

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «___» _____ 20__ г.

№ _____

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амбро Мультифрукт, сироп 15 мг/5 мл и 30 мг/5 мл, 100 мл

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Амброксола гидрохлорид

2.2 Качественный и количественный состав

5 мл препарата содержит

активное вещество - амброксола гидрохлорид 15.0 мг и 30.0 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол жидкий некристаллический (3000,0 мг), метилпарагидроксибензоат (5,0 мг), пропилпарагидроксибензоат (0,5мг)

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Сироп

Прозрачная, слегка желтоватая сиропобразная жидкость с характерным запахом

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Секретолитическая терапия острых и хронических бронхолегочных заболеваний, характеризующихся нарушением секреции и затрудненным отхождением мокроты.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Амбро Мультифрукт 15 мг/ 5 мл

Взрослые и дети старше 12 лет:

Первые 2-3 дня лечения принимают по 10 мл 3 раза в сутки (что эквивалентно 90 мг амброксола в сутки), в последующие дни по 10 мл 2 раза в сутки (что эквивалентно 60 мг амброксола в сутки).

При необходимости терапевтический эффект для взрослых и детей старше 12 лет может быть усилен увеличением дозы до 20 мл 2 раза в сутки (что эквивалентно 120 мг амброксола гидрохлорида в сутки).

Особые группы пациентов

Дети

Для отдельных возрастных категорий используются следующие дозировки:

Дети до 2 лет принимают по 2,5 мл 2 раза в сутки (что эквивалентно 15 мг амброксола в сутки).

Дети от 2 до 5 лет принимают по 2,5 мл 3 раза в сутки (что эквивалентно 22,5 мг амброксола в сутки).

Дети от 6-12 лет принимают по 5 мл 2-3 раза в сутки (что эквивалентно 30-45 мг амброксола в сутки).

Амбро Мультифрукт 30 мг/ 5 мл

Взрослые и дети старше 12 лет:

Первые 2-3 дня лечения принимают по 5 мл 3 раза в сутки (что эквивалентно 90 мг амброксола в сутки), в последующие дни по 5 мл 2 раза в сутки (что эквивалентно 60 мг амброксола в сутки).

При необходимости терапевтический эффект для взрослых и детей старше 12 лет может быть усилен увеличением дозы до 10 мл 2 раза в сутки (что эквивалентно 120 мг амброксола гидрохлорида в сутки).

Особые группы пациентов

Дети

Детям до 12 лет режим дозирования устанавливают в зависимости от тяжести клинической картины заболевания:

Дети до 2 лет: 1,25 мл 2 раза в сутки (что эквивалентно 15 мг амброксола в сутки).

Дети от 2 до 5 лет: 1,25 мл 3 раза в сутки (что эквивалентно 22,5 мг амброксола в сутки).

Дети от 6 до 12 лет: 2,5 мл 2-3 раза в сутки (что эквивалентно 30-45 мг амброксола в сутки).

Способ применения

Амбро Мультифрукт предназначен для приема внутрь

Амбро Мультифрукт сироп принимается с помощью прилагаемой мерной ложки.

Препарат принимать во время еды или вне зависимости от приема пищи.

Не следует принимать препарат более 4-5 дней без консультации врача.

Применение препарата у детей младше 2 лет показано только после консультации с врачом.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу амброксола гидрохлорид или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- применение препарата у детей младше 2 лет показано только после консультации с врачом
- противопоказан пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Зарегистрированы случаи тяжелых поражений кожи таких, как мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзантематозный пустулез, при применении амброксола гидрохлорид. В случае появления симптомов или признаков прогрессирующей кожной сыпи (иногда в виде волдырей или поражений слизистой оболочки), необходимо обратиться к врачу и немедленно прекратить прием амброксола гидрохлорид.

С особой осторожностью необходимо применять амброксола гидрохлорид в случаях нарушения моторики бронхов и при повышенном скоплении мокроты.

При почечной недостаточности или тяжелых нарушениях функции печени Амбро Мультифрукт сироп следует использовать только после консультации с врачом. Также как и в случае других препаратов, метаболизирующихся в печени и выделяющихся почками, при тяжелой почечной недостаточности возможно накопление в организме метаболитов амброксола гидрохлорида, образованных в печени.

В составе 5 мл Амбро Мультифрукт сироп содержится 3000,0 мг сорбитола жидкий некристаллический, поэтому препарат противопоказан пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы.

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, что может спровоцировать аллергические реакции замедленного типа и бронхоспазм.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При совместном применении Амбро Мультифрукт с веществами, подавляющими кашель, приводит к опасному застою секрета на фоне подавления кашля. Следовательно, одновременное применение следует проводить только после тщательной оценки риска и пользы.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Амброксола гидрохлорид проникает через плацентарный барьер. Доклинические исследования и обширные клинические испытания с применением амброксола гидрохлорида после 28-й недели беременности (включая пренатальное введение амброксола гидрохлорида для предотвращения респираторного дистресс-синдрома) не показали каких-либо доказательств негативного воздействия на плод. Однако следует соблюдать общие принципы приема лекарств во время беременности, особенно в первом триместре.

Кормление грудью

Амброксола гидрохлорид выделяется с грудным молоком, поэтому не рекомендуется принимать препарат в период грудного вскармливания.

Фертильность

Доклинические исследования не показали прямого или косвенного отрицательного воздействия на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Нет данных о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и механизмами. Соответствующих исследований не проводилось.

4.8 Нежелательные реакции

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от $1/100$ до $<1/10$), нечасто (\geq от $1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности

Неизвестно: анафилактические реакции (включая анафилактический шок), ангионевротический отёк, аллергические реакции замедленного типа и зуд

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: сыпь, крапивница

Неизвестно: тяжелые поражения кожи (включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзематозный пустулез)

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: дисгевзия (нарушения вкусового восприятия)

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, снижение чувствительности в полости рта (оральная гипестезия)

Нечасто: рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, сухость во рту

Редко: сухость в глотке

Очень редко: повышенное слюноотделение

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: снижение чувствительности в глотке (фарингеальная гипестезия)

Очень редко: одышка, бронхоспазм (в основном у пациентов с повышенной чувствительностью дыхательных путей)

Неизвестно: одышка (как симптом реакции гиперчувствительности)

Прочие

Нечасто: лихорадка, местные реакции со стороны слизистой оболочки

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Информация о случаях передозировки у человека отсутствует. При случайной передозировке симптомы могут быть схожи с нежелательными эффектами при применении в рекомендованных дозах. В этом случае проводится симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях. Экспекторанты, исключая комбинации с подавляющими кашель. Муколитики. Амброксол.

Код АТХ R05CB06

Доклинические испытания показали, что амброксола гидрохлорид, активный ингредиент препарата, стимулирует секрецию серозного компонента бронхиального секрета. Он также повышает секрецию поверхностно-активных веществ в результате прямого воздействия на пневмоциты II типа, расположенные в альвеолах и клетках Клара в бронхиолах, а также стимулирует активность мерцательного эпителия. Описанные эффекты вызывают снижение вязкости мокроты и улучшение мукоцилиарного клиренса. Улучшение мукоцилиарного клиренса продемонстрировано в клинических фармакологических исследованиях.

Увеличение секреции серозного компонента мокроты и усиление мукоцилиарного клиренса способствуют отхождению мокроты и облегчают кашель.

У пациентов с ХОБЛ, принимавших препарат амброксола гидрохлорид пролонгированного действия в течение 6 месяцев, к концу 2-го месяца лечения зарегистрировано достоверное снижение обострений по сравнению с плацебо. У пациентов в группе амброксола гидрохлорид наблюдалось достоверное уменьшение количества дней болезни и снижение количества дней приема антибактериальных препаратов. Также в группе амброксола гидрохлорид по сравнению с плацебо наблюдалось статистически значимое улучшение оценивавшихся симптомов, таких как затруднение отхождения мокроты, кашель, одышка и аускультативные симптомы.

Местный обезболивающий эффект амброксола гидрохлорида наблюдался в исследованиях, проведенных на модели глаза кролика и, вероятно, связан с блокированием препаратом натриевых каналов. Тесты *in vitro* показали, что препарат обратимо и дозозависимо блокирует нейронные натриевые каналы.

In vitro было установлено, что амброксола гидрохлорид обладает противовоспалительным действием. В тестах *in vitro* он значительно снижал высвобождение цитокинов из циркулирующих и тканевых мононуклеарных и полиморфонуклеарных клеток.

Клинические исследования, проведенные у пациентов с болью в горле, показали, что амброксола гидрохлорид в виде таблеток для рассасывания значительно уменьшает боль и покраснение в глотке.

Эти фармакологические свойства подтверждают дополнительное наблюдение, полученное в клинических исследованиях эффективности, что ингаляция амброксола обеспечивает быстрое облегчение боли при использовании в лечении заболеваний верхних дыхательных путей.

Применение амброксола гидрохлорида повышает концентрацию в мокроте и бронхиальном секрете таких антибиотиков, как амоксициллин, цефуроксим, эритромицин и доксициклин. На сегодняшний день клиническая значимость данного эффекта не доказана.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсорбция амброксола гидрохлорида из пероральных форм с немедленным высвобождением быстрая и достаточно полная с линейной зависимостью в терапевтическом диапазоне. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2,5 часа после приема внутрь лекарственной формы с немедленным высвобождением и в среднем через 6,5 часов после приема лекарственной формы пролонгированного действия.

Распределение

Распределение амброксола гидрохлорида из крови в ткани происходит быстро и выражено, при этом самая высокая концентрация действующего вещества обнаруживается в легких. Объем распределения после приема внутрь составляет 552 л. В терапевтическом диапазоне связь с белками в плазме составляет около 90 %.

Биотрансформация и элиминация

Около 30 % принятой дозы внутрь выводится в результате пресистемного метаболизма. Метаболизм амброксола гидрохлорида происходит преимущественно в печени путем глюкуронирования и частичного расщепления до дибромантраниловой кислоты (приблизительно 10% дозы).

Исследования микросом печени человека показали, что за метаболизм амброксола гидрохлорида в дибромантраниловую кислоту отвечает CYP3A4.

В течение 3 дней перорального приема приблизительно 6 % дозы обнаруживается в свободной форме, а около 26 % дозы появляется в моче в форме конъюгатов.

Период полувыведения амброксола гидрохлорида из организма составляет 10 часов.

Общий клиренс находится в диапазоне 660 мл/мин., почечный клиренс обеспечивает примерно 8 % общего клиренса. Через 5 дней с мочой выводится около 83 % принятой дозы.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

У пациентов с нарушением функции печени выведение амброксола гидрохлорида снижается, что приводит к повышению его уровня в плазме крови в 1,3-2 раза. В связи с высоким терапевтическим индексом препарата, корректировка дозы не требуется.

Фармакокинетика амброксола клинически достоверно не зависит от возраста и пола, поэтому изменения дозировки не требуется.

Биодоступность амброксола гидрохлорида не зависит от приема пищи.

5.3. Данные доклинической безопасности

Амброксола гидрохлорид имеет низкий индекс острой токсичности.

При изучении токсичности амброксола гидрохлорида при повторном пероральном введении у мышей (4 недели), у крыс (52 и 78 недель), кроликов (26 недель) и собак (52 недели) в дозах 150 мг/кг/сутки, 50 мг/кг/сутки, 40 мг/кг/сутки, 10 мг/кг/сутки соответственно не наблюдалось токсических эффектов (NOAEL) или явных поражений органов-мишеней.

В четырехнедельном исследовании токсичности амброксола гидрохлорида при применении путем внутривенной инфузии (3 ч/сутки) в крыс (4, 16 и 64 мг/кг /сутки) и собак (45, 90 и 120 мг/кг/сутки) не выявлено выраженной локальной и системной токсичности, включая гистопатологию. Все побочные эффекты были обратимы.

Амброксола гидрохлорида при пероральном введении не проявлял эмбриотоксичность и тератогенность в концентрациях 3000 мг/кг/сутки у крыс и 200 мг/кг/сутки у кроликов. Кроме того, не наблюдалось нарушений фертильности у самок и самцов крыс в дозе до 1500 мг/кг/сутки.

При изучении влияния амброксола гидрохлорида на пери- и постнатальное развитие показатель NOAEL составлял 50 мг/кг/сутки. В дозе 500 мг/кг/сутки амброксола гидрохлорид был слегка токсичен для щенков, что проявлялось замедленным набором массы тела и уменьшением размера помета.

В исследованиях генотоксичности в условиях *in vitro* с помощью теста Эймса и хромосомной абберации, а также *in vivo* (микроядерный тест на мышах) не выявлено мутагенного потенциала амброксола гидрохлорида.

Онкогенный потенциал амброксола гидрохлорида у мышей при введении в дозах 50, 200, 800 мг/кг и крыс при введении в дозах 65, 250, 1000 мг/кг на протяжении 105 и 116 недель соответственно, не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол жидкий некристаллический
Метилпарагидроксибензоат
Пропилпарагидроксибензоат
Кислоты лимонной моногидрат
Натрия цитрат
Ароматизатор пищевой «Тутти-фрутти 1537»
0.1 М раствор натрия гидроксида
Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

2 года

Срок хранения после первого вскрытия упаковки 4 недели.

Не применять по истечении срока годности

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 100 мл препарата разливают во флаконы из темного стекла с винтовой горловиной, закупоренные навинчиваемыми крышками с контролем первого вскрытия и защитой от детей

На каждый флакон наклеивают этикетку

Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках и ложкой мерной помещают в пачку из картона

Допускается информацию из утвержденной инструкции по медицинскому применению на казахском и русском языках наносить на пачку

Пачки с препаратом помещают в коробки из картона

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

Без рецепта

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>