

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амбrolитин 15 mg/5 ml сироп
Ambrolytin 15 mg/5 ml syrup

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 5 ml сироп се съдържа активно вещество амброксолов хидрохлорид (ambroxol hydrochloride) 15 mg.
Помощни вещества с известно действие: сорбитол (E420), метил парахидроксibenзоат (E218), пропил парахидроксibenзоат (E216) и други.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сироп
Бистра, сироповидна течност, с бледожълт до слабокафеникав цвят, с мирис на малина.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен за секретолитична терапия при остри и хронични заболявания на горните и долни дихателни пътища, съпроводени със засилена вискозна секреция и нарушен мукусен транспорт.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 12 години

Лечението при остри заболявания или като начална терапия при хронични заболявания започва с доза 10 ml сироп (30 mg) 3 пъти дневно през първите 2-3 дни, след което дозата може да бъде намалена – по 10 ml сироп (30 mg) 2 пъти дневно. Максималната денонощна доза е 120 mg.

Деца

- от 6 до 12 години – по 5 ml сироп (15 mg) 2-3 пъти дневно
- от 2 до 6 години – по 2,5 ml сироп (7,5 mg) 3 пъти дневно
- под 2 години – по 2,5 ml сироп (7,5 mg) 2 пъти дневно

Приложението на Амбrolитин сироп при деца под 2 години трябва да става след консултация с лекар или фармацевт.

Пациенти в напреднала възраст

Дозировката при пациенти в напреднала възраст не се различава от тази при възрастни пациенти.

Пациенти с чернодробни и бъбречни увреждания

При тази категория пациенти се прилага половин доза от препоръчаната за възрастни.

Продължителност на лечението:

Не се препоръчва употребата на лекарствения продукт повече от 5 дни без консултация с лекар.

Начин на приложение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010738
Разрешение №	BG/MA/MP-4989
Одобрение №	09-03-2020



Амбrolитин сироп се приема перорално по време на хранене.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т.6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Има съобщения за тежки кожни реакции като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN) и остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP), свързани с приложението на амброксол хидрохлорид. Ако има симптоми или признаци на прогресиращ кожен обрив (понякога свързани с мехури или лезии на лигавиците), лечението с амброксолов хидрохлорид трябва да бъде незабавно преустановено и да се потърси медицинска помощ.
- Амбrolитин се прилага с внимание при тежки чернодробни и бъбречни увреждания, като терапията се провежда с по-ниска доза (половин доза от препоръчаната за възрастни) и продължителността на лечението не трябва да превишава 4-5 дни. Като за всяко медикаментозно лечение с метаболизъм в черния дроб, с последващо от елиминиране чрез бъбреците, в случай на тежка бъбречна недостатъчност може да се очаква натрупване на амброксолови метаболити в черния дроб.
- Ако след 5-дневно лечение с Амбrolитин сироп състоянието на болния остава непроменено или се влошава, е необходимо да се направи преоценка на провежданата терапия от лекуващия лекар.
- Този лекарствен продукт съдържа сорбитол в количество 35 g/100 ml. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат лекарството.
- Амбrolитин сироп съдържа като помощни вещества метил и пропил парахидроксibenзоат, които могат да предизвикат алергични реакции (възможно забавени).
- Лекарственият продукт съдържа глицерол, който във високи дози (10 g/доза) може да причини главоболие, стомашно дразнене и диария.
- Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Не се препоръчва едновременната употреба на амброксол с лекарствени продукти, потискащи кашлицата.
- Не са установени клинично значими взаимодействия на амброксол с други лекарствени вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амброксол преминава през плацентарната бариера. Предклиничните проучвания не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие.

Продължителни клинични наблюдения при приложение на продукта по време на бременност след 28-та гестационна седмица не показват заболяемост. Независимо от това, трябва да бъдат спазвани обичайните предпазни мерки по отношение употребата на лекарствени продукти по време на бременност. Употребата на Амбrolитин сироп, особено в първите три месеца от бременността не се препоръчва.



Кърмене

Амброксоловият хидрохлорид преминава в майчиното мляко.

Въпреки, че не се очакват неблагоприятни ефекти върху кърмачето, не се препоръчва употребата на Амбrolитин по време на кърмене.

Фертилитет

Предклиничните проучвания не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма доказателства за ефекта на Амбrolитин сироп върху способността за шофиране и работа с машини от постмаркетинговите данни. Не са провеждани изследвания за ефектите на Амбrolитин сироп върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря на: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система

Редки: реакции на свръхчувствителност;

С неизвестна честота: анафилактични реакции, включително анафилактичен шок, ангиоедем, пруритус.

Нарушения на нервната система

Чести: дисгеузия (промяна на вкуса).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: фарингеална хипоестезия ;

С неизвестна честота: диспнея като реакция на свръхчувствителност.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, орална хипоестезия;

Нечести: повръщане, диария, диспепсия, болки в стомаха, сухота в устата;

Редки: сухота в гърлото.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обриви, уртикария;

С неизвестна честота: тежки кожни нежелани реакции (вкл. еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза и остра генерализирана екзантемна пустулоза).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции.

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. Дамян Груев № 8, 1030 София, Тел: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Няма съобщения за специфични симптоми на предозиране с амброксол. Наблюдаваните при случайно предозиране или неправилна употреба на лекарството симптоми съответстват на познатите нежелани реакции в препоръчаните дози.

При прием на дози, по-високи от предписаните и поява на симптоми на предозиране се провежда симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: муколитик, АТС код: R05C B06

При предклинични проучвания е установено, че активната съставка на Амбrolитин сироп, амброксолов хидрохлорид, повишава дела на серозната бронхиална секреция. Амброксоловият хидрохлорид увеличава също продукцията на белодробен сърфактант чрез директна атака на пневмоцити - тип 2 в алвеолите и клетките на Клара (Clara) в областта на малките дихателни пътища и също така стимулира активността на ресничестия трептящ епител. В резултат на това се намалява мукозния вискозитет и се увеличава мукусния поток и транспорт (мукоцилиарен клирънс). Подобряването на мукоцилиарния клирънс е доказано в клинично-фармакологични изследвания.

Увеличаването на втечнения секрет и подобряването на мукоцилиарния клирънс подкрепят експекторацията и улесняват изкашлянето.

При пациенти с ХОББ дългосрочното лечение (6 месеца) с амброксолов хидрохлорид (75 мг амброксолов хидрохлорид капсули с удължено освобождаване) е довело до значително намаляване на обострянията, което се доказва след втория месец от лечението. Лекуваните с амброксолов хидрохлорид пациенти ползват значително по-малко дни отпусък по болест, а продължителността на терапията им с антибиотик може да бъде по-кратка. Лечението с амброксолов хидрохлорид капсули с удължено освобождаване в сравнение с плацебо показва статистически значимо подобрене на отхрачването, кашлицата, диспнеята и аускултаторните признаци.

Локалният анестетичен ефект на амброксоловия хидрохлорид е наблюдаван върху модел на заешко око и може да се обясни със свойството му да блокира натриевите канали. Амброксоловият хидрохлорид блокира *in vitro* клонирани неврални натриеви канали. Свързването е обратимо и зависи от концентрацията.

In vitro е установено, че приложението на амброксолов хидрохлорид води до значително редуциране не само на цитокини от кръвта, но и на тъкан-зависимите мононуклеарни и полиморфонуклеарни клетки.

В клинични изпитвания при пациенти с възпалено гърлото се установява, че амброксолов хидрохлорид, приложен като 20 мг таблетка за смучене, значително намалява болката и зачервяването на гърлото.

Тези фармакологични свойства са в съответствие с допълнителните наблюдения в клинични проучвания за изследване на ефикасност при лечение с амброксолов хидрохлорид на симптоми в горните отдели на респираторния тракт. Терапията чрез инхалация е довела до рязко намаляване на болката и свързания с нея дискомфорт в областта ухото-нос-трахея.

След прием на амброксолов хидрохлорид се повишава концентрацията на някои антибиотици (амоксцилин, цефуроксим, еритромицин) в слюнката и бронхиалния секрет.

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция

Абсорбцията на всички форми за перорално приложение с незабавно освобождаване е бърза и почти пълна, при линейна зависимост от дозата, когато продуктът е приложен в терапевтични дози. Максималните плазмени нива се достигат след 1 до 2,5 часа след перорално приложение на формите с незабавно освобождаване и след около 6,5 часа за формата с удължено освобождаване. Установено е, че абсолютната бионаличност след прием на таблетка от 30 мг е почти 79%. Капсулите с удължено освобождаване показват относителна бионаличност от 95 % (доза - нормализирана) в сравнение с дневна доза от 60 mg (30 mg два пъти дневно) под формата на таблетки с незабавно освобождаване.

Разпределение

Разпределението на амброксоловия хидрохлорид от кръвта към тъканите е бързо и ясно изразено, като максималната концентрация на активното вещество е установена в белите дробове. Обемът на разпределение след перорален прием е приблизително 552 l. Установено е, че в терапевтични граници свързването на протеините в плазмата е около 90 %.

Метаболизъм

Около 30 % от приложената перорално доза се разгражда чрез метаболизъм при първо преминаване. Амброксоловият хидрохлорид се метаболизира главно в черния дроб чрез глюкорониране и разцепване до дибромантранилова киселина (приблизително 10 % от дозата). Проучвания на чернодробните микрозоми при човека показват, че CYP3A4 е преобладаващата изоформа, отговорна за метаболизма на амброксоловия хидрохлорид до дибромантранилова киселина.

В рамките на 3 дни от пероралния прием, приблизително 6 % от дозата остава в свободна форма, а около 26 % са открити в урината в конюгирана форма.

Елиминиране

Крайният полуживот на елиминиране на амброксоловия хидрохлорид е приблизително 10 часа. Тоталният клирънс е от порядъка на 660 ml/min, а бъбречният клирънс достига около 8% от тоталния клирънс. След 5 дни приблизително 83 % от общата доза (радиоактивно маркирана) се елиминира с урината.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

При пациенти с нарушена чернодробна функция елиминирането на амброксоловия хидрохлорид е намалено. В резултат от това се установяват приблизително 1,3 до 2 пъти по-високи плазмени нива. Поради високата терапевтична ширина на активното вещество не се налага промяна на дозата.

Други

Фармакокинетиката на амброксоловия хидрохлорид не се повлиява от възрастта и пола в клинично зависима степен. По тази причина не се налага промяна на препоръчаната доза. Храната не оказва влияние върху бионаличността на амброксоловия хидрохлорид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амброксоловият хидрохлорид има нисък индекс на остра токсичност.

В проучвания на хронична токсичност при перорални дози от 150 mg/kg/дневно (мишки, 4 седмици), 50 mg/kg/дневно (плъхове, 52 и 78 седмици), 40 mg/kg/дневно (зайци, 26 седмици) и 10 mg/kg/дневно (кучета, 52 седмици), са определени съответно нивата, при които не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL). Не са открити таргетни органи на токсично действие.

Четириседмично проучване на токсичността на амброксолов хидрохлорид при интравенозно прилагане на плъхове (4, 16 и 64 mg/kg/дневно) и на кучета (45, 90 и 120 mg/kg/дневно).



дневно)) не показва наличие на тежка локална и системна токсичност, включително и на хистопатология. Всички нежелани лекарствени реакции са обратими.

Амброксоловият хидрохлорид не притежава ембриотоксично и тератогенно действие при перорално приложение върху женски бели плъхове в дози до 3000 mg/kg /дневно и върху зайци в дози до 200 mg/kg/дневно. Не повлиява фертилитета на плъхове в дози до 500 mg/kg/дневно. Нивото, при което не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL) по време на пери- и постнаталното развитие е 50 mg/kg/дневно. При приложение върху бременни плъхове в доза 500 mg/kg/дневно се наблюдава забавено развитие на плода – по-ниско тегло и намален размер.

In vitro изпитванията за генотоксичност (тест на Ames и тест за хромозомна аберация) и *in vivo* (микронуклеарен тест) не показват мутагенен потенциал за амброксолов хидрохлорид.

Амброксоловият хидрохлорид не показва туморогенен потенциал при проучвания за канцерогенност при мишки (50, 200 и 800 mg/kg/дневно) и плъхове (65, 250 и 1000 mg/kg/дневно) при третиране посредством добавяне към храната в продължение на 105 и 116 седмици, съответно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

сорбитол (E420)
метил парахидроксибензоат (E218)
пропил парахидроксибензоат (E216)
глицерол
пропиленгликол
захарин натрий
лимонена киселина монохидрат
малинова есенция
пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Сиропът може да се използва до 1 месец след отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Сироп 100 ml в тъмна бутилка от стъкло или полиетилентерефталат в картонена кутия, заедно с мерителна чашка и листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010738

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25.06.01/15.08.2006/08.12.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2020

