BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 6290/QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung của hướng dẫn sử dụng và mẫu nhãn

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 14 tháng 6 năm 2023

Kính gửi: Egis Pharmaceuticals Private Limited Company
Địa chỉ: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38, Hungary.
Văn phòng đại diện: Phòng 1101 tầng 11, tòa nhà Mê Linh Point, số 2 Ngô Đức Kế, Phường Bến Nghé, Quận 1, thành phố Hồ Chí Minh.

Tiếp theo Công văn số 4725/QLD-ĐK ngày 01/06/2022 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị và các tài liệu bổ sung có liên quan của Công ty (số tiếp nhận 800/BSTĐNN ngày 31/10/2022) về việc thay đổi nội dung của hướng dẫn sử dụng và mẫu nhãn đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/09/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung của Công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý về việc thay đổi nội dung của hướng dẫn sử dụng và mẫu nhãn đối với thuốc Halixol, số đăng ký: VN-17427-13.

Mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng mới của thuốc được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, thuốc trên không được nhập khẩu với các nội dung cũ đã đề nghị thay đổi.

Cục Quản lý Dược thông báo để Công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

***Nơi nhận*:**
- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (NTH), (02b).

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Nguyễn Thành Lâm

Halixol®

Ambroxol hydrochloride

3 mg/ ml

Sirô

100 ml

pharmacode
(max 21)

Thành phần hoạt chất:
Mỗi 100 ml sirô chứa
300 mg ambroxol hydrochloride
(ambroxol hydrochloride 3 mg/ml)

EGIS PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED COMPANY

article no

Số lô SX:
HD:

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
TĐ/BS ngày 14 tháng 6 năm 2023
(theo công văn 6290 /QLD-ĐK)

VN 8 pt
szöveg: 2020.10.13.-i email
EGIS
Pantone Black
Pantone Orange 021
Pantone Orange 021 40%

Graphics version: 01
Auguszt Szilvia / 2020.10.15.

EGIS PHARMACEUTICALS
Private Limited Company
Budapest - Hungary

Pharmacode
(max 31)

Halixol®
Sirô

Số lô SX:
NSX:
HD:

Article no

Thành phần hoạt chất:
Mỗi 100 ml sirô chứa **300 mg ambroxol hydrochloride**
(ambroxol hydrochloride 3 mg/ml)

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

SĐK:

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
Dùng thuốc trong vòng 4 tuần sau khi đã mở nắp.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

Cơ sở sản xuất:

EGIS PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED COMPANY
Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary
Nhà máy: 9900 Körmend, Mátyás király út 65., Hungary

Halixol®

Ambroxol hydrochloride
3 mg/ ml
Sirô

Hộp **1** lọ x **100** ml

Dùng thuốc với nhiều nước

DNNK:

Halixol®

Sirô

Hộp **1** lọ x **100** ml

Pharmacode
(max 31)

VN
Szöveg: 2020.10.13.-i email

EGIS
Egis item:
- Pantone Black
- Pantone Orange 021
- Pantone Orange 021 40%

Grafika verzió: v01
Auguszt Szilvia / 2020.10.15.

EGIS PHARMACEUTICALS
Private Limited Company
Budapest - Hungary

Halixol

Sirô ambroxol hydrochloride 3 mg/ml

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Mỗi 100 ml sirô chứa 300 mg ambroxol hydrochloride (ambroxol hydrochloride 3 mg/ml).
Thành phần tá dược: Sorbitol (1,2 g/5 ml sirô), trisodium citrate, sodium benzoate, aroma banana, aroma strawberry, sodium cyclamate, citric acid monohydrate, povidone, purified water.

DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Sirô.
Mô tả sản phẩm: Chất lỏng trong, không màu hoặc màu vàng nhạt, có mùi đặc trưng.

CHỈ ĐỊNH

Các bệnh tắc nghẽn đường hô hấp cấp tính và mạn tính như hen phế quản và viêm phế quản, giãn phế quản liên quan đến sự tiết chất nhầy và đờm bất thường. Tăng cường hòa tan dịch nhầy trong các bệnh viêm mũi họng.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Luôn sử dụng sirô Halixol theo đúng liều dùng và cách dùng ghi trong tờ hướng dẫn sử dụng này.
Liều khuyến cáo của sirô Halixol như sau:

- Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 10 ml x 3 lần/ngày.
- Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi: 5 ml x 2-3 lần/ngày.
- Trẻ em từ 2 đến 5 tuổi: 2,5 ml x 3 lần/ngày.
- Trẻ em dưới 2 tuổi: 2,5 ml x 2 lần/ngày.

Uống thuốc với nhiều nước, có thể cùng hoặc không cùng với thức ăn. Uống nhiều nước trong khi điều trị giúp tăng tác dụng hòa tan dịch nhầy của ambroxol.
Trong các rối loạn đường hô hấp cấp tính, cần đi khám bác sỹ nếu các triệu chứng không cải thiện hoặc xấu đi trong quá trình điều trị.
Ở bệnh nhân bị suy thận hoặc mắc bệnh gan nặng, cần phải rất thận trọng khi dùng ambroxol hydrochloride.
Không nên sử dụng sirô ambroxol hydrochloride kéo dài quá 4-5 ngày nếu không có khuyến cáo của bác sỹ.
Tham khảo ý kiến của bác sỹ hoặc dược sỹ nếu bạn cảm thấy sirô Halixol có tác dụng quá mạnh hoặc quá yếu.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với ambroxol, bromhexine hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cần phải tính đến khả năng xảy ra phản ứng quá mẫn khi sử dụng Halixol.
Đã có báo cáo xảy ra các phản ứng nặng trên da như ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson (SJS)/ hoại tử da nhiễm độc (TEN) và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) liên quan đến việc sử dụng ambroxol hydrochloride. Nếu xuất hiện các triệu chứng hoặc dấu hiệu của ban da tiến triển (đôi khi là các mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc), cần ngưng điều trị bằng ambroxol hydrochloride ngay lập tức và tham khảo ý kiến của bác sỹ.
Nếu bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc bị bệnh gan nặng, chỉ nên dùng sirô Halixol sau khi đã tham khảo ý kiến của bác sỹ. Cũng giống như bất kỳ các thuốc được chuyển hoá tại gan sau đó được thải trừ qua thận, sự tích luỹ các chất chuyển hoá

của ambroxol tại gan có thể xảy ra khi bị suy thận nặng. Trong trường hợp suy giảm chức năng thận hoặc bị bệnh gan nặng, phải đặc biệt thận trọng khi dùng ambroxol hydrochloride.

Do có nguy cơ tắc nghẽn dịch tiết phế quản, cần đặc biệt thận trọng khi dùng Halixol cho bệnh nhân rối loạn vận động phế quản hoặc bệnh nhân có quá nhiều đờm (chẳng hạn trong hội chứng rối loạn vận động lông mao nguyên phát hiếm gặp).

Cần phải đánh giá lợi ích và nguy cơ khi dùng thuốc cho bệnh nhân bị loét đường tiêu hoá.

Trẻ em dưới 2 tuổi sử dụng sirô ambroxol hydrochloride cần được theo dõi liên tục bởi các chuyên gia y tế.

Tá dược:

Mỗi 5 ml chế phẩm chứa 1,2 g sorbitol. Khi dùng thuốc theo khuyến cáo, mỗi liều chứa 0,6 - 2,4 g sorbitol. Cần lưu ý đến lượng sorbitol khi dùng sirô Halixol cho các bệnh nhân đái tháo đường.

Cần tính đến tác dụng cộng hưởng khi dùng đồng thời các sản phẩm có chứa sorbitol (hoặc fructose) và lượng sorbitol (hoặc fructose) trong chế độ ăn. Hàm lượng sorbitol trong các thuốc dùng đường uống có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc khác được uống đồng thời. Bệnh nhân không dung nạp fructose di truyền (HFI) không nên dùng thuốc này. Sorbitol có thể gây khó chịu ở đường tiêu hóa và có tác dụng nhuận tràng nhẹ.

Thuốc này chứa 3,6 mg cồn (ethanol) trong 5 ml sirô. Lượng cồn trong 5 ml thuốc này tương đương với chưa đến 1 ml bia hoặc 1 ml rượu vang. Một lượng nhỏ cồn trong thuốc này sẽ không gây bất kỳ tác dụng nào cần phải lưu ý.

Thuốc này chứa 7,43 mg propylene glycol trong 5 ml sirô. Sử dụng đồng thời thuốc này với bất kỳ chất nền nào của alcohol dehydrogenase như ethanol có thể gây nên các tác dụng phụ nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh.

Thuốc này chứa 5 mg muối natri benzoate trong 5 ml sirô. Muối benzoate có thể làm tăng chứng vàng da (vàng da và mắt) ở trẻ sơ sinh (cho đến 4 tuần tuổi).

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong 5 ml, có thể được coi là "không chứa natri".

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Các dữ liệu tiền lâm sàng:

Cho đến nay chưa quan sát thấy tác dụng gây quái thai trong các nghiên cứu tiền lâm sàng.

Phụ nữ có thai:

Ambroxol hydrochloride qua được hàng rào nhau thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy các tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp tới quá trình mang thai, sự phát triển của phôi/ bào thai, quá trình sinh đẻ hoặc sự phát triển sau sinh.

Các kinh nghiệm lâm sàng sâu rộng sau 28 tuần mang thai cho thấy không có bằng chứng về tác động có hại cho thai nhi. Tuy nhiên, nên thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai. Đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ, khuyến cáo không nên sử dụng sirô Halixol.

Phụ nữ cho con bú:

Ambroxol hydrochloride được tiết vào sữa mẹ.

Mặc dù không xảy ra những tác dụng bất lợi ở trẻ bú mẹ, nhưng không khuyến cáo sử dụng sirô Halixol cho phụ nữ đang cho con bú.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản:

Các nghiên cứu tiền lâm sàng không cho thấy bất kỳ tác động có hại nào đến khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có bằng chứng cho thấy ambroxol gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc:

Không sử dụng đồng thời Halixol và các thuốc chống ho (ví dụ codeine) vì có thể làm cản trở sự bài tiết đờm được làm loãng bởi ambroxol.

Khi sử dụng đồng thời với các kháng sinh khác (ví dụ amoxicillin, cefuroxime, erythromycin, doxycycline), ambroxol thúc đẩy sự thâm nhập của kháng sinh vào dịch tiết phế quản.

Chưa thấy các báo cáo tương tác không thuận lợi với các thuốc khác trên lâm sàng.

Tương kỵ của thuốc:

Không áp dụng

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được phân loại dựa vào tần suất xảy ra theo quy ước như sau:
Rất thường gặp (≥ 1/10)
Thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10)
Ít gặp (≥ 1/1000 đến <1/100)
Hiếm gặp (≥ 1/10000 đến < 1/1000)
Rất hiếm gặp (<1/10000)
Không biết tần suất (không thể ước tính được từ dữ liệu hiện có).

Rối loạn hệ miễn dịch:
Hiếm gặp: các phản ứng quá mẫn.
Không biết tần suất: phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và ngứa.

Rối loạn hệ thần kinh:
Thường gặp: thay đổi vị giác.
Hiếm gặp: yếu mệt, đau đầu.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:
Thường gặp: giảm cảm giác hầu họng.
Hiếm gặp: chảy nước mũi.

Rối loạn tiêu hóa:
Thường gặp: buồn nôn, giảm cảm giác ở miệng.
Ít gặp: khó tiêu, tiêu chảy, nôn, rối loạn dạ dày, khô miệng, đau bụng.
Hiếm gặp: tiết nước bọt, ợ nóng, táo bón.
Không biết tần suất: khô họng, rối loạn dạ dày.

Rối loạn da và mô dưới da:
Hiếm gặp: phát ban, nổi mề đay.
Không biết tần suất: Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da (bao gồm ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử da nhiễm độc và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính).

Rối loạn thận và tiết niệu:
Hiếm gặp: rối loạn tiểu tiện.
Rất hiếm gặp: khó tiểu tiện.

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc:
Ít gặp: sốt, phản ứng niêm mạc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng:
Các triệu chứng có thể xảy ra khi quá liều cấp tính bao gồm: buồn nôn, nôn, tiêu chảy và các triệu chứng khác trên đường tiêu hóa.

Cách xử trí:
Khi dùng thuốc quá liều, việc đầu tiên cần làm là gây nôn và bổ sung nước uống (sữa hoặc trà). Nếu dùng thuốc quá liều trong vòng 1-2 giờ trước đó, nên tiến hành rửa dạ dày. Có thể sử dụng than hoạt và tiến hành điều trị triệu chứng sau khi khử độc. Cần tiếp tục theo dõi hệ tuần hoàn.
Tham khảo ý kiến của bác sỹ ngay lập tức nếu nghi ngờ dùng thuốc quá liều.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược trị liệu: Thuốc chữa ho và cảm lạnh, thuốc long đờm không bao gồm dạng kết hợp với thuốc giảm ho, các thuốc làm loãng chất nhầy.
Mã ATC: R05C B06
Cơ chế tác dụng:

Ambroxol, hoạt chất của Halixol, là chất chuyển hóa của bromhexine và thuộc nhóm benzylamine của các hợp chất làm loãng chất nhầy.

- Ambroxol làm tăng sản sinh các lysosome và tăng cường tác dụng của các enzym thủy phân ở các tế bào tiết chất nhầy, qua đó thúc đẩy phân giải chất tiết phế quản, cắt các sợi acidic mucopolysaccharides. Cùng lúc đó, các tuyến thanh dịch cũng được kích thích làm cho dịch tiết ít đặc hơn. Trong các bệnh viêm đường hô hấp, ambroxol kích thích sản sinh các chất có hoạt tính bề mặt vì nó ảnh hưởng đến các tế bào phế nang nhóm 2 và các tế bào Clara ở đường hô hấp và được chứng minh là giúp tăng cường thanh thải dịch nhầy.

Kết quả là, độ nhớt của dịch nhầy giảm đi và hiệu quả làm sạch đường thở của việc thanh thải dịch nhầy trở nên hiệu quả hơn. Các nghiên cứu dược lý lâm sàng cũng cho thấy sự thanh thải dịch nhầy tăng lên.

Chất nhầy loãng hơn và tác dụng thanh thải chất nhầy được cải thiện tạo thuận lợi cho việc khạc đờm.

Sử dụng ambroxol hydrochloride lâu dài (6 tháng) làm giảm đáng kể số đợt cấp ở bệnh nhân tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD) sau hai tháng điều trị. Bệnh nhân được điều trị bằng ambroxol hydrochloride giảm đáng kể số lần nghỉ ốm và rút ngắn thời gian điều trị bằng kháng sinh. So với giả dược, bệnh nhân được điều trị bằng ambroxol hydrochloride cải thiện đáng kể các triệu chứng (khó khạc đờm, ho, khó thở và có tiếng thổi)

Tác dụng gây tê tại chỗ của ambroxol hydrochloride được quan sát thấy trên mô hình mắt thỏ có thể được giải thích bằng đặc tính chẹn kênh natri: trên *in vitro*, ambroxol hydrochloride chẹn kênh natri thần kinh được nhân bản; sự gắn kết này có thể hồi phục và phụ thuộc vào nồng độ.

Trên *in vitro*, ambroxol hydrochloride làm giảm đáng kể sự phóng thích cytokine từ các tế bào đơn nhân và đa nhân ở máu và từ các tế bào đơn nhân và đa nhân liên kết với mô.

Đã quan sát thấy sự giảm đáng kể đau và đỏ họng ở những nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân đau họng.

Những đặc tính dược lý này phù hợp với các kết quả bổ sung thu được trong các nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng khi dùng ambroxol điều trị các triệu chứng đường hô hấp trên, cho kết quả giảm đau nhanh chóng và các khó chịu liên quan đến đau vùng tai-mũi-khí quản bằng dạng khí dung.

Sau khi dùng ambroxol hydrochloride, nồng độ thuốc kháng sinh (amoxicillin, cefuroxime, erythromycin và doxycyclin) trong dịch tiết phế quản - phổi và đờm tăng lên.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Amboroxol được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn từ đường tiêu hóa, sự hấp thu là tuyến tính với liều trong khoảng điều trị. Thuốc được chuyển hóa mạnh qua quá trình chuyển hóa ban đầu tại gan. Sinh khả dụng tuyệt đối sau khi uống một viên nén ambroxol hydrochloride 30 mg là 79%.

Phân bố:

Sự phân bố ambroxol hydrochloride từ máu vào mô rất nhanh và rõ rệt, nồng độ hoạt chất cao nhất ở phổi. Thể tích phân bố khi dùng đường uống là 552 L. Trong khoảng liều điều trị, có khoảng 90% lượng thuốc trong máu được liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hoá:

Khoảng 30% liều dùng đường uống của ambroxol hydrochloride được thải trừ qua quá trình chuyển hóa ban đầu. Ambroxol hydrochloride được chuyển hóa chủ yếu tại gan bằng cách glucuronid hóa và một phần phân cắt thành acid dibromanthranilic (khoảng 10% liều dùng) ngoài một số chất chuyển hóa có tỷ lệ nhỏ. Các nghiên cứu trên microsome gan người đã cho thấy enzym CYP3A4 tham gia vào quá trình chuyển hoá ambroxol hydrochloride thành acid dibromanthranilic.

Thải trừ:

Trong vòng 3 ngày sau khi uống, khoảng 6% liều dùng của thuốc được tìm thấy ở dạng tự do, trong khi khoảng 26% liều dùng tồn tại ở dạng liên hợp trong nước tiểu. Ambroxol hydrochloride được thải trừ với thời gian bán hủy khoảng 10 giờ. Tổng thanh thải là 660 ml/phút, với thanh thải qua thận chiếm khoảng 8% tổng độ thanh thải.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan, sự thải trừ ambroxol hydrochloride bị suy giảm, dẫn đến nồng độ trong huyết tương cao hơn khoảng 1,3 đến 2 lần. Do khoảng trị liệu của ambroxol hydrochloride rộng nên không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Những yếu tố khác:

Tuổi tác và giới tính không ảnh hưởng đến dược động học của ambroxol hydrochloride và do đó không cần phải điều chỉnh chế độ liều của thuốc

Theo các nghiên cứu tiền lâm sàng, ambroxol qua được hàng rào nhau thai và nồng độ của thuốc trong huyết thanh thai nhi cao gấp 2-4 lần nồng độ thuốc trong cơ thể mẹ.

Ambroxol cũng được tìm thấy trong sữa mẹ và dịch não tủy.

Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ambroxol hydrochloride.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Ambroxol hydrochloride ít gây độc tính cấp.

Trong các nghiên cứu liều lặp lại, các liều uống 150 mg/kg/ngày (đối với chuột nhắt trong 4 tuần), 50 mg/kg/ngày (đối với chuột cống trong 52 và 78 tuần), 40 mg/kg/ngày (đối với thỏ trong 26 tuần) và 10 mg/kg/ngày (đối với chó trong 52 tuần) là ngưỡng không quan sát thấy tác hại (NOAEL). Không phát hiện thấy các cơ quan đích bị nhiễm độc.

Các nghiên cứu về độc tính dùng ambroxol hydrochloride theo đường tiêm tĩnh mạch trong bốn tuần ở chuột (4, 14 và 64 mg/kg/ngày) và ở chó (45, 90 và 120 mg/kg/ngày (truyền 3 giờ/ngày)) cho thấy thuốc không gây độc tính tại chỗ và toàn thân nghiêm trọng bao gồm cả mô bệnh học. Tất cả các tác dụng không mong muốn đều được hồi phục.

Ambroxol hydrochloride không gây độc cho phôi thai cũng không gây quái thai khi được thử nghiệm với liều uống lên tới 3000 mg/kg/ngày ở chuột cống và lên đến 200 mg/kg/ngày ở thỏ. Khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái không bị ảnh hưởng khi được cho dùng liều lên tới 500 mg/kg/ngày. Trong nghiên cứu sự phát triển khi mới sinh và sau sinh, giá trị NOAEL là 50 mg/kg/ngày. Với liều 500 mg/kg/ngày, ambroxol hydrochloride có độc tính nhẹ đối với động vật mẹ và con, được thể hiện qua sự chậm phát triển trọng lượng cơ thể và giảm số con trong lứa đẻ.

Các nghiên cứu độc tính gen *in vitro* (xét nghiệm Ames và sai lệch nhiễm sắc thể) và *in vivo* (xét nghiệm nhân sinh sản trên chuột) không cho thấy bất kỳ khả năng gây đột biến nào của ambroxol hydrochloride.

Ambroxol hydrochloride không có khả năng gây khối u trong các nghiên cứu gây ung thư ở chuột nhắt (với liều 50, 200 và 800 mg/kg/ngày) và chuột cống (với liều 65, 250 và 1000 mg/kg/ngày) khi cho dùng chế độ ăn hỗn hợp trong tương ứng 105 và 116 tuần.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

100 ml siro được đóng trong lọ thủy tinh màu nâu với nắp đậy bằng nhôm màu trắng có đai bảo đảm. Hộp giấy chứa 1 lọ 100 ml và 1 nắp chia liều.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

60 tháng kể từ ngày sản xuất.

Dùng thuốc trong vòng 4 tuần sau khi đã mở nắp.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

EGIS PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED COMPANY

Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary

Nhà máy: 9900 Körmend, Mátyás király út 65., Hungary