

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mucosolvan inhalacje, 15 mg/2 ml, roztwór do nebulizacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2 ml roztworu do nebulizacji zawierają 15 mg ambroksolu chlorowodoru (*Ambroxoli hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: chlorek benzalkoniowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji.

### 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, dzieci w wieku 6 lat i powyżej:

1 do 2 inhalacji po 2 do 3 ml roztworu w ciągu doby.

##### Dzieci w wieku poniżej 6 lat:

1 do 2 inhalacji po 2 ml roztworu w ciągu doby.

##### Sposób podawania

Mucosolvan inhalacje można podawać przy użyciu dowolnego nowoczesnego inhalatora (z wyjątkiem parowego). Roztwór do nebulizacji można mieszać z solą fizjologiczną (0,9% roztwór chlorku sodu) w stosunku 1:1, w celu optymalnego nawilżenia powietrza, zwłaszcza podczas stosowania respiratora.

Produktu leczniczego nie należy mieszać z kwasem kromoglikanowym. Produktu nie należy również mieszać z innymi roztworami, z którymi powstanie roztwór o pH wyższym niż 6,3 np. alkaliczna słona woda do inhalacji (sól emska). Ze względu na wzrost pH może pojawić się osad wolnej zasady ambroksolu chlorowodoru lub zmętnienie roztworu.

Pacjent powinien oddychać normalnie w trakcie inhalacji, ponieważ sama inhalacja płynu może powodować odruch kaszlowy.

Zaleca się podgrzanie płynu do nebulizacji do temperatury ciała przed rozpoczęciem inhalacji.

Pacjentów z astmą oskrzelową należy poinformować, aby rozpoczęli inhalację po przyjęciu zwykle stosowanych leków rozszerzających oskrzela.

Produktu nie należy podawać przed snem.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną (ambroksolu chlorowodorek) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Dziedziczna, rzadko występująca nietolerancja którejkolwiek z substancji pomocniczych (patrz punkt 4.4).

#### **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 inhalacje 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.

Mucosolvan inhalacje zawiera środek konserwujący: chlorek benzalkoniowy.

Lek może powodować skurcz oskrzeli.

#### **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 przedkliniczne nie wykazały 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 szkodliwego działania ambroksolu chlorowodoru na stan zdrowia płodu. Pomimo tego, należy zachować zwykle środki ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania ambroksolu chlorowodoru.

### Karmienie piersią

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

### Płodność

Badania przedkliniczne nie wykazały 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

<b>Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)</b>	<b>Częstość występowania</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Zaburzenia smaku (np. zmieniony smak)	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
Wymioty	Niezbyt często
Niestrawność	Niezbyt często
Ból brzucha	Niezbyt często
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
Suchość gardła	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 nieznaną

#### 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 ambroksolu u ludzi. Na podstawie przypadków nieumyślnego przedawkowania i (lub) zgłoszeń dotyczących niewłaściwego stosowania, obserwowano objawy odpowiadające znanym działaniom niepożądanym produktu 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 inhalacje) 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, a wiązanie to 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 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 jest osiągane 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 podaniu 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 jest odzyskiwane 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).

### *Farmakokinetyka 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 teratogenego 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 Ames i test aberracji chromosomowych) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy) nie wykazały działania mutagennego 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**

Kwas cytrynowy jednowodny  
Sodu wodorofosforan  
Sodu chlorek  
Benzalkoniowy chlorek  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego nie mieszać z kwasem kromoglikanowym. Produktu nie należy również mieszać z innymi roztworami, z którymi powstanie roztwór o pH wyższym niż 6,3, np. alkaliczna słona woda do inhalacji (sól emska). Ze względu na wzrost pH może pojawić się osad wolnej zasady ambroksolu chlorowodoru lub zmętnienie roztworu.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat  
12 miesięcy po pierwszym otwarciu.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

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

Oranżowa butelka wyposażona w kroplomierz polietylenowy, zamknięta polipropylenową zakrętką, umieszczona wraz z miarką w tekturowym pudełku.

1 butelka po 100 ml

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

Patrz punkt 4.2.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sanofi – Aventis Sp. z o.o.  
ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1025

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.10.1982 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.09.2013 r.

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

05/2017