

1. Име на лекарствения продукт

МУКОСОЛВАН 15 mg пастили
MUCOSOLVAN® 15 mg pastilles

2. Количествен и качествен състав

Един пастил съдържа 15 mg амброксолов хидрохлорид
trans-4-[(2-amino-3,5-dibromo-benzyl)amino]cyclohexanol hydrochloride
(= ambroxol hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. Лекарствена форма

Пастили.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Секретолитична терапия при остри и хронични бронхопулмонални заболявания, свързани с абнормална мукусна секреция и нарушен мукусен транспорт.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни и деца над 12 години: 2 пастила 3 пъти дневно.

Терапевтичният ефект може да бъде увеличен като се приемат 2 пастила 4 пъти дневно.

Деца 6- 12 години: 1 пастил 2-3 пъти дневно.

Терапевтичният ефект може да бъде увеличен като се приема 1 пастил 4-6 пъти дневно.
Пастилите трябва да се разтворят бавно в устата.

В случай на тежко респираторно заболяване, трябва да се потърси лекарска помощ, ако симптомите не се подобряват или се влошават в процеса на лечение.

МУКОСОЛВАН може да се приема по време на хранене или без храна.

4.3. Противопоказания

МУКОСОЛВАН не трябва да се прилага при пациенти с известна свръхчувствителност към амброксолов хидрохлорид или към някое от помощните вещества на продукта.

В случаи на редки вродени заболявания, които могат да доведат до несъвместимост с някои от помощните вещества (вижте т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба), употребата на лекарствения продукт е противопоказана.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060843
Разрешение №	11-16322 / 11.01.2012
Одобрение №	/



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Един пастил МУКОСОЛВАН съдържа 525 mg сорбитол, което отговаря на 4,2 g сорбитол в максималната препоръчвана дневна доза (120 mg). Пациентите с вродена непоносимост към фруктозата не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Съществуват много малко съобщения за появата на тежки кожни лезии, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (ТЕН), които са във връзка с прилагането на експекторанти, какъвто е и амброксолов хидрохлорид. Обикновено, това се обяснява с тежестта на придружаващо заболяване или съпътстващо лечение. В допълнение, по време на началната фаза на синдрома на Stevens-Johnson и токсичната епидермална некролиза, пациента може да усети неспецифични продромални симптоми като при грип – треска, втрисане, ринит, кашлица и възпалено гърло. По заблуда от неспецифичните продромални симптоми на грип е възможно започване на терапия за лечение на кашлица и простуда. Поради това, ако се появят нови лезии по кожата или лигавиците, трябва незабавно да се потърси съвет от лекар, и като предпазна мярка да се прекрати лечението с амброксолов хидрохлорид.

При наличие на нарушена бъбречна функция или тежко чернодробно заболяване МУКОСОЛВАН може да се използва само след консултация с лекар. Както при всяко медикаментозно лечение с метаболизъм в черния дроб и последващо елиминиране чрез бъбреците, в случай на тежка бъбречна недостатъчност може да се очаква натрупване на амброксолови метаболити в черния дроб.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложението на амброксолов хидрохлорид заедно с антибиотици (amoxicilline, cefuroxime, erythromycin) довежда до по-висока концентрация на антибиотика в бронхиалния секрет и слюнката.

Не се препоръчва употребата на амброксолов хидрохлорид с лекарствени продукти, потискащи кашлицата.

Не са докладвани клинически значими нежелани взаимодействия с други лекарствени продукти.

4.6. Бременност и кърмене

Амброксолов хидрохлорид преминава през плацентарната бариера. Проучвания при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/ феталното развитие, раждането и постнаталното развитие. Продължителни клинични наблюдения при приложение на продукта по време на бременност след 28-та гестационна седмица, не показват заболяемост.

Независимо от това, трябва да бъдат спазвани обичайните предпазни мерки по отношение на употребата на лекарствени продукти по време на бременност.

Употребата на МУКОСОЛВАН, особено през първите три месеца от бременността, не се препоръчва.

Амброксолов хидрохлорид преминава в майчиното мляко. Въпреки, че не се очакват неблагоприятни ефекти върху детето, употребата на МУКОСОЛВАН не се препоръчва при кърмещи жени.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честота на нежеланите реакции според конвенцията на MedDRA

Много чести: $\geq 1/10$;

Чести: $\geq 1/100$; $< 1/10$;

Нечести: $\geq 1/1,000$; $< 1/100$;

Редки: $\geq 1/10,000$; $< 1/1,000$;

Много редки: $< 1/10,000$;

С неизвестна честота: не могат да бъдат оценени според наличните данни

Нарушения на нервната система

Чести: дисгезия (промяна във вкуса)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: фарингеална хипоестезия

Гастро-интестинални нарушения:

Чести: гадене, орална хипоестезия

Нечести: диария, повръщане, диспепсия, сухота в устата, стомашна болка

С неизвестна честота: сухота в гърлото

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Редки: обрив, уртикария

С неизвестна честота: ангиоедем, сърбеж

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: свръхчувствителност, анафилактични реакции (включително анафилактичен шок)

4.9. Предозиране

До сега не са съобщавани специфични симптоми на предозиране при хора. Наблюдаваните симптоми при съобщения за случайно предозиране или неправилна употреба, съответстват на познатите нежелани реакции при употребата на МУКОСОЛВАН в препоръчителните дози. Ако се появят такива симптоми, трябва да се проведе симптоматично лечение.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Муколитици, АТС код: R05CB06



В предклинични проучвания, активната съставка на МУКОСОЛВАН – амброксолов хидрохлорид предизвиква увеличаване секрецията на жлезите на респираторния тракт. Засилва се продукцията на белодробен сърфактант и се стимулира цилиарната активност. В резултат на това се увеличава мукусния поток и транспорт (мукоцилиарен клирънс). Подобряването на мукоцилиарния клирънс е доказано в клинични и фармакологични проучвания. Засилването на секрецията на бронхиална течност и на мукоцилиарния клирънс улесняват експекторацията и изкашлянето.

Локалният анестетичен ефект на амброксолов хидрохлорид е наблюдаван върху модел на заешко око, което може да се обясни със свойството да блокира натриевите канали. Показано е *in vitro*, че амброксолов хидрохлорид блокира клонирани неврални натриеви канали, като свързването е обратимо и зависи от концентрацията.

Установено е *in vitro*, че приложението на амброксолов хидрохлорид води до значително редуциране не само на освобождаването на цитокини от кръвта, но и на тъкан – зависимите мононуклеарни и полиморфонуклеарни клетки.

Клинични проучвания при пациенти с възпалено гърло показват значително намаляване на болката и зачервяването на гърлото.

Тези фармакологични свойства са в съответствие с допълнителните наблюдения в клинични проучвания за изследване на ефикасност при лечение с амброксолов хидрохлорид на симптоми в горните отдели на респираторния тракт, което е довело до рязко намаляване на болката и свързания с нея дискомфорт в областта ухото – нос – трахея чрез инхалация.

След прием на амброксолов хидрохлорид, се повишава концентрацията на някои антибиотици (amoxicilline, cefuroxime, erythromycin) в бронхопулмоналния секрет и слюнката.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на всички форми за перорално приложение (без тези с удължено освобождаване) е бърза и почти пълна, при линейна зависимост от дозата, когато продуктът е приложен в терапевтични дози. Максималните плазмени нива се достигат от 1 до 2.5 часа след орално приложение на формите незабавно освобождаване и след $6,5 \pm 2,2$ часа за формата с удължено освобождаване. Капсулите с удължено освобождаване показват относителна бионаличност от 95 % (дозо-нормализирана) в сравнение с дневна доза от 60 mg (30 mg два пъти дневно) по формата на таблетки с непосредствено освобождаване.

Разпределение

Разпределението на амброксолов хидрохлорид от кръвта към тъканите е бързо, като най-висока концентрация на активното вещество е установена в белите дробове. Обемът на разпределение след перорален прием е приблизително 552 L.

Установено е, че в терапевтични граници свързването на протеините в плазмата е около 90 %.



Метаболизъм и елиминиране

Около 30 % от приложената перорална доза се елиминира чрез метаболизъм при първо преминаване. Амброксолов хидрохлорид се метаболизира главно в черния дроб чрез глюкурониране и разцепване до дибромантранилова киселина (приблизително 10% от дозата) с изключение на някои второстепенни метаболити.

Проучвания на чернодробните микрозоми при човека показват, че CYP3A4 е преобладаващата изоформа, отговорна за метаболизма на амброксолов хидрохлорид до дибромантранилова киселина.

В рамките на 3 дни от пероралния прием, приблизително 6 % от дозата остава в свободна форма, докато 26 % от нея са открита в урината в конюгирана форма. Крайният полуживот на елиминиране на амброксолов хидрохлорид е приблизително 10 часа. Тоталният клирънс е от порядъка на 660 ml/min, с отчитане на бъбречен клирънс приблизително 8 % от тоталния клирънс.

Фармакокинетика при специални групи от пациенти

При пациенти с нарушена функция на черния дроб елиминирането на амброксолов хидрохлорид е намалено, което води до приблизително 1.3 до 2 пъти по-високи плазмени нива. Поради високата терапевтична граница на амброксолов хидрохлорид не се налага промяна на дозата.

Възрастта и пола не оказват влияние върху фармакокинетиката на амброксолов хидрохлорид в клинично значима степен и по тази причина не налагат промяна на дозата.

Не е установено влияние на приема на храна върху бионаличността на амброксолов хидрохлорид.

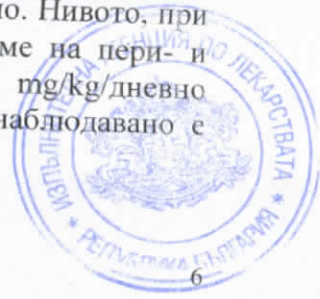
5.3. Предклинични данни за безопасност

Амброксолов хидрохлорид има много нисък индекс на остра токсичност.

В проучвания на хронична токсичност при перорални дози от 150 mg/kg/дневно (мишки, 4 седмици), 50 mg/kg/дневно (плъхове, 52 и 78 седмици), 40 mg/kg/дневно (зайци, 26 седмици) и 10 mg/kg/дневно (кучета, 52 седмици), са определени съответно нивата при които не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL). Не е открит специален таргетен орган по отношение на токсичността.

Четири седмично проучване на токсичността на амброксолов хидрохлорид, при интравенозно прилагане при плъхове (4,16 и 64 mg/kg/дневно) и при кучета (45, 90 и 120 mg/kg/дневно (инфузии 3h/дневно)) не показва наличието на тежка локална и системна токсичност, включително и на хистопатология. Всички нежелани лекарствени реакции са обратими.

Амброксолов хидрохлорид не показва ембриотоксичен и тератогенен ефект при тестване на перорални дози до 3000 mg/kg/дневно при плъхове и до 200 mg/kg/дневно при зайци. Фертилността на мъжки и женски плъхове не е повлияна до 500 mg/kg/дневно. Нивото, при което не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL) по време на пери- и постнаталното развитие е 50 mg/kg/дневно. Средната доза от 500 mg/kg/дневно амброксолов хидрохлорид е леко токсична за майките и поколението - наблюдавано е забавено развитие на телесното тегло и намален размер на потомството.



In vitro проучванията за генотоксичност (тест на Амес и тест за хромозомна аберация) и *in vivo* (микронуклеарен тест) не показват мутагенен потенциал на амброксолов хидрохлорид.

Амброксолов хидрохлорид не показва туморогенен потенциал при проучвания за карциногенност при мишки (50, 200 и 800 mg/kg/дневно) и плъхове (65, 250 и 1000 mg/kg/дневно), когато са лекувани с диетична смес за 105 и 116 седмици, съответно.

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества

Сорбитол, карион 83, арабска гума 85%, ментаво масло, евкалиптовото масло, захарин натрий дихидрат, течен парафин, пречистена вода.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

36 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се пази от светлина.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

PVC/ алуминиеви блистерни опаковки, поставени в картонени кутии.
МУКОСОЛВАН пастили 15 mg: опаковки от 10 и 20 пастили.

7. Притежателя на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Германия

8. Регистрационен номер

20060843

9. Дата на първо разрешение за употреба

29.12.2006

10. Дата на актуализация на текста

