (4, 16 i 64 mg/kg/dzień) i psów (45, 90 i 120 mg/kg/dzień (iniekcje 3 h/dzień)) wykazało brak ciężkiej toksyczności miejscowej i układowej, w tym w histopatologii. Wszystkie działania niepożądane były odwracalne.

Ambroksolu chlorowodorek nie wykazał oddziaływania embriotoksycznego ani teratogennego podawany w dawkach doustnych do 3000 mg/kg/dzień u szczurów i do 200 mg/kg/dzień u królików. Dawki do 500 mg/kg/dzień nie wpływały na płodność szczurów obu płci. NOAEL w badaniu rozwoju peri- i postnatalnego wyniosła 50 mg/kg/dzień.

W dawce 500 mg/kg/dzień ambroksolu chlorowodorek wykazywał niewielką toksyczność u matek i młodych, uwidaczniając się w spowolnieniu przyrostu masy ciała i obniżeniu liczebności miotu. Badania genotoksyczności *in vitro* (test Ames i test aberracji chromosomowej) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy) nie ujawniło potencjału mutagennego ambroksolu chlorowodoru.

Ambroksolu chlorowodorek nie wykazał potencjału rakotwórczego w badaniach u myszy (50, 200 i 800 mg/kg/dzień) i szczurów (65, 250 oraz 1000 mg/kg/dzień) otrzymujących domieszki w paszy odpowiednio przez 105 i 116 tygodni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E 420)
Kwas benzoesowy (E 210)
Glicerol (85%)
Hydroksyetyloceluloza
Aromat malinowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III z zakrętką z PP, zamknięciem gwarancyjnym z PE i łyżką miarową z PP z podziałką na 1,25 ml, 2,5 ml i 5 ml.
Koncentrat koloru białego służy jako barwnik.

Wielkość opakowania:
1 x 60 ml roztworu doustnego
1 x 100 ml roztworu doustnego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21408

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.08.2013
Data przedłużenia pozwolenia: 02.07.2018

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

01.03.2023