

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM  
2008-07-14  
*gls*

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mucosolvan® inhalacje 15 mg/2 ml płyn do inhalacji z nebulizatora

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2 ml płynu do inhalacji zawierają 15 mg ambroksolu chlorowodoru (*Ambroxoli hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze: chlorek benzalkoniowy.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn do inhalacji z nebulizatora.

### 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 powyżej 6 lat:

1 - 2 inhalacje z 2-3 ml płynu na dobę.

Dzieci poniżej 6 lat:

1 - 2 inhalacje z 2 ml płynu na dobę.

Mucosolvan inhalacje można podawać przy użyciu dowolnego nowoczesnego inhalatora (z wyjątkiem parowego).

Płyn do inhalacji można mieszać z solą fizjologiczną w stosunku 1:1, w celu optymalnego nawilżenia powietrza, zwłaszcza podczas stosowania respiratora.

Produkt leczniczy nie powinien być mieszany z roztworami zawierającymi sól emską lub kwas kromoglikanowy.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM  
2008-07-14  
*gls*

Pacjent powinien wdychać i wydychać powietrze normalnie w trakcie inhalacji, ponieważ w przypadku zbyt głębokiego zainhalowania roztworu może się pojawić odruch kaszlowy. Przed rozpoczęciem inhalacji należy podgrzać płyn do inhalacji do temperatury ciała. Pacjenci z astmą oskrzelową mogą przyjmować płyn do inhalacji po przyjęciu zwykle stosowanych leków w trakcie leczenia skurczów oskrzeli.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną – ambroksol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Mucosolvan inhalacje zawiera środek konserwujący: chlorek benzalkoniowy. W trakcie inhalacji u pacjentów z nadwrażliwością dróg oddechowych może on powodować skurcz oskrzeli.

Po zastosowaniu substancji mukolitycznych np. ambroksolu opisywano bardzo rzadkie przypadki występowania ciężkich zmian skórnych, takich jak zespół Stevens-Johnsona oraz zespół Lyella. Większość przypadków można było wyjaśnić nasileniem choroby podstawowej lub równoczesnym stosowaniem innych leków.

W przypadku wystąpienia nowych zmian w obrębie skóry lub błon śluzowych konieczne jest natychmiastowe zasięgnięcie porady lekarza i zapobiegawczo zaprzestanie stosowania ambroksolu.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne podawanie ambroksolu i antybiotyków (amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny) powoduje zwiększenie stężenia antybiotyków w oskrzelowo-płucnej wydzielinie oraz płwocinie.

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji z innymi lekami.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Ambroksol przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu.

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 zwykle środki ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania ambroksolu.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

SPRAWDZONO  
 POD WZGLĘDEM  
 MERYTORYCZNYM  
 2008-07-14  
*gls*

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

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Ambroksol jest na ogół dobrze tolerowany.

| Klasyfikacja układów i narządów (wg terminologii MedDRA)      | Częstość występowania <sup>1</sup> |
|---|------------------------------------|
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                             |                                    |
| Biegunka  | Często                             |
| Nudności  | Niezbyt często                     |
| Wymioty   | Niezbyt często                     |
| Zgaga   | Rzadko                             |
| Niestrawność  | Nieznana*                          |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                                 | Niezbyt często                     |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                   |                                    |
| Wysypka   | Nieznana*                          |
| Pokrzywka   | Nieznana**                         |
| Obrzęk naczynioruchowy  | Nieznana**                         |
| Reakcje nadwrażliwości  | Niezbyt często                     |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                     |                                    |
| Reakcja anafilaktyczna (łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym) | Nieznana**                         |

<sup>1</sup> bardzo często >1/10; często >1/100, <1/10; niezbyt często >1/1000, <1/100; rzadko >1/10000, <1/1000 zgodnie z definicją częstości występowania.

\* nie zanotowano zwiększonego ryzyka w stosunku do placebo.

\*\* w badaniu klinicznym z udziałem ponad 2000 pacjentów nie zanotowano przypadków: reakcji anafilaktycznej, pokrzywki oraz obrzęku naczynioruchowego.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
 Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
 00-952 Warszawa  
 ul. Miodowa 15

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM  
2008-07-14  
*gls*

#### 4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano dotychczas objawów przedawkowania ambroksolu u ludzi. W przypadku jednak ich wystąpienia należy wdrożyć leczenie objawowe.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mukolityczne; kod ATC: R05CB06

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ambroksol zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, co stymuluje wytwarzanie surfaktantu płucnego i poprawia czynność rzęsek nabłonka układu oddechowego. W efekcie 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, co można wytłumaczyć blokowaniem kanałów sodowych. Badania *in vitro* wykazały blokowanie klonowanych kanałów sodowych w neuronach przez ambroksol, a wiązanie odbywa się w sposób odwracalny i zależny od stężenia.

Zaobserwowane cechy farmakologiczne zgodne są z dodatkową obserwacją prowadzoną w badaniach potwierdzających skuteczność kliniczną podczas stosowania ambroksolu w leczeniu objawów górnych dróg oddechowych po podaniu wziewnym, tj. szybkiego złagodzenia bólu oraz odczucia dyskomfortu w obrębie ucha, nosa i tchawicy.

W trakcie badań *in vitro* wykazano, że ambroksol istotnie obniża wydzielanie cytokin przez komórki jednojądrzaste i komórki z różnokształtnością jąder komórkowych krwi oraz tkanek.

Co więcej, w ostatnich badaniach klinicznych wykazano, że tabletki do ssania zawierające ambroksol znacznie łagodzą ból w ostrym bólu gardła. Dodatkowo znacząco łagodzą zaczerwienienie gardła towarzyszące bólowi gardła.

#### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie ambroksolu po niemodyfikowanym podaniu doustnym jest szybkie i niemal całkowite; jego stężenie w osoczu jest proporcjonalne do podanej dawki. Maksymalne stężenie leku w osoczu osiągane jest po 0,5 – 3 godzinach oraz po  $6,5 \pm 2,2$  godzinach w przypadku postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu. Kapsułki o opóźnionym uwalnianiu wykazują względną dostępność na poziomie 95% (dawka znormalizowana) w porównaniu do tabletek 30 mg.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM  
2008-07-14  
*gls*

W zakresie dawek terapeutycznych, ambroksol wiąże się z białkami osocza w ok. 90%. Dystrybucja z krwi do tkanek, ambroksolu podanego drogą doustną, dożylną i domięśniową, jest szybka i wyraźnie zaznaczona. Największe stężenie substancji czynnej stwierdzono w tkance płucnej.

Po podaniu doustnym około 30 % dawki jest eliminowane w wyniku pierwszego przejścia przez wątrobę.

Badania na mikrosomach wątroby u ludzi wykazały, że CYP3A4 jest głównym izoenzymem odpowiedzialnym za metabolizm ambroksolu. Poza tym ambroksol jest metabolizowany głównie w wątrobie w mechanizmie sprzęgania.

Ambroksol ulega eliminacji z okresem półtrwania 10 godzin. Klirens całkowity wynosi około 660 ml/min, a klirens nerkowy przyczynia się do około 8% klirensu całkowitego.

Wykazano, że wiek oraz płeć nie wpływają w klinicznie istotny sposób na farmakokinetykę ambroksolu, w związku z czym nie ma potrzeby zmiany dawkowania w tych grupach pacjentów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ambroksol ma bardzo niski wskaźnik ostrej toksyczności.

Badania nad przewlekłą toksycznością ambroksolu podawanego doustnie szczurom (przez 52 i 78 tygodni), królikom (26 tygodni) oraz psom (52 tygodnie) nie powodowały szczególnej toksyczności w narządach docelowych. Poziom dawkowania przy którym nie obserwowano działań niepożądanych (NOAEL) wynosił odpowiednio: 50 mg/kg (szczury), 40 mg/kg (króliki) i 10 mg/kg (psy).

Badania toksyczności po podaniu dożylnym ambroksolu, przez 4 tygodnie, szczurom z zastosowaniem 4, 14 i 64 mg/kg oraz psom z zastosowaniem 45, 90 i 120 mg/kg (3 wlewy) wykazały brak ciężkiej miejscowej i ogólnoustrojowej toksyczności, włącznie z wynikami badań histopatologicznych. Wszystkie działania niepożądane były odwracalne.

Po podaniu doustnym ambroksolu szczurom w dawkach do 3000 mg/kg i królikom do 200 mg/kg nie stwierdzono działania embriotoksycznego ani teratogennego leku. Podanie ambroksolu w dawkach do 500 mg/kg nie wpływało na płodność szczurów obu płci.

Poziom dawkowania, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych u potomstwa w okresie rozwoju okołoporodowego i po urodzeniu wynosił 50 mg/kg. Ambroksol w średniej dawce ok. 500 mg/kg wykazuje niewielkie działanie toksyczne w stosunku do matek i ich młodych (wolniejszy przyrost masy ciała, mniejsza liczebność miotu).

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM  
2008-07-14  
*gls*

Ambroksol nie wykazuje działania mutagennego w teście aktywności genotoksycznej i teście Ames.

Badania dotyczące kancerogenności podczas stosowania diety, prowadzone przez 105 lub 116 tygodni na myszach (50, 200 i 800 mg/kg) i szczurach (65, 250 i 1000 mg/kg) nie wykazały działania rakotwórczego ambroksolu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas cytrynowy  
Sodu wodorofosforan  
Sodu chlorek  
Benzalkoniowy chlorek  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Mucosolvan inhalacje nie powinien być mieszany z roztworami zawierającymi sól emską lub kwas kromoglikanowy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

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

1 butelka po 100 ml

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Patrz punkt 4.2.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM  
2008-07-14  
*gls*

Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim/Rhein  
Niemcy

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

Pozwolenie nr R/1025

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

13.10.1982 r. / 22.04.1999 r. / 23.06.2004 r. / 12.05.2005 r.

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

12.12.2008

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15