

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата
(информация для специалистов)

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от «20» 12 2018 г. № 1365
КЛС № 12 от «03» 12 2018 г.

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Халиксол® сироп 3 мг/мл

Международное непатентованное название (МНН): амброксол (ambroxol)

2. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Действующее вещество: 100 мл сиропа содержит 0,3 г амброксола гидрохлорида.

Вспомогательные вещества с известным эффектом: 1,2 г сорбитола в 5 мл сиропа и этанол.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ФОРМА ВЫПУСКА

Сироп

Описание: бесцветная или бледно-желтого цвета прозрачная жидкость без осадка, обладающая характерным запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Секретолитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях, связанных с нарушением формирования и затрудненным отхождением мокроты.

4.2 Способ применения и дозы

Режим дозирования

Взрослым и детям старше 12 лет: рекомендуемая суточная доза - 10 мл (30 мг амброксола гидрохлорида) три раза в день (каждые 8 часов), что соответствует максимальной дозе 90 мг. Через 2-3 дня, если состояние пациента улучшается, дозу можно понизить до 10 мл два раза в день.

При необходимости усиления эффекта доза может быть увеличена до 60 мг амброксола 2 раза в сутки (120 мг/сутки).

Для подростков в возрасте старше 12 лет и взрослых, принимающих высокие дозы, рекомендуется сироп амброксола от кашля 6 мг/мл или таблетки амброксола 30 мг.

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы у лиц пожилого возраста не требуется.

Детям в возрасте от 6 до 12 лет: рекомендуемая суточная доза 5 мл (15 мг амброксола гидрохлорида) два или три раза в день, что соответствует максимальной дозе 45 мг/сутки. Через 2-3 дня, если состояние пациента улучшается, дозу можно понизить до 5 мл два раза в день каждые 12 часов.

Детям в возрасте 2 – 5 лет: по 2,5 мл (7,5 мг амброксола гидрохлорида) три раза в день (через каждые 8 часов), что соответствует максимальной дозе 22,5 мг/сутки. Через 2-3 дня, если состояние пациента улучшается, дозу можно понизить до 2,5 мл два раза в день каждые 12 часов.

Детям в возрасте до 2 лет: данное лекарственное средство противопоказано для детей до 2 лет.

Сироп можно дозировать мерным стаканчиком, прилагаемым к препарату.

Если состояние пациента не улучшается или ухудшается после 5 дней лечения, следует оценить клиническую ситуацию.

Нарушение функции почек и печени

Пациентов следует информировать, что при нарушении функции почек и тяжелых заболеваниях печени препарат следует принимать с осторожностью и только после консультации с врачом. Может возникнуть необходимость понижения дозы или удлинения интервалов времени между приемами.

Поскольку препарат метаболизируется в печени и выводится почками, в случае тяжелой почечной недостаточности возможно накопление метаболитов амброксола, образующихся в печени.

Способ применения

Препарат для приема внутрь.

Препарат можно принимать независимо от приема пищи и запивать большим количеством жидкости. Прием большого количества жидкости способствует разжижению слизи при лечении амброксом.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амброксолу, бромгексину или любому из вспомогательных веществ препарата, приведенных в разделе 6.1.
- Дети до 2 лет.
- Прием сиропа противопоказан при наличии врожденной непереносимости фруктозы (в 5 мл сиропа содержится 1,2 г сорбитола).

4.4 Меры предосторожности

Во время применения препарата Халиксол® следует учесть возможность реакций гиперчувствительности.

Из-за опасности застоя бронхиального секрета лечение препаратом Халиксол® требует особой осторожности у больных с нарушением моторной функции бронхов или обильным выделением мокроты (например, при злокачественном цилиарном синдроме).

При использовании препаратов, содержащих амброксола гидрохлорид, наблюдались серьезные реакции со стороны кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз – ТЭН (синдром Лайелла) и острый генерализованный экзантематозный пустулез. При появлении прогрессирующей кожной сыпи (иногда сопровождающейся появлением волдырей и повреждений слизистых оболочек) следует немедленно отменить амброксола гидрохлорид.

При *нарушении функции почек и тяжелых заболеваниях печени* препарат следует принимать только по указанию врача.

Так же как и в случае других препаратов, подвергающихся печеночному метаболизму с последующим выведением через почки, при *тяжелом нарушении почечной функции* возможно накопление метаболитов амброксола. При нарушении функции почек или тяжелых заболеваниях печени амброксол гидрохлорид следует применять с исключительной осторожностью.

У пациентов с язвенными заболеваниями ЖКТ необходимо оценить риск и пользу, связанную с применением препарата.

У детей в возрасте от 2 до 6 лет следует оценивать соотношение польза/риск перед применением препарата.

Сироп Халиксол® содержит искусственные подсластители - сорбитол (1,2 г в 5 мл, что эквивалентно 9,8 г при применении максимально рекомендуемой суточной дозы) и **цикламат натрия**, поэтому его можно назначать пациентам с сахарным диабетом.

Пациенты с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не должны принимать препарат Халиксол® сироп.

Препарат содержит небольшое количество этанола (алкоголя) (менее 100 мг этанола в разовой дозе).

100 мл препарата содержит около 2,5 ммоль натрия. 1 доза препарата содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть практически не содержит натрия.

1 мл сиропа содержится 1,42 мг пропиленгликоля, что может вызвать тяжелые побочные реакции у новорожденных.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном приеме с некоторыми антибиотиками (амокксицилином, цефуроксимом, эритромицином, доксицилином) амброксол способствует проникновению антибиотиков в выделяемый бронхами секрет, однако, на сегодняшний день клиническая значимость этого не известна.

Халиксол® не рекомендуется сочетать с противокашлевыми средствами (например, кодеином), поскольку они могут затруднить выделение мокроты, разжиженной амброксолом.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Амброксол гидрохлорид проходит через плацентарный барьер. У животных препарат не оказывал прямого или косвенного влияния на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды или послеродовое развитие. В обширных клинических исследованиях не было выявлено никаких неблагоприятных эффектов на организм плода после 28 недели беременности.

Несмотря на это, также как и при применении других лекарственных средств во время беременности, данный препарат рекомендуется применять с осторожностью. В первом триместре не рекомендуется применение препарата Халиксол®.

Грудное вскармливание

Амброксол выделяется в грудное молоко. Несмотря на то, что неблагоприятный эффект амброксола на организм младенца при грудном вскармливании не ожидается, не рекомендуется принимать Халиксол® в период грудного вскармливания.

Фертильность

Результаты доклинических исследований не выявили непосредственных или косвенных эффектов, связанных с репродуктивной токсичностью.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Отсутствуют

данные относительно отрицательного влияния препарата Халиксол® на вышеуказанные способности.

4.8 Побочное действие

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA и частотой встречаемости:

Частота побочных реакций определяется следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$),

редко ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1000$),

очень редко ($<1/10\ 000$),

частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: реакции гиперчувствительности.

Частота неизвестна: анафилактическая реакция, включая анафилактический шок, ангионевротический отек и зуд.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: нарушение вкусовых ощущений.

Редко: головная боль, слабость.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: онемение стенки глотки.

Очень редко: выделения из носа.

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто: тошнота, онемение рта.

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

Редко: слюнотечение, изжога, запор.

Очень редко: ощущение сухости в глотке.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Редко: кожные высыпания, крапивница.

Частота неизвестна: тяжелые реакции со стороны кожи (включая синдром Стивенса-Джонсона, синдром токсического эпидермального некролиза и острый генерализованный экзематозный пустулез).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Редко: нарушения мочеиспускания.

Очень редко: дизурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Нечасто: лихорадка, реакции со стороны слизистых оболочек.

Сообщение о побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

4.9 Передозировка

Симптомы

Специфические симптомы передозировки на сегодняшний день неизвестны. При случайных передозировках или случаях врачебных ошибок сообщалось, что наблюдаемые симптомы соответствуют нежелательным реакциям, зарегистрированным в случаях приема лекарственного средства в рекомендованных дозах.

Лечение

Симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые при кашле и простудных заболеваниях. Муколитические средства. АТХ: R05C B06.

5.1 Фармакодинамические свойства

Амброксол – активное вещество сиропа Халиксол® – является активным метаболитом бромгексина. Оно принадлежит к группе муколитических средств с бензиламиновой структурой.

Механизм действия

Амброксол усиливает формирование лизосом в клетках, секретирующих слизь, и повышает активность гидролитических ферментов в этих клетках, что приводит к разрушению волокон, состоящих из кислых мукополисахаридов, в бронхиальном секрете. В то же время происходит стимуляция серозных железистых клеток, что приводит к образованию менее вязкой слизи.

Результаты доклинических исследований показали, что амброксола гидрохлорид, активное вещество препарата Халиксол®, стимулирует секрецию серозной жидкости в бронхах.

Кроме того, амброксол стимулирует выделение альвеолярного сурфактанта, так как непосредственно действует на пневмоциты 2-го типа и клетки Клара в мелких воздухоносных путях, а также улучшается функция реснитчатых клеток.

В результате этого понижается вязкость выделяемого секрета и мукоцилиарный клиренс становится более эффективным. Повышение мукоцилиарного клиренса было подтверждено клинико-фармакологическими исследованиями.

Разжижение секрета и повышение мукоцилиарного клиренса облегчает откашливание мокроты.

При длительном применении амброксола (в течение 6 месяцев) уже после 2 месяцев лечения достоверно снижалось количество обострений у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). У пациентов, получавших амброксола гидрохлорид, достоверно уменьшилось количество дней на больничном и длительность лечения антибиотиками. По сравнению с группой плацебо, у больных, получавших амброксола гидрохлорид, достоверно улучшались симптомы заболевания (трудность отхаркивания, кашель, одышка и аускультативные признаки).

Свойства амброксола как местного анестетика изучались на глазах кроликов. Было установлено, что этот эффект, по всей вероятности, объясняется блокированием На-каналов.

In vitro амброксола гидрохлорид блокировал клонированные потенциал-зависимые натриевые каналы нейронов в состоянии гиперполяризации. Связывание было обратимым и дозо-зависимым.

Исследования *in vitro* показали, что амброксол обладает противовоспалительными свойствами, так как ингибирует высвобождение цитокинов из циркулирующих и тканевых мононуклеарных и полиморфноядерных клеток.

На основании результатов клинических исследований было установлено, что при фарингите амброксола гидрохлорид в форме таблеток для рассасывания значительно понижал боль и гиперемию слизистой гортани.

Приведенные фармакологические согласуются с дополнительных результатами, полученными по ходу клинических исследований эффективности препарата при лечении симптомов верхних дыхательных путей. Было установлено, что при ингаляции препарат быстро снимает боль и неприятные ощущения, связанные с болью, в области глотки.

После применения амброксола повышались концентрации антибиотиков (амоксциллина, цефуроксима, эритромицина) в выделяемом бронхами секрете. Клиническая значимость этого факта неизвестна.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Амброксол быстро практически полностью всасывается в кишечнике после приема внутрь. В терапевтическом диапазоне доз фармакокинетика амброксола носит линейный характер. Амброксол подвергается активному метаболизму "первого прохождения" в печени. Максимальная концентрация амброксола в плазме крови достигается примерно через 1-2,5 часа после приема. Абсолютная биодоступность таблеток амброксола гидрохлорида после приема внутрь составляет 79%.

Пища не влияет на биодоступность амброксола гидрохлорида.

Распределение

Амброксола гидрохлорид быстро распределяется, переходя из крови в ткани, при этом самая высокая концентрация активного вещества обнаруживается в легких. Объем распределения после приема внутрь составляет 552 л. В терапевтических дозах связь с белками плазмы крови - 90%.

Биотрансформация

После приема внутрь около 30% дозы подвергается метаболизму «первого прохождения». Амброксол, в основном, метаболизируется в печени с формированием конъюгатов ди-бромантраниловой кислоты с глюкуроновой кислотой (примерно 10% дозы) и некоторых незначительных метаболитов. Исследования микросом печени человека показали, что превращение амброксола в ди-бромантраниловую кислоту осуществляется с участием цитохрома CYP3A4.

Выведение

В течение трех дней после приема внутрь около 6% дозы выводится в неизменной форме, а около 26% - выводится почками в конъюгированной форме.

Терминальное время полувыведения составляет около 10 часов. Общий клиренс находится в диапазоне 660 мл/мин, почечный клиренс обеспечивает примерно 8% общего клиренса. Через 5 дней (по результатам анализа радиоактивно меченого вещества) около 83% общей дозы выводится почками.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени выведение амброксола гидрохлорида снижается, что приводит к повышению его уровня в плазме крови в 1,3-2 раза. В связи с

НД РБ
8777 - 2018⁷

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

широким терапевтическим интервалом амброксола гидрохлорида нет необходимости в изменении дозы.

Возраст и пол пациентов

Исследования показали, что фармакокинетика амброксола не зависит от возраста и пола и тем самым не требует изменения дозы.

Доклинические исследования показали, что амброксол проникает через плацентарный барьер. Его концентрация в плазме плода в 2 - 4 раза выше, чем в плазме матери.

Амброксол обнаруживается в спинномозговой жидкости и в грудном молоке.

5.3 Данные доклинической безопасности

Острая токсичность амброксола чрезвычайно низка.

Токсикологические исследования показали, что при повторном введении препарата внутрь следующие дозы не вызывали никаких нарушений (*NOAEL – no observed adverse effect level*): 150 мг/кг/сутки (в течение 4 недель) у мышей, 50 мг/кг/сутки (в течение 52 и 78 недель) у крыс, 40 мг/кг/сутки (в течение 26 недель) у кроликов и 10 мг/кг/сутки (в течение 52 недель) у собак. С токсикологической точки зрения у амброксола нет органов-мишеней.

4-недельное токсикологическое исследование (внутривенные инфузии 3 часа/сутки крысам в дозах 4, 14 и 64 мг/кг/сут и собакам в дозах 45, 90 и 120 мг/кг/сут) не выявило серьезных проявлений местной или системной токсичности, включая гистопатологические изменения. Все побочные реакции носили обратимый характер.

Токсикологические исследования перорального амброксола в максимальных дозах 3000 мг/кг/сутки у крыс и 200 мг/кг/сутки у кроликов не выявили ни эмбриотоксического, ни тератогенного эффектов. Более того, в дозе до 500 мг/кг/сутки амброксол не влиял на фертильность самцов и самок крыс. В период пери- и постнатального развития значение *NOAEL* составляло 50 мг/кг/сутки. В дозе 500 мг/кг/сутки у самок и их потомства в равной мере наблюдались симптомы слабой токсичности (например, уменьшение скорости прибавки веса у потомства).

Исследования *in vitro* (тест Эймса и тест на индукцию аббераций хромосом) и *in vivo* (по результатам микроядерного теста у мышей) не выявили мутагенных эффектов препарата.

Исследование канцерогенности у мышей (в дозах 50, 200 и 800 мг/кг/сутки в течение 105 недель) и крыс (в дозах 65, 250 и 1000 мг/кг/сутки в течение 116 недель) не выявило канцерогенных свойств препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол, повидон (К-90), кислоты лимонной моногидрат, натрия цикламат, ароматизатор клубничный, ароматизатор банановый, натрия бензоат, натрия цитрат, вода очищенная.

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

5 лет.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке!

Датой истечения срока годности считается последний день указанного месяца.

НД РБ 8

8777 -2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

6.4 Условия хранения

Хранить препарат при температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте!
Препарат следует использовать в течение 6 месяцев после вскрытия флакона.

6.5 Упаковка

100 мл сиропа во флаконе из коричневого стекла с белой алюминиевой крышкой с контролем первого вскрытия.

Один флакон и один полипропиленовый мерный стаканчик упакованы в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению для пациентов.

6.6 Меры предосторожности при обращении и утилизации

Специальные требования отсутствуют.

Удаление любых количеств неиспользованного препарата или отходов следует выполнять в соответствии с местными требованиями.

6.7. Условия отпуска

Отпускается без рецепта.

7. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38
ВЕНГРИЯ

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Беларусь
220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А
Контактные телефоны: (017) 380-00-80, факс (017) 227-35-53
Электронная почта: info@egis.by