

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20060026
БГ/МА/МР	- 63128 05-04-2024
Срок на действие	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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 (*ambroxol hydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие: 5,4 mg/ml пропилен гликол (E1520) и 0,5 mg/ml бензоена киселина (E210) (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сироп

Бистър до почти бистър, безцветен до почти безцветен, слабо вискозен сироп.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 12 години:	10 ml 3 пъти дневно.
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 подобрят след 4-5 дни или се влошат 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 някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Има съобщения за тежки кожни реакции като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), свързани с приложението на муколитици като амброксолов хидрохлорид. Най-често те могат да бъдат обяснени с тежестта на основното заболяване на пациента и/или съпътстващо лечение. В допълнение, по време на ранната фаза на синдрома на Stevens-Johnson или TEN пациентът първо може да развие неспецифични грипоподобни продромални симптоми като напр. треска, болки в тялото, ринит, кашлица и възпалено гърло. Поради тези неспецифични грипоподобни продромални оплаквания е възможно да се започне симптоматично лечение с лекарства за кашлица и настинка.

Следователно, ако се появят нови кожни или лигавични лезии, трябва незабавно да се потърси медицинска помощ и лечението с амброксол хидрохлорид трябва да се преустанови като предпазна мярка.

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.

Този лекарствен продукт съдържа 1,75 mg сорбитол в 5 ml сироп.

Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (HFI) не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Сорбитолът може да причини стомашно-чревен дискомфорт и лек слабителен ефект.

Този лекарствен продукт съдържа 2,5 mg бензоена киселина в 5 ml сироп.

Бензоената киселина може да доведе до повишаване на билирубинемията при новородени (на възраст до 4 седмици). Повишаването на билирубинемията, вследствие изместването на билирубин от свързването му с албумин, може да увеличи неонаталната жълтеница, която да доведе до керниктер (отлагания на неконюгиран билирубин в мозъчната тъкан).

Този лекарствен продукт съдържа 27 mg пропилен гликол в 5 ml. Едновременното приложение с други субстрати на алкохолдеhidрогеназата, такива като етанол, може да предизвика сериозни нежелани реакции при новородени и деца на възраст под 5 години.

Необходимо е медицинско наблюдение на пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция, тъй като са съобщавани различни нежелани реакции, дължащи се на пропилен гликол, такива като бъбречни нарушения (остра тубуларна некроза), остра бъбречна недостатъчност и чернодробни нарушения.

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 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.

Кърмене

Проучвания при животни показват, че 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

Не са налични клинични данни за фертилитета при употребата на амброксол. Предклиничните проучвания не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на фертилитета.

Въпреки че пропилен гликолят не показва репродуктивна токсичност и нарушения в развитието при животни или хора, той може да достигне фетуса и е установено, че преминава в кърмата. Като следствие, прилагането на продукти, които съдържат пропилен гликол на бременни или кърмещи пациентки трябва да се преценява индивидуално за всеки случай.

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: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$;

Много редки: $< 1/10\ 000$;

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

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактични реакции, анафилактичен шок, реакции на свръхчувствителност.

Нарушения на нервната система

Чести: дисгеузия *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Чести: фарингеална хипоестезия.

Гастро-интестинални нарушения

Чести: гадене, орална хипоестезия;

Нечести: диария, повръщане, диспепсия, сухота в устата, коремна болка;

Редки: сухота в гърлото

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Редки: обрив, уртикария

С неизвестна честота: ангиоедем, сърбеж



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 890341, уебсайт: www.bda.bg.

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

Механизъм на действие

В предклинични проучвания амброксолов хидрохлорид предизвиква увеличаване секрецията на жлезите на респираторния тракт. Подобрява продукцията на белодробен сърфактант и се стимулира цилиарната активност. В резултат на това се увеличава мукусния поток и транспорт (мукоцилиарен клирънс).

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

Амброксол хидрохлорид проявява противовъзпалителен ефект. Установено е *in vitro*, че приложението на амброксолов хидрохлорид води до значително редуциране не само на освобождаването на цитокини от кръвта, но и на мононуклеарни и полиморфонуклеарни клетки в тъканите.

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 МАКС 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 75 mg капсули с удължено освобождаване, също така е довело до статистически значимо подобрене на симптомите (затруднено изхрачване, кашлица, задух, аускултаторни находки), в сравнение с плацебо.

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 на лечение с амброксолов хидрохлорид на симптомите 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 бронхо-пулмоналния секрет и слюнката.

Противовирусни свойства на амброксолов хидрохлорид в *in vitro* проучвания и в животински модели.

В *in vitro* проучвания с човешки трахеални епителни клетки е наблюдавано понижаване на репликацията на риновирус (RV14). Наблюдавано е понижаване на репликацията на Influenza A вирус върху модел на дихателни пътища от мишки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на лекарствени 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 лекарствени форми с незабавно освобождаване и след около 6,5 часа за формите 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.

Не е установено, че храната влияе на бионаличността на амброксол хидрохлорид при перорално приложение.

Измерването на плазменото ниво след многократно перорално приложение не дава никакви индикации за натрупване при терапевтична дозировка.

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 при интравенозно приложение. Обемът на разпределение след перорален прием е приблизително 552 L. Установено е, че в терапевтични граници свързването на протеините в плазмата е около 90 %.

Биотрансформация 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 е 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 при перорално приложение приблизително 80 % от тоталния клирънс. Изчислено е, че приблизителното количество, екскретирано чрез урината след 5 дни, представлява около 83% от общата доза (установено посредством радиоактивно белазван

Фармакокинетика при специални групи пациенти
Чернодробно увреждане



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 широката терапевтична граница на амброксолов хидрохлорид, не се налага промяна на дозата.

Възраст/Пол

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 в човешки лимфоцити) и *in vivo* (микронуклеарен тест в костен мозък при мишки) не показват генотоксичен 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

Сукралоза

Бензоена киселина (E210)

Хидроксиетилцелулоза

Ароматизатор горски плодове (съдържа и пропилен гликол (E1520))

Ароматизатор ванилия (съдържа и пропилен гликол (E1520))

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

100 ml бутилка от тъмно стъкло от III^{ти} хидролитичен клас с полипропиленова капачка. Опаковката съдържа мерителна чашка от полипропилен, градуирана на мерки от 1,25 ml, 2,5 ml и 5 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Opella Healthcare France SAS,
157 avenue Charles de Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine
Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20060026

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 Януари 2006
Дата на последно подновяване: 5 Юли 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2023

