

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амбрекс 30 mg/5 ml сироп
Ambrex 30 mg/5 ml syrup

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010335
Разрешение №	34380 / 10-08-2018
Освобождение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка доза от 5 ml от сиропа Амбрекс съдържат 30 mg амброксолов хидрохлорид (ambroxol hydrochloride).

Помощни вещества с известно действие: сорбитол 70%

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сироп.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Секретолитично лечение при остри и обострени хронични бронхопулмонални заболявания, съпроводени с образуване на абнормална мукусна секреция и затруднения при отделянето ѝ.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 12 години: 2 мерителни лъжички 2 пъти дневно /2 пъти по 10 ml/.

Тази доза е подходяща за лечение на остри заболявания на респираторния тракт и за начална терапия на хронични състояния до 14 дни. Впоследствие дозата се коригира на 1 мерителна лъжичка два-три пъти дневно.

Оптималната продължителност на лечението е 8-10 дни.

В случай на тежко респираторно заболяване, трябва да се потърси лекарска помощ, ако симптомите не се подобрят или се влошат в процеса на лечение.

Начин на приложение:

Амбрекс може да се приема по време на хранене или без храна.

4.3. Противопоказания

Амбрекс е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към амброксолов хидрохлорид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1



В случай на редки вродени заболявания, които могат да доведат до несъвместимост с някои от помощните вещества (вижте т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба), употребата на лекарствения продукт е противопоказана.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Има съобщения за тежки кожни реакции, като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза (ТЕН) и остра генерализирана екзантемна пустулоза, които са в предходна връзка с прилагането на експекторанти, какъвто е и амброксолов хидрохлорид. В по-голяма част от случаите те могат да се обяснят с тежестта на придружаващо заболяване на пациентите и/или съпътстващо лечение.

По време на ранната фаза на синдрома на Stevens-Johnson и ТЕН, пациентът може първоначално да усети неспецифични симптоми, подобни на продормалните при грип, например треска, втрисане, ринит, кашлица и възпалено гърло. По заблуда от тези неспецифични симптоми, подобни на продормалните при грип, е възможно започване на симптоматично лечение на кашлица и простуда. По тази причина, ако има симптоми или признаци на прогресиращ кожен обрив (понякога свързани с мехури или лезии на лигавиците), трябва незабавно да се преустанови лечението с амброксолов хидрохлорид и да се потърси медицинска помощ.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Приложението на амброксол при пациенти с нарушена бъбречна функция или тежко чернодробно заболяване трябва да става само след консултация с лекар. Както при всяко медикаментозно лечение с метаболизъм в черния дроб и последващо елиминиране чрез бъбреците, в случай на тежка бъбречна недостатъчност може да се очаква натрупване на амброксолови метаболити в черния дроб.

Амбрекс съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва употребата на амброксолов хидрохлорид с лекарствени продукти, потискащи кашлицата.

Не са докладвани клинично значими нежелани взаимодействия с други лекарствени продукти.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амброксолов хидрохлорид 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 увреждащи ефекти върху плода.

Независимо от това, трябва да бъдат спазвани обичайните предпазни мерки по отношение на употребата на лекарствени продукти по време на бременност.

Употребата на Амбрекс, особено през първите три месеца от бременността, не се препоръчва.

Кърмене

Амброксолов хидрохлорид преминава в майчиното мляко. Въпреки че не се очакват неблагоприятни ефекти върху детето, приемането на Амбрекс не се препоръчва от кърмещи жени.



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 доказателство от постмаркетинговите данни относно ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата и системо-органните класове на нежеланите лекарствени реакции е представена съгласно MedDRA конвенцията като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Употребата на Амбрекс може да доведе до следните нежелани реакции:

Нарушения на имунната система

Редки: реакции на свръхчувствителност
С неизвестна честота: свръхчувствителност, анафилактични реакции, включително анафилактичен шок, ангиоедем и пруритус.

Нарушения на нервната система

Чести: дисгезия (промяна на вкуса)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: фарингеална хипоестезия

Гастро-интестинални нарушения

Чести: гадене, орална хипоестезия
Нечести: диария, повръщане, диспепсия, сухота в устата, стомашна болка
С неизвестна честота: сухота в гърлото

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив, уртикария
С неизвестна честота: тежки кожни нежелани реакции (включително 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 директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел. +359 2 8903555

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Досега не са съобщавани специфични симптоми на предозиране при хора. Наблюдаваните симптоми, при съобщения за случайно предозиране или неправилна употреба съответстват на

познатите нежелани реакции при употребата на Амбрекс в препоръчителните дози, като може да е необходимо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група – муколитици
АТС код - R05CB06

В предклинични проучвания, активната съставка на Амбрекс – амброксолов хидрохлорид предизвиква увеличаване секрецията на жлезите на респираторния тракт. Засилва се продукцията на белодробен сърфактант и се стимулира цилиарната активност. В резултат на това се увеличава мукусния поток и транспорт (мукоцилиарен клирънс). Подобряването на мукоцилиарния клирънс е доказано в клинични и фармакологични проучвания. Засилването на секрецията на бронхиална течност и на мукоцилиарния клирънс улесняват експекторацията и изкашлянето.

Локалният анестетичен ефект на амброксол е наблюдаван върху модел на заешко око, което може да се обясни със свойството да блокира натриевите канали. Показано е *in vitro*, че амброксолов хидрохлорид блокира клонирани неврални натриеви канали, като свързването е обратимо и зависи от концентрацията.

Установено е *in vitro*, че приложението на амброксолов хидрохлорид води до значително редуциране не само на освобождаването на цитокини от кръвта, но и на тъкан - зависимите мономорфнонуклеарни и полиморфнонуклеарни клетки.

Освен това, съвременни клинични проучвания с таблетки за смучене съдържащи амброксолов хидрохлорид, показват значим ефект за облекчаване на болката при остро възпаление на гърлото. Също така, значително се намалява зачервяването на възпаленото гърло.

Тези фармакологични свойства са в съответствие с допълнителните наблюдения в клинични проучвания за изследване на ефикасност при лечение с амброксол на симптоми в горните отдели на респираторния тракт, което е довело до рязко намаляване на болката и свързания с нея дискомфорт областта ухо-нос-трахея чрез инхалация.

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

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.

След перорално приложение, амброксол се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт. При прием преди храна върхова плазмена концентрация се постига в интервал от 1 до 2.5 часа след орално приложение на формите с незабавно освобождаване и средно след 6,5 часа за формата с удължено освобождаване. Установено е, че абсолютната бионаличност след прием на таблетка от 30 mg е 79%. Капсулите с удължено освобождаване показват относителна бионаличност от 95% (дозо-нормализирана) в сравнение с дневна доза от 60 mg (30 mg два пъти дневно) под формата на таблетки с незабавно освобождаване.

Бионаличността на амброксол е повече от 60%.



Разпределение

Разпределението на амброксолов хидрохлорид от кръвта към тъканите е бързо и ясно изразено, като най-високата 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 и елиминиране

Около 30% от приложената перорална доза се елиминира чрез метаболизъм при първо преминаване. Амброксолов хидрохлорид се метаболизира главно в черния дроб чрез глюкурониране и разцепване до дибромантранилова киселина (приблизително 10% от дозата), с изключение на някои второстепенни метаболити.

Проучвания на чернодробните микrozоми при човека показват, че CYP3A4 е преобладаващата изоформа, отговорна за метаболизма на амброксолов хидрохлорид до дибромантранилова киселина.

В рамките на 3 дни от пероралния прием, приблизително 6% от дозата остава в свободна форма, докато 26% от нея са открити в урината в конюгирана форма. Крайният полуживот на елиминиране на амброксолов хидрохлорид е приблизително 10 часа. Тоталният клирънс е от порядъка на 660 ml/min, с отчитане на бъбречен клирънс приблизително 83% от тоталния клирънс.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

При пациенти с нарушена функция на черния дроб, елиминирането на амброксолов хидрохлорид е намалено, което води приблизително от 1,3 до 2 пъти по-високи плазмени нива. Поради високата терапевтична граница на амброксолов хидрохлорид, не се налага промяна на дозата.

Други

Възрастта и пола не оказват влияние върху фармакокинетиката на амброксолов хидрохлорид в клинично значима степен и по тази причина не налагат промяна на дозата.

Установено е, че храната не влияе върху бионаличността на амброксолов хидрохлорид.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Амброксолов хидрохлорид има много нисък индекс на остра токсичност. В проучвания на хронична токсичност при перорални дози при мишки (4 седмици), плъхове (52 и 78 седмици), зайци (26 седмици) и кучета (52 седмици) не е открит специален таргетен орган по отношение на токсичността. Нивата, при които не се наблюдават нежелани лекарствени реакции са при перорални дози от 150 mg/kg/дневно (мишки), 50 mg/kg/дневно (плъхове), 40 mg/kg/дневно (зайци) и 50 mg/kg/дневно (кучета) съответно.

Четири седмично проучване на токсичността на амброксолов хидрохлорид, при интравенозно прилагане при плъхове (4,14 и 64mg/kg/дневно) и при кучета (45, 90 и 120 mg/kg/дневно (инфузии 3h/дневно)) не показва наличието на тежка локална и системна токсичност, включително и на хистопатология. Всички нежелани лекарствени реакции са обратими.

Амброксолов хидрохлорид не притежава ембриотоксично и тератогенно действие при перорално приложение на дози до 3000 mg/kg/дневно при плъхове и при зайци в дози до 200 mg/kg/дневно. Не повлиява фертилитета на плъхове в дози до 500 mg/kg. Нивото, при което не



се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL) по време на пери- и постнаталното развитие е 50 mg/kg/дневно. Средната доза от 500 mg/kg/дневно амброксолов хидрохлорид е леко токсична за майките и поколенията – наблюдавано е забавено развитие на телесното тегло и намален размер на потомството.

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

Амброксолов хидрохлорид не показва туморогенен потенциал при проучвания за карцерогенност при мишки (50,200 и 800 mg/kg) и плъхове (65,250 и 1000 mg/kg), когато са лекувани с диета за 105 и 116 седмици, съответно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сорбитол 70%
Метил парабен
Пропил парабен
Натриев цитрат
Лимонена киселина монохидрат
Аромат на малини
Пречистена вода

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

Продуктът да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.
Срок на годност след първоначално отваряне на опаковката: 6 месеца.

6.3. Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

В бутилка от 150 ml, в кутията има мерителна лъжичка с вместимост 5 ml.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
Околовръстен път № 36



София 1415, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050335

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

Дата на първо разрешаване: 22.06.2005 г.

Дата на последно подновяване: 07.09.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2016

