

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mucosolvan, 30 mg/5 ml, syrop

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml syropu zawiera 30 mg ambroksolu chlorowodoru (*Ambroxoli hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

## 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 i dzieci w wieku powyżej 12 lat:

2 razy w ciągu doby po 10 ml syropu

Dawka zalecana w przypadku ostrych stanów zapalnych dróg oddechowych oraz w początkowym okresie leczenia stanów przewlekłych, w pierwszych 14 dniach leczenia.

#### Dzieci w wieku 6 do 12 lat:

2 do 3 razy w ciągu doby po 5 ml syropu

#### Dzieci w wieku 2 do 6 lat:

3 razy w ciągu doby po 2,5 ml syropu

#### Dzieci w wieku 1 do 2 lat:

2 razy w ciągu doby po 2,5 ml syropu

Powyższe dawkowanie zalecane jest w początkowym okresie leczenia; dawkowanie można zmniejszyć o połowę po 14 dniach leczenia.

#### Sposób podawania

Syrop Mucosolvan można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłków.

Produktu nie należy podawać przed snem.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ambroksolu chlorowoderek 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.

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.

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

W przypadku niewydolności nerek lub ciężkiej niewydolności wątroby, produkt Mucosolvan 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 metabolitów ambroksolu w organizmie.

### 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 chlorowoderek przenika przez barierę łożyskową. Badania przedkliniczne nie wykazują bezpośredniego lub 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 jego szkodliwego działania na stan zdrowia płodu. Pomimo tego, należy zachować zwykłe środki ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania ambroksolu chlorowodoru.

#### Karmienie piersią

Ambroksolu chlorowoderek przenika do mleka kobiecego. Chociaż nie powinno to być szkodliwe dla noworodków karmionych mlekiem matki, nie zaleca się stosowania ambroksolu chlorowodoru u kobiet karmiących piersią.

#### Płodność

Badania przedkliniczne nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma dowodów na wpływ produktu 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 na podstawie konwencji MedDRA:

bardzo często ( $\geq 1/10$ );

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );

niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ );

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

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
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Zaburzenia smaku	Często
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niedoczulica gardła	Często
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Reakcje nadwrażliwości	Rzadko
Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Nudności	Często
Niedoczulica jamy ustnej	Często
Biegunka	Niezbyt często
Niestrawność	Niezbyt często
Ból brzucha	Niezbyt często
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często
Suchość w gardle	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
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; e-mail: ndl@urpl.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 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 (substancja czynna produktu Mucosolvan) 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.

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

W trakcie badań *in vitro* wykazano, że ambroksolu chlorowodorek istotnie zmniejsza uwalnianie cytokin z komórek jednojądrzastych i komórek cechujących się różnokształtnością jąder komórkowych krwi i tkanek.

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

Te właściwości farmakologiczne są zgodne z dodatkową obserwacją prowadzoną w badaniach potwierdzających skuteczność kliniczną ambroksolu chlorowodoru w leczeniu objawów górnych dróg oddechowych, które prowadzi do szybkiego złagodzenia bólu oraz związanego z nim dyskomfortu w obrębie ucha, nosa i tchawicy po inhalacji leku.

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

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### *Wchłanianie*

Wchłanianie ambroksolu chlorowodoru z wszystkich doustnych postaci o natychmiastowym uwalnianiu, jest szybkie i całkowite; jest zależne w sposób liniowy od dawki w całym zakresie terapeutycznym. Maksymalne stężenie leku w osoczu osiągnięte jest w ciągu 1-2,5 godziny po podaniu doustnym leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu oraz po średnio 6,5 godziny po podaniu w postaci o opóźnionym

uwalnianiu. Całkowita biodostępność po przyjęciu tabletki 30 mg wyniosła 79%. Kapsułki o opóźnionym uwalnianiu wykazują względną dostępność na poziomie 95% (dawka znormalizowana) w porównaniu do dawki dobowej 60 mg (30 mg dwa razy na dobę) podawanej w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu.

#### *Dystrybucja*

Ambroksolu chlorowodorek jest szybko i w znacznym stopniu dystrybuowany z krwi do tkanek, a największe stężenie substancji czynnej jest stwierdzane w płucach. Objętość dystrybucji po podaniu doustnym została określona na 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 wyniku metabolizmu pierwszego przejścia. 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 izoenzym CYP3A4 jest odpowiedzialny za metabolizm ambroksolu chlorowodoru do kwasu dibromoantranilowego.

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 w końcowej fazie eliminacji dla ambroksolu chlorowodoru wynosi około 10 godzin. Klirens całkowity wynosi około 660 ml/min, a klirens nerkowy stanowi około 8% klirensu całkowitego.

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

#### *Farmakodynamika specjalnych grup pacjentów*

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

#### *Inne*

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

Nie wykazano wpływu posiłków na biodostępność ambroksolu chlorowodoru.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ambroksolu chlorowodorek ma niski wskaźnik ostrej toksyczności.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym doustnych dawek wynoszących 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) 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 przemijające.

Po podaniu doustnym ambroksolu chlorowodoru szczurom w dawkach do 3000 mg/kg masy ciała/dobę i królikom w dawkach do 200 mg/kg masy ciała/dobę nie stwierdzono działania embriotoksycznego ani

teratogennego leku. Podanie ambroksolu 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 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 Amesa i test aberracji chromosomowych) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy) nie wykazały działania mutagennego ambroksolu chlorowodorku.

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**

Sukraloza  
Kwas benzoesowy  
Hydroksyetyloceluloza  
Aromat owoców truskawkowych PHL-132200  
Aromat waniliowy PHL-114481  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata  
Po pierwszym otwarciu: 12 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka ze szkła oranżowego klasy III z zakrętką z PE z pierścieniem gwarancyjnym i zabezpieczeniem przed dziećmi i miarką PP z podziałką na 1,25 ml; 2,5 ml i 5 ml w tekturowym pudełku.

1 butelka zawiera 100 ml lub 200 ml syropu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **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 R/1022

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.02.1993 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.08.2013 r.

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