

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MUCOSOLVAN MAX, 75 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 75 mg ambroksolu chlorowodorku (*Ambroxoli hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda
Podłużne kapsułki żelatynowe z czerwonym nieprzezroczystym wieczkiem, pomarańczowym nieprzezroczystym korpusem. Biały nadruk „MUC 01” na wieczku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ostre i przewlekłe choroby płuc i oskrzeli przebiegające z zaburzeniem wydzielania śluzu oraz utrudnieniem jego transportu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

1 kapsułka o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, najlepiej rano lub przed południem.

Kapsułek nie należy otwierać ani żuć, ale połknąć w całości, popijając odpowiednią ilością płynu.

Tzw. „granulki nośnikowe”, które czasami są widoczne w stolcu, uwalniają substancję czynną podczas przejścia przez przewód pokarmowy, a same nie mają znaczenia terapeutycznego.

Jeżeli podczas stosowania leku Mucosolvan Max w czasie ostrych chorób dróg oddechowych nie dojdzie do złagodzenia objawów lub jeżeli stan zdrowia ulegnie pogorszeniu, należy zweryfikować leczenie.

Pacjent nie powinien stosować produktu dłużej niż 4 do 5 dni bez konsultacji z lekarzem.

Kapsułki Mucosolvan Max można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (ambroksolu chlorowodorek) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczna martwica naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) i ostra uogólniona krostkowica (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) związanych ze stosowaniem ambroksolu chlorowodoru.

Dodatkowo w początkowej fazie zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka u pacjentów mogą najpierw wystąpić niespecyficzne objawy (prodromalne) grypopodobne, takie jak: gorączka, uogólniony ból ciała, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel i ból gardła. Falszywie rozpoznane jako niespecyficzne objawy grypopodobne mogą być początkowo leczone za pomocą leków stosowanych w kaszlu i przeziębieniu.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie ambroksolu chlorowodorkiem i udzielić pacjentowi porady lekarskiej.

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek lub ciężkiej niewydolności wątroby produkt Mucosolvan Max może być stosowany tylko po konsultacji z lekarzem. Tak jak w przypadku innych leków metabolizowanych w wątrobie i następnie wydalanych przez nerki, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek można spodziewać się gromadzenia powstałych w wątrobie metabolitów ambroksolu chlorowodoru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji z innymi lekami.

Nie należy stosować ambroksolu chlorowodoru jednocześnie z lekami przeciwkaszlowymi (np. kodeiną), ponieważ mogą one hamować odruch kaszlowy i utrudniać odkrztuszanie upłynnionego śluzu z drzewa oskrzelowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ambroksolu chlorowodorek przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Na podstawie dużego doświadczenia klinicznego u kobiet ciężarnych po 28. tygodniu ciąży nie wykazano szkodliwego działania ambroksolu chlorowodoru na płód.

Pomimo tego, należy zachować zwykłe środki ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania produktu Mucosolvan Max.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka kobiecego. Chociaż nie powinno to być szkodliwe dla noworodków karmionych mlekiem matki, nie zaleca się stosowania produktu Mucosolvan Max u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Nie ma badań klinicznych dotyczących wpływu na płodność.

Badania niekliniczne nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po wprowadzeniu produktu do obrotu nie stwierdzono dowodów na jego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania zgodnie z konwencją MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$);

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA) | Częstość występowania |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <u>Zaburzenia układu immunologicznego</u> | |
| Reakcje nadwrażliwości | Rzadko |
| Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd | Częstość nieznana |
| | |
| <u>Zaburzenia żołądka i jelit</u> | |
| Nudności | Często |
| Biegunka | Niezbyt często |
| Wymioty | Niezbyt często |
| Niestrawność | Niezbyt często |
| Ból brzucha | Niezbyt często |
| | |
| <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u> | |
| Wysypka | Rzadko |
| Pokrzywka | Rzadko |
| Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka i ostra uogólniona krostkowica) | Częstość nieznana |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 492 13 01, fax: + 48 22 492 13 09; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano dotychczas swoistych objawów przedawkowania u ludzi.

Na podstawie przypadków nieumyślnego przedawkowania i (lub) zgłoszeń dotyczących niewłaściwego stosowania, obserwowano objawy odpowiadające znanym działaniom niepożądanym produktu Mucosolvan Max stosowanego w zalecanych dawkach, które mogą wymagać zastosowania leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mukolityczne; kod ATC: R05CB06

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ambroksolu chlorowodorek zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, co zwiększa wytwarzanie surfaktantu płucnego i poprawia czynność rzęsek nabłonka układu oddechowego. W rezultacie zwiększa się ilość śluzu i poprawia jego transport (klirens śluzowo-rzęskowy), jak wykazano w farmakologicznych badaniach klinicznych. Zwiększenie wydzielania śluzu i klirensu śluzowo-rzęskowego ułatwia odkrztuszanie i łagodzi kaszel.

U pacjentów chorych na POChP, długotrwałe (6-miesięczne) leczenie ambroksolu chlorowodorkiem w dawce 75 mg, kapsułki twarde o przedłużonym uwalnianiu wpłynęło na znaczące zmniejszenie liczby zaostrzeń, które zaobserwowano już po 2 miesiącach leczenia. Pacjenci przyjmujący ambroksolu chlorowodorek w dawce 75 mg chorowali znacznie krócej i szybciej mogli odstawić antybiotyk. Leczenie ambroksolu chlorowodorkiem w dawce 75 mg w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu wpłynęło na znaczące złagodzenie objawów (trudności z odkrztuszaniem, kaszel, duszność, zjawiska osłuchowe) w porównaniu do placebo.

W badaniu na modelu oka królika zaobserwowano miejscowe działanie znieczulające ambroksolu chlorowodorku, co można wytłumaczyć blokowaniem kanałów sodowych. Badania *in vitro* wykazały, że ambroksolu chlorowodorek blokuje klonowane kanały sodowe w neuronach, a wiązanie jest odwracalne i zależy od stężenia.

Ambroksolu chlorowodorek wykazuje działanie przeciwzapalne. W trakcie badań *in vitro* wykazano, że ambroksolu chlorowodorek istotnie zmniejsza uwalnianie cytokin z komórek jednojądrzastych i komórek z różnokształtnością jąder komórkowych krwi oraz tkanek.

W badaniach klinicznych u pacjentów z bólem gardła wykazano znaczące zmniejszenie bólu gardła oraz zaczerwienienia gardła.

Zaobserwowane właściwości farmakologiczne są zgodne z dodatkową obserwacją prowadzoną w badaniach potwierdzających skuteczność kliniczną podanego wziewnie ambroksolu chlorowodorku w leczeniu objawów górnych dróg oddechowych, tj. szybkiego złagodzenia bólu oraz odczucia dyskomfortu w obrębie ucha, nosa i tchawicy.

Po podaniu ambroksolu chlorowodorku zwiększa się stężenie antybiotyków (amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny) w wydzielinie oskrzelowo-płucnej oraz płwocinie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie ambroksolu chlorowodorku z doustnych postaci o natychmiastowym uwalnianiu jest szybkie i całkowite, ilość substancji wchłoniętej jest zależna w sposób liniowy od dawki w całym zakresie terapeutycznym.

Maksymalne stężenie leku w osoczu osiągane jest po 1 do 2,5 godzinie po doustnym podaniu postaci o natychmiastowym uwalnianiu oraz po średnio 6,5 godzinie w przypadku postaci o opóźnionym uwalnianiu.

Całkowita biodostępność po przyjęciu tabletki 30 mg wyniosła 79%.

Kapsułki o opóźnionym uwalnianiu wykazały względną dostępność na poziomie 95% (dawka znormalizowana) w porównaniu do dawki dobowej 60 mg (30 mg dwa razy na dobę) podawanej w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Nie wykazano wpływu posiłków na biodostępność ambroksolu chlorowodorku.

Pomiary stężenia leku w osoczu przy wielokrotnym podaniu doustnym nie wykazały kumulacji dawki terapeutycznej u zdrowych osobników.

Dystrybucja

Ambroksolu chlorowodorek jest szybko i w znacznym stopniu dystrybuowany z krwi do tkanek, a największe stężenie substancji czynnej jest stwierdzane w tkance płucnej po podaniu dożylnym. Objętość dystrybucji po doustnym podaniu wynosi 552 l. W zakresie dawek terapeutycznych ambroksol wiąże się z białkami osocza w około 90%.

Metabolizm i eliminacja

Po podaniu doustnym około 30% dawki jest eliminowane w mechanizmie metabolizmu pierwszego przejścia. Poza tym ambroksolu chlorowodorek jest metabolizowany głównie w wątrobie w procesie glukuronidacji i częściowo także do kwasu dibromoantranilowego (około 10% dawki), oprócz innych metabolitów o mniejszym znaczeniu. Badania na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały, że cytochrom CYP3A4 jest odpowiedzialny za metabolizm ambroksolu chlorowodorku do kwasu dibromoantranilowego.

W ciągu 3 dni od podania dożylnego 4,6% dawki jest stwierdzane w moczu w postaci niezwiązanej, zaś około 35,6% dawki w postaci sprzężonej.

W ciągu 3 dni od podania doustnego około 6% dawki jest stwierdzane w moczu w postaci niezwiązanej, zaś około 26% dawki w postaci sprzężonej.

Okres półtrwania ambroksolu chlorowodorku w końcowej fazie eliminacji wynosi około 10 godzin.

Klirens całkowity wynosi około 660 ml/min, a klirens nerkowy po podaniu doustnym stanowi około 8% klirensu całkowitego.

Oceniono, że część dawki wydalana z moczem po 5 dniach wynosi około 83% dawki całkowitej (radioaktywność).

Farmakokinetyka specjalnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, usuwanie ambroksolu chlorowodorku jest zmniejszone, w wyniku czego zwiększa się jego stężenie w osoczu około 1,3–2-krotnie. Ze względu na szeroki indeks terapeutyczny ambroksolu chlorowodorku, nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Wiek/pleć

Wykazano, że wiek oraz płeć nie wpływają w klinicznie istotny sposób na farmakokinetykę ambroksolu chlorowodoru, w związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawkowania w tych grupach pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ambroksolu chlorowodorek ma niski wskaźnik ostrej toksyczności.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym doustnie dawki wynoszące 150 mg/kg masy ciała/dobę (u myszy, 4 tygodnie), 50 mg/kg masy ciała/dobę (u szczurów, 52 i 78 tygodni), 40 mg/kg masy ciała/dobę (u królików, 26 tygodni) i 10 mg/kg masy ciała/dobę (u psów, 52 tygodnie) stanowiły poziom dawkowania, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych (ang. no observed adverse effect levels, NOAEL). Nie stwierdzono toksycznego działania w narządach docelowych.

W badaniach toksyczności, w których przez 4 tygodnie podawano dożylnie ambroksolu chlorowodorek szczurom (4, 16 i 64 mg/kg masy ciała/dobę) oraz psom (45, 90 i 120 mg/kg masy ciała/dobę (wlew 3 godziny/dobę)) nie wykazano ciężkiej miejscowej i ogólnoustrojowej toksyczności, w tym w wynikach badań histopatologicznych. Wszystkie działania niepożądane były odwracalne.

Po podaniu doustnym ambroksolu chlorowodoru szczurom w dawkach do 3000 mg/kg masy ciała/dobę i królikom do 200 mg/kg masy ciała/dobę nie stwierdzono działania embriotoksycznego ani teratogenne leku. Podanie ambroksolu chlorowodoru w dawkach do 500 mg/kg masy ciała/dobę nie wpływało na płodność samic i samców szczura. Dawka, przy której nie obserwowano działań niepożądanych u potomstwa w okresie rozwoju okołoporodowego i po urodzeniu, wynosiła 50 mg/kg masy ciała/dobę. Ambroksolu chlorowodorek w dawce około 500 mg/kg masy ciała/dobę wykazuje niewielkie działanie toksyczne w stosunku do matek i ich młodych, które objawia się wolniejszym przyrostem masy ciała i mniejszą liczebnością miotu.

Badania genotoksyczności *in vitro* (test Ames i test aberracji chromosomowych w limfocytach ludzkich) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy w szpiku kostnym myszy) nie wykazały działania genotoksycznego ambroksolu chlorowodoru.

Ambroksolu chlorowodorek nie wykazał działania rakotwórczego w badaniach, w których lek dodawano do diety przez 105 tygodni u myszy (50, 200 i 800 mg/kg masy ciała/dobę) i 116 tygodni u szczurów (65, 250 i 1000 mg/kg masy ciała/dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
krospowidon,
wosk Carnauba,
alkohol stearylowy,
magnezu stearynian.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
woda oczyszczona,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek czerwony (E172),
żelaza tlenek żółty (E172).

Biały nadruk:
szelak,
tytanu dwutlenek (E171),
glikol propylenowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera: 10 lub 20 kapsulek o przedłużonym uwalnianiu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opella Healthcare Poland Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23053

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.05.2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**