

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ambixol[®], 3 mg/mL, sirup

INN: ambroksol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mL sirupa sadrži 15 mg ambroksol-hidrohlorida (3 mg/mL).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: sorbitol (350 mg/mL), metilparahidroksibenzoat (1 mg/mL), propilparahidroksibenzoat (0,2 g/mL).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup.

Bistar sirup, bezbojne do žućkaste boje i mirisa na maline.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mukolitička terapija kod akutnih i hroničnih bronhopulmonalnih bolesti povezanih sa poremećajem formiranja i transporta mukusa.

4.2. Doziranje i način primene

Deca uzrasta od 2 do 6 godina:

Tri puta dnevno po pola merice za doziranje sirupa (2,5 mL), što odgovara 22,5 mg na dan ambroksol-hidrohlorida.

Deca uzrasta od 6 do 12 godina:

Dva do tri puta dnevno po jednu mericu za doziranje sirupa (5 mL), što odgovara 30-45 mg na dan ambroksol-hidrohlorida.

Odrasli i adolescenti preko 12 godina:

10 mL sirupa 3 puta dnevno (što odgovara 90 mg ambroksol-hidrohlorida dnevno) tokom prva 2-3 dana, a zatim nastaviti terapiju sa 10mL sirupa dva puta dnevno, što odgovara 60mg ambroksol-hidrohlorida dnevno.

Doziranje u slučaju bubrežne i/ili hepatične insuficijencije:

U slučaju teške bubrežne insuficijencije ili teške insuficijencije jetre, pre uzimanja treba konsultovati lekara s obzirom na to da će možda biti neophodno podesiti dozu održavanja ili interval doziranja.

Način primene:

Oralna primena.

Sirup treba uzimati pomoću merice za doziranje koja je priložena u pakovanju. Sirup Ambixol se može uzimati nezavisno od obroka.

Dejstvo ambroksola na rastvaranje sekreta poboljšava se obilnim unošenjem tečnosti.

Trajanje terapije:

Terapija ne bi trebalo da traje duže od 4-5 dana bez saveta lekara.

Ako se simptomi bolesti ne poboljšaju ili ukoliko dođe do pogoršanja kliničke slike tokom lečenja akutnih respiratornih indikacija mora se potražiti savet lekara.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka je kontraindikovana kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na ambroksol-hidrohlorid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek se ne sme koristiti kod dece mlađe od 2 godine.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Prijavljivani su slučajevi teških reakcija na koži, kao što je *erythema multiforme*, *Stevens Johnson-ov* sindrom (SJS)/ toksična epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) tokom primene ambroksola. U slučaju pojave simptoma ili znakova progresivnog osipa na koži, terapiju ambroksolom treba odmah prekinuti i javiti se lekaru.

U slučaju oštećenja bronhomotorne funkcije i obilne sekrecije (npr. u slučaju retke primarne cilijarne diskinezije), sekret ne može biti izbačen iz pluća. U tom slučaju Ambixol sirup se sme uzimati samo uz lekarski nadzor, zbog rizika od nakupljanja sekreta.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oboljenjem jetre, ambroksol se uvodi u terapiju prema savetu lekara. Kao i za svaki lek koji se metaboliše u jetri, a eliminiše putem bubrega, može doći do akumulacije metabolita ambroksola nastalih u jetri, u slučaju teške bubrežne insuficijencije.

Lek Ambroxol sadrži 35 g sorbitola u 100 mL sirupa. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Ambixol sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat. Mogu izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena ambroksola sa antitusicima može dovesti do pojačane sekrecije usled ograničavanja refleksa kašlja, tako da se istovremena primena ovih lekova može uzeti u obzir samo nakon procene odnosa koristi i rizika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Ambixol prolazi placentu barijeru. Pretklinička ispitivanja ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva vezana za trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Opsežna klinička iskustva nakon 28 nedelja trudnoće nisu pokazala nikakva štetna dejstva na fetus. Ipak, u toku trudnoće se ne preporučuje primena leka Ambixol, posebno tokom prvog trimestra.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se ambroksol izlučuje u majčino mleko. Ne preporučuje se primena leka u periodu dojenja.

Plodnost

Pretklinička ispitivanja ne ukazuju ni na kakva direktna ili indirektna štetna dejstva na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja u cilju procene efekta ambroksola na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama.

Lek Ambixol nema poznato dejstvo na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su rangirana na osnovu učestalosti i efekta na različite klase sistema organa. U okviru svake klase sistema organa, neželjena dejstva leka su rangirana prema učestalosti, koristeći sledeću konvenciju: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremeno ($\geq 1 / 1000$ do $<1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $1/1000$), veoma retko ($<1 /10000$), i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena:

Poremećaji imunskog sistema

Retko: reakcije preosetljivosti

Nepoznato: anafilkatičke reakcije, uključujući anafilaktički šok, angioedem i pruritis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: osip, urtiakrija

Nepoznato: teške neželjene reakcije na koži (uključujući multififormni eritem, *Stevens Johnson*–ov sindrom / toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu generalizovanu egzematoznu pustulozu).

Poremećaji nervnog sistema

Često: disgeuzija

Gastrointestinalni poremećaji

Često: mučnina, oralna hipoesteziya

Povremeno: povraćanje, diajreja, dispepsija, abdominalni bol, suva usta

Retko: suvoća grla

Veoma retko: sijaloreja

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: faringealna hipoesteziya

Nepoznato: dispneja

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu zabeleži nikakvi specifični simptomi predoziranja kod ljudi do sada.

Simptomi zabeleženi kod slučajnih predoziranja i/ili greške u lečenju su konzistentni sa poznatim neželjenim dejstvima ambroksola koja se mogu javiti prilikom primene preporučenih doza i mogu zahtevati simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi protiv kašlja i prehlade; mukolitici

ATC šifra: R05CB06

Ambroksol je aktivni metabolit bromheksina, sa sekretolitičnim i sekretomotornim efektom. Ambroksol stimuliše produkciju surfaktanta i stimuliše cilijarnu aktivnost, čime se poboljšava protok i transport sekreta (mukocilijarni klirens). Na taj način lek stimuliše uklanjanje sputuma kašljanjem, koje je sada olakšano. U prekliničkim studijama je pokazano da ambroksol-hidrohlorid povećava količinu serozne bronhijalne sekrecije.

Ambroksol-hidrohlorid takođe poboljšava produkciju surfaktanta, direktnim dejstvom na pneumocite tipa 2, u alveolama i Klara ćelijama u regionu malih disajnih puteva, čime stimuliše cilijarnu aktivnost, i poboljšava transport i protok sekreta (mukocilijarni klirens). Na ovaj način lek olakšava uklanjanje sputuma kašljanjem i olakšava kašljanje.

Lokalni anestetički efekat ambroksol-hidrohlorida, je primećen na modelu oka zeca, koji se objašnjava blokadom natrijumovih kanala. Ambroksol-hidrohlorid u *in vitro* uslovima blokira, hiperpolarizovane kanale, kloniranih, nervnih, volatžno zavisnih, natrijumovih kanala. Blokada je reverzibilna, i zavisi od koncentracije.

In vitro ispitivanja su pokazala da ambroksol-hidrohlorid ima anti-inflamatorno dejstvo. Pokazano je da je oslobađane citokina iz mononuklearnih i polimorfonuklearnih ćelija krvi, značajno smanjeno pod dejstvom ambroksol-hidrohlorida (*in vitro*), a došlo je i do redukcije tkiva.

Ove farmakološke osobine su u korelaciji sa rezultatima dobijenim u studijama efikasnosti, koji su pokazali da inhalacijom ambroksola, u terapiji bolesti koje zahvataju gornji respiratorni trakt, je došlo do brze redukcije bola.

Prilikom primene ambroksol hidrohlorida, prethodno pomenutim načinima primene, došlo je do povećanja koncentracija antibiotika, amoksicilina, cefuroksima, eritromicina, i doksociklina u sputumu i bronhijalnom sekretu. Na osnovu ovoga, se još uvek nije došlo do klinički značajnog zaključka.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Reosorpcija ambroksol–hidrohlorida iz oblika sa trenutnim oslobađanjem, je brza i potpuna, sa doznom linearnošću u terapijskom opsegu. Maksimalne koncentracije u palzmi se postoižu u roku od 1 do 2,5h nakon primene oblika sa trenutnim oslobađanjem a nakon 6,5h sa primenom oblika sa postepenim oslobađanjem.

Potpuna bioraspoloživost nakon primene tablete od 30mg je 79%. Kapsule sa odloženim oslobađanjem pokazuju relativnu bioraspoloživost 95% (dozno zavisna), u poređenju sa tabletama sa ne promenjenim oslobađanjem aktivne supstance (60mg dnevna doza, 30mg 2 puta dnevno).

Distribucija

Distirbucija ambroksol-hidrohlorida iz krvi u tkiva je brza a najveća koncentracija aktivne supstance se nalaze u plućima. Procenjeni volumen distribucije nakon oralne primene je 552 litra. Afinitet vezivanja za proteine plazme je oko 90%.

Biotransformacija

Oko 30% oralno primenjene doze podleže efektu prvog prolaza. Ambroksol hidrohlorid se primarno metaboliše glukuronidacijom, uz cepanje do dibrom-antranilne kiseline (oko 10% doze). Studijama sa humanim jetrenim mikrozomima, pokazano je da se prevođenje ambroksola do dibrom-antranilne kiseline odvija pod dejstvom enzima CYP3A4.

Eliminacija

Ambroksol-hidrohlorid, oralno primenjen, se nakon 3 dana eliminiše putem bubrega, 26% u obliku svojih metabolita a 6% nepromenjen. Poluvreme eliminacije ambroksol-hidrohlorida je približno 10 sati. Ukupni klirens je 660mL/min, od čega je 8% bubrežni klirens. Procenjeno (radioaktivnim obeleživačima) da se nakon 5 dana 83% doze eliminiše urinom.

Posebne grupe pacijenata

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, eliminacija ambroksol-hidrohlorida je smanjena što dovodi do povećanja koncentracije u plazmi 1,3 – 2 puta. Zbog velike terapijske širine leka, nije potrebno prilagođavanje doze.

Farmakokinetika ambroksol-hidrohlorida ne zavisi od uzrasta i pola tako da nije potrebno prilagođavanje doze.

Hrana nema uticaja na bioraspodivost ambroksol-hidrohlorida.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ambroksol-hidrohlorid ima nizak indeks za akutnu toksičnost.

U studijama toksičnosti ponovljene doze, ambroksol-hidrohlorida, 150 mg/kg/dan (na miševima, 4 nedelje), 50 mg/kg/dan (na pacovima, 52 i 78 nedelja), 40 mg/kg/dan (na zečevima, 26 nedelja) i 10 mg/kg/dan (na psima, 52 nedelje), nisu primećena neželjena dejstva (engl. *No observed adverse effect level* - NOAEL). Takođe nije utvrđen toksični efekat na bilo koju klasu organa. Studija ispitivanja toksičnosti ambroksol-hidrohlorida nakon intravenske primene, koja je trajala 4 nedelje, na pacovima (u dozama od 4, 16 i 64 mg/kg/dan) i na psima (u dozama od 45, 90 i 120 mg/kg/dan (u obliku infuzije 3 h/dnevno) nije pokazala ozbiljne toksične, lokalne ni sistemske efekte, uključujući i rezultate nakon histopatološke analize. Sva neželjena dejstva su bila reverzibilna.

Ambroksol-hidrohlorid nema embriotoksično a ni teratogeno dejstvo, oralno primenjen u dozama od 3000 mg/kg/dan na pacovima i 200 mg/kg/dan na zečevima. Nije bilo uticaja na plodnost pacova (mužijaka i ženki) do doze od 500 mg/kg/dan. NOAEL u peri – i postnatalnom periodu je iznosila 50 mg/kg/dan.

Doza od 500 mg/kg/dan, ambroksol-hidrohlorida je pokazala manje toksično dejstvo na majku i mladunče, pri čemu je dolazilo do redukcije telesne mase i smanjenja broja rođenih.

Ambroksol-hidrohlorid nije pokazao mutageni potencijal u *in vitro* studijama za ispitivanje genotoksičnosti (Amesovim testom i testom aberacije hromozoma) kao ni u *in vivo* studijama (mikronukleusni test na miševima).

Ambroksol-hidrohlorid nije pokazao kancerogeni potencijal u studijama na miševima (50, 200 i 800 mg/kg/dan) i pacovima (65, 250 i 1000 mg/kg/dan) tretiranim dijeteskim dodatkom u periodu od 105 i 116 nedelja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sorbitol (E 420);
Metilparahidroksibenzoat (E 218);
Propilparahidroksibenzoat (E 216);
Glicerol;
Propilenglikol;
Saharin-natrijum;
Limunska kiselina, monohidrat;
Aroma maline (Sastav: mlečna kiselina, triacetin, vanilin, p-hidroksibenzilaceton, ulje ruže);
Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja je mesec dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.
Nakon prvog otvaranja, lek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Tamne, smeđe boce od stakla ili tamne, smeđe, PET boce zatvorene polietilenskim zatvaračem sa navojem.

Spoljašnje pakovanje:

Jedna boca sirupa je upakovana u složivoj, jednostrano obojenoj, kartonskoj kutiji sa mericom za doziranje i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon upotrebe treba ukloniti u skaldu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SOPHARMA TRADING D.O.O. BEOGRAD – NOVI BEOGRAD, Bulevar Zorana Đinđića 2a, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Ambixol, 3mg/ml, staklena boca : 515-01-05202-16-001 od 30.05.2018.

Ambixol, 3mg/ml, PET boca: 515-01-05201-16-001 od 30.05.2018.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

30.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2018.