

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	200 60026
Разрешение №	232 11 / 22-08-2013
Одобрение №	/

1. Име на лекарствения продукт

МУКОСОЛВАН 15 mg/5 ml сироп
MUCOSOLVAN® 15 mg/5 ml syrup

2. Качествен и количествен състав

5 ml сироп съдържат 15 mg амброксолов хидрохлорид (= trans-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amino]cyclohexanol hydrochloride)

Помощни вещества с известно действие: 5 ml сироп съдържат 1,2 g сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Сироп

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

Дозировка

Деца от 6 - 12 години:	5 ml 2 - 3 пъти дневно.
Деца от 2 - 5 години:	2,5 ml 3 пъти дневно.
Деца под 2 години:	2,5 ml 2 пъти дневно.

Препоръчва се приложението на Мукосолван сироп при деца под 2 години да става след консултация с лекар или фармацевт.

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

Начин на приложение

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 някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Много рядко са съобщавани тежки кожни лезии, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (ТЕН), които са в преходна връзка с прилагането на експекторанти, какъвто е и амброксолов хидрохлорид. В повечето случаи те могат да се обяснят с тежестта на придружаващо заболяване на пациентите и/или съпътстващо лечение. В допълнение, по време на ранната фаза на синдрома на Stevens-Johnson и ТЕН, пациентът може първо да усети неспецифични симптоми, подобни на продромните при грип, например треска, втрисане, ринит, кашлица и възпалено гърло. По заблуда от тези неспецифични симптоми, подобни на продромните при грип, е възможно започване на симптоматично 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 нарушена бъбречна функция или тежко чернодробно заболяване МУКОСОЛВАН може да се използва само след консултация с медицински специалист. Както за всяко медикаментозно лечение с метаболизъм в черния дроб, последван от елиминиране чрез бъбреците, може да се очаква натрупване на амброксолови метаболити в черния дроб, в случай на тежка бъбречна недостатъчност.

5 ml сироп съдържат 1,2 g сорбитол, което отговаря на 3,7 g сорбитол в максималната препоръчвана дневна доза (15 ml). Пациентите с вродена непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

4.6 Ферилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амброксолов хидрохлорид преминава през плацентарната бариера. Предклиничните проучвания не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на бремеността, 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 бремеността, не се препоръчва.

Кърмене

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

Фертилитет

Предклиничните проучвания не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на фертилитета.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма доказателство от постмаркетинговите данни относно 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: $\geq 1/10,000$; $< 1/1000$;

Много редки: $< 1/10,000$;

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

Нарушения на имунната система

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

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

4.9 Предозиране

Досега 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, като може да е необходимо 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.



При пациенти с ХОББ, дългосрочното лечение (6 месеца) с МУКОСОЛВАН (МУКОСОЛВАН 75 mg капсула с удължено освобождаване) е довело до значително намаляване на екзацербациите, което се доказва след 2 месеца лечение. Лекуваните с МУКОСОЛВАН пациенти са боледували значително по-малък брой дни, както и по-малък брой дни са били необходими за антибиотично лечение. Лечението с МУКОСОЛВАН капсули с удължено освобождаване, също така е довело до статистически значимо подобрене на симптомите (затруднено изхрчване, кашлица, задух, аускултаторни находки), в сравнение с плацебо.

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 свързането 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 моноклеарни и полиморфонуклеарни клетки.

В клинични изпитвания при пациенти с възпалено гърло, болката и зачервяването на гърлото значително намаляват.

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 ухо – нос – трахея чрез инхалация.

След прием на амброксолов хидрохлорид, се повишава концентрацията на някои антибиотици (амоксицилин, цефуроксим, еритромицин) в бронхопулмоналния секрет и слюнката.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на всички форми за перорално приложение с незабавно 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 перорално приложение на формите с незабавно освобождаване и след около 6,5 часа за формата с удължено освобождаване. Установено е, че абсолютната бионаличност след прием на таблетка от 30 mg е 79%. Капсулите с удължено освобождаване показват относителна бионаличност от 95 % (дозо-нормализирана) в сравнение с дневна доза от 60 mg (30 mg два пъти дневно) под формата на таблетки с незабавно освобождаване.

Разпределение

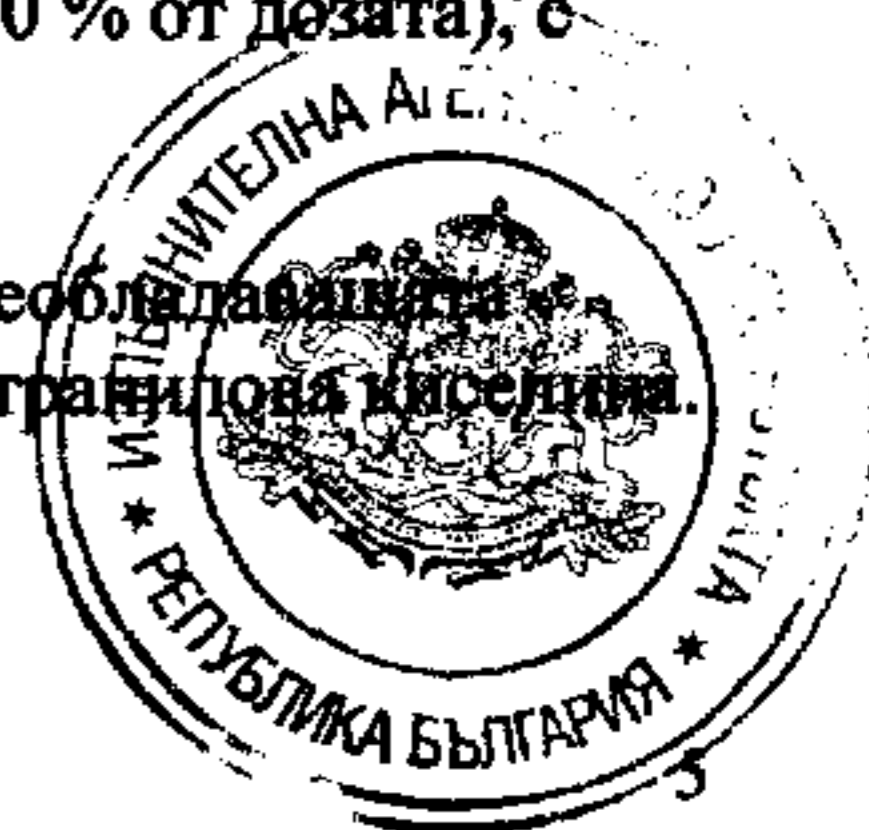
Разпределението на амброксолов хидрохлорид от кръвта към тъканите е бързо и ясно изразено, като най-висока концентрация на активното вещество е установена в белите дробове. Обемът на разпределение след перорален прием е приблизително 552 L.

Установено е, че в терапевтични граници свързането 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 микrozоми 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 83 % от тоталния клирънс.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

При пациенти с нарушена функция на черния дроб, елиминирането на амброксолов хидрохлорид е намалено, което води приблизително от 1,3 до 2 пъти по-високи плазмени нива. Поради високата терапевтична граница на амброксолов хидрохлорид, не се налага промяна на дозата.

Други

Възрастта и пола не оказват влияние върху фармакокинетиката на амброксолов хидрохлорид в клинично значима степен, поради което не се налага промяна на дозата.

Установено е, че храната не влияе върху бионаличността на амброксолов хидрохлорид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амброксолов хидрохлорид има 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 целеви орган по отношение на токсичността.

Четири седмично проучване на токсичността на амброксолов хидрохлорид, при интравенозно прилагане при плъхове (4, 14 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. Фертилитета на мъжки и женски плъхове не е повлиян при дози 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 изпитванията 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 Списък на помощните вещества

Бензоена киселина, хидроксиетилцелулоза, ацесулфам калий, течен сорбитол, глицерол, ароматизатор горски плодове, ароматизатор ванилия, пречистена вода.



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

Продуктът да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

Срок на годност след първо отваряне на опаковката – 6 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сироп за перорално приложение, в бутилка от тъмно стъкло от III[™] хидролитичен клас с полиетиленова капачка - 100 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. Притежателя на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. Регистрационен номер

20060026

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешаване: 25.01.2006

Дата на последно подновяване: 5 Юли 2011

10. Дата на актуализиране на текста

