

ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧАТА	
Кратка характеристика на продукта (приложение 1)	
Към Рег. №	9600149
ВГ/МА/МР	65147 05-04-2024
Одобрение №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МУКОСОЛВАН 30 mg таблетки
MUCOSOLVAN 30 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 30 mg амброксолов хидрохлорид (*ambroxol hydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие: 1 таблетка съдържа 171 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Кръгли, бели таблетки, гладки от двете страни, със скосени ръбове. От едната страна има делителна черта и са гравирани със "67C" под и над чертата.

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: 1 таблетка 3 пъти дневно.

Терапевтичният ефект може да бъде засилен при приемане на 2 таблетки 2 пъти дневно.

Тази дозировка е подходяща за лечение на остри заболявания на респираторния тракт и за начална терапия на хронични състояния до 14 дни.

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

Таблетките трябва да се приемат с течност.

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.



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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за 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 грипозни продромални симптоми като напр. треска, болки в тялото, ринит, кашлица и възпалено гърло. Поради тези неспецифични грипозни 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 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.

Една таблетка съдържа 171 mg лактоза, което отговаря на 684 mg лактоза в максималната препоръчвана дневна доза (120 mg). Пациентите с вродено състояние на непоносимост към галактоза, Ларр лактазна недостатъчност или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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 Фертилитет, 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 бременността, не се препоръчва.

Кърмене

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



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.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма доказателство от постмаркетинговите данни относно ефект 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.

Гастро-интестинални нарушения:

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 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

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, като може да е необходимо симптоматично лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Муколитици, АТС код: R05CB06

Механизъм на действие

Впредклинични проучвания амброксолов хидрохлорид предизвиква увеличаване на 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 подобрение на симптомите (затруднено изхвърчване, кашлица, задух, аускултаторни находки), в сравнение с плацебо.

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 на 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 (амоксацилин, 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 инфлуенца А 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 орално приложение на лекарствени форми незабавно освобождаване и средно след 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 микрозомни 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 8% от тоталния клирънс. Изчислено е, че приблизителното количество, екскретирано чрез урината след 5 дни, представлява около 83% от общата доза (установено посредством радиоактивно белязване).

Фармакокинетика при специални групи от пациенти

Чернодробно увреждане

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 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 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 изследване 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 проучванията 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

Лактоза монохидрат
Сухо царевично нишесте
Колоиден, безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

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

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

PVC/ алуминиеви или PVC/PVDC/алуминиеви блистерни опаковки, поставени в картонени кутии.
20 таблетки в опаковка.

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. № 9600149

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

Дата на първо разрешаване: 28 Юли 1996 г.
Дата на последно подновяване: 29 Октомври 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
07/2023

