

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MUCOSOLVAN MINI, 15 mg/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml syropu zawiera 15 mg ambroksolu chlorowodoru (*Ambroxoli hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze: 5 ml syropu zawiera 1,2 g sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

Syrop przezroczysty do prawie przezroczystego oraz bezbarwny do prawie bezbarwnego, nieznacznie kleisty, o smaku owoców leśnych.

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

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:

20 ml syropu 2 razy na dobę.

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 – 12 lat:

10 ml syropu 2 – 3 razy na dobę.

Dzieci w wieku 2 – 6 lat:

5 ml syropu 3 razy na dobę.

Dzieci w wieku 1 - 2 lata:

5 ml syropu 2 razy na dobę.

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

Syrop Mucosolvan Mini można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na chlorowodorek ambroksolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Dziedziczna, rzadko występująca nietolerancja którejkolwiek z substancji pomocniczych (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich zmian skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica toksyczno-rozplywna naskórka, mające czasowy związek ze stosowaniem leków mukolitycznych, np. chlorowodoru ambroksolu. Większość przypadków można było wyjaśnić nasileniem choroby podstawowej i (lub) równoczesnym stosowaniem innych leków. Dodatkowo w początkowej fazie zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej 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. Dlatego w przypadku wystąpienia nowych zmian w obrębie skóry lub błon śluzowych, pacjent powinien natychmiast zasięgnąć porady lekarza i przerwać stosowanie chlorowodoru ambroksolu.

W przypadku występowania niewydolności nerek lub ciężkiej niewydolności wątroby, produkt Mucosolvan Mini 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.

5 ml syropu zawiera 1,2 g sorbitolu, co odpowiada 9,8 g sorbitolu w największej zalecanej dawce dobowej (40 ml). Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu. Produkt może mieć lekkie działanie przeczyszczające. Wartość kaloryczna 2,6 kcal/g sorbitolu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Chlorowodorek ambroksolu przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania ambroksolu u kobiet w okresie ciąży. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Mucosolvan Mini w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Chlorowodorek ambroksolu przenika do mleka kobiecego. Wpływ ambroksolu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią jest nieznan. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Mucosolvan Mini u kobiet karmiących piersią.

4.7 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 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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zaburzenia smaku (np. zmieniony smak)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: niedoczulica gardła

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, niedoczulica jamy ustnej

Niezbyt często: biegunka, wymioty, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha

Częstość nieznana: suchość gardła

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, pokrzywka

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, świąd

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny

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 Mini 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 chlorowoderek ambroksolu (substancja czynna produktu Mucosolvan Mini) 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 chlorowodoru ambroksolu, co można wytłumaczyć blokowaniem kanałów sodowych. Badania *in vitro* wykazały, że chlorowoderek ambroksolu blokuje klonowane kanały sodowe w neuronach; wiązanie jest odwracalne i zależne od stężenia.

W trakcie badań *in vitro* wykazano, że chlorowodorek ambroksolu 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 chlorowodoru ambroksolu 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 chlorowodoru ambroksolu 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, z wyjątkiem postaci o opóźnionym 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 godzin po podaniu doustnym leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu oraz po średnio 6,5 godzinie po podaniu w postaci o opóźnionym uwalnianiu. Całkowita biodostępność tabletek 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

Chlorowodorek ambroksolu 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 eliminowana w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia. Chlorowodorek ambroksolu 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 chlorowodoru ambroksolu 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 chlorowodoru ambroksolu wynosi około 10 godzin. Klirens całkowity wynosi około 660 ml/min, a klirens nerkowy stanowi około 8% klirensu całkowitego.

Farmakokinetyka specjalnych grup pacjentów

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, usuwanie chlorowodoru ambroksolu jest zmniejszone, w wyniku czego zwiększa się jego stężenie w osoczu około 1,3 – 2-krotnie. Ze względu na szerokie spektrum terapeutyczne chlorowodoru ambroksolu 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 chlorowodoru ambroksolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Chlorowodorek ambroksolu ma niski wskaźnik ostrej toksyczności.

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym 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 chlorowodorek ambroksolu 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 chlorowodoru ambroksolu 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. Chlorowodorek ambroksolu 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 Ames i test aberracji chromosomowych) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy) nie wykazały działania mutagennego chlorowodoru ambroksolu.

Chlorowodorek ambroksolu 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

Hydroksyetyloceluloza

Sorbitol ciekły, niekrystalizujący

Glicerol 85%

Kwas benzoesowy

Acesulfam potasowy

Aromat owoców leśnych PHL-132195

Aromat waniliowy 201629

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu: 6 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 PE z pierścieniem gwarancyjnym, z wkładką z PE umieszczoną w szyjce butelki ułatwiającą nalewanie, z miarką PP z podziałką na 1,25 ml; 2,5 ml i 5ml, w tekturowym pudełku lub butelka ze szkła oranżowego klasy III z zakrętką PE z pierścieniem gwarancyjnym i miarką PP z podziałką na 1,25 ml; 2,5 ml i 5ml, 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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO