

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MUCOSOLVAN 15 mg/5 ml sciroppo - gusto frutti di bosco

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 ml di sciroppo contengono:

principio attivo: ambroxolo cloridrato 15 mg.

Eccipienti con effetti noti: Propilene glicole (E 1520) 5,2 mg in ogni ml e acido benzoico (E 210) 0,5 mg in ogni ml (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni broncopolmonari acute e croniche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Si consigliano i seguenti dosaggi salvo diversa prescrizione medica:

Adulti: 10 ml 3 volte al giorno.

Bambini da 2 a 5 anni: 3 ml 3 volte al giorno.

Bambini oltre i 5 anni: 3 ml 4 volte al giorno.

Somministrabile a pazienti con diabete.

Mucosolvan può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Nelle affezioni respiratorie acute, rivolgersi al medico se i sintomi non migliorano o peggiorano durante il trattamento con Mucosolvan.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gravi alterazioni epatiche e renali.

Il farmaco è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'ambroxolo cloridrato deve essere somministrato con cautela nei pazienti portatori di ulcera peptica.

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) associati alla somministrazione di ambroxolo cloridrato.

Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con ambroxolo cloridrato deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico.

La maggior parte di queste reazioni potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti. Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrolisi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

In caso di funzione renale compromessa, Mucosolvan può essere usato solo dopo aver consultato il medico.

I mucolitici possono indurre ostruzione bronchiale nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Infatti la capacità di drenaggio del muco bronchiale è limitata in questa fascia d'età, a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie. Essi non devono quindi essere usati nei bambini di età inferiore ai 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene:

- 52 mg di propilene glicole per singola dose (10 ml) negli adulti (30 ml) e 15,6 mg di propilene glicole per singola dose (3 ml) nei bambini. Questo corrisponde a 5,2 mg in ogni ml.

Inoltre, questo medicinale contiene:

- 5 mg di acido benzoico per singola dose (10 ml) negli adulti e 1,5 mg di acido benzoico per singola dose (3 ml) nei bambini. Questo corrisponde a 0,5 mg in ogni ml.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A seguito della somministrazione di ambroxolo le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) nelle secrezioni broncopulmonari e nella saliva risultano incrementate.

Non sono state riportate interazioni con altri medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi preclinici non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Nonostante gli studi preclinici e la vasta esperienza clinica non abbiano evidenziato alcun effetto dannoso per il feto dopo la 28^a settimana di gestazione, si consiglia di adottare le normali precauzioni sull'assunzione di farmaci in gravidanza. Specialmente durante il primo trimestre non è consigliata l'assunzione di Mucosolvan.

Allattamento

L'ambroxolo cloridrato viene escreto nel latte materno. Sebbene non siano previsti effetti indesiderati nei bambini allattati al seno, l'impiego di Mucosolvan non è consigliato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi preclinici non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la fertilità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dall'esperienza post-marketing non vi sono evidenze di un effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

Molto comune	≥ 1/10
Comune	≥ 1/100, < 1/10
Non comune	≥ 1/1.000, < 1/100
Raro	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Molto raro	< 1/10.000
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità.

Non nota: reazioni anafilattiche tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash, orticaria.

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Patologie del sistema nervoso:

Comune: disgeusia.

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea, ipoestesia orale.

Non comune: vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, secchezza della bocca.

Raro: secchezza della gola.

È stata segnalata anche piroisi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: ipoestesia faringea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

Finora non sono stati riportati specifici sintomi di sovradosaggio nell'uomo. I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei casi di errori nella somministrazione di medicinali sono coerenti con gli effetti indesiderati attesi di Mucosolvan alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: espettoranti, escluse le associazioni con sedativi della tosse; mucolitico; codice ATC: R05CB06.

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'ambroxolo, il componente attivo di Mucosolvan, aumenta le secrezioni del tratto respiratorio. Esso aumenta la produzione di surfattante polmonare e stimola l'attività ciliare. Ciò comporta un miglioramento del flusso e del trasporto del muco (clearance mucociliare). Studi di farmacologia clinica hanno confermato il miglioramento della clearance mucociliare. L'aumento della fluidità delle secrezioni e della clearance mucociliare favoriscono l'espettorazione e diminuiscono il disturbo causato dalla tosse.

Nei pazienti affetti da BPCO, il trattamento a lungo termine (6 mesi) con Mucosolvan (Mucosolvan 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato) ha portato ad una significativa riduzione delle riacutizzazioni dopo 2 mesi di trattamento. Il numero di giorni di assenza per malattia così come il numero di giorni di terapia antibiotica è stato significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con Mucosolvan capsule rigide a rilascio prolungato. Il trattamento con Mucosolvan capsule rigide a rilascio prolungato ha prodotto anche un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi (difficoltà di espettorazione, tosse, dispnea, segni auscultatori) rispetto al placebo.

L'effetto anestetico locale dell'ambroxolo cloridrato è stato studiato nel modello di istillazione oculare nel coniglio e può essere spiegato dalle sue proprietà bloccanti i canali del sodio. È stato dimostrato in vitro che l'ambroxolo cloridrato blocca i canali neuronali clonati del sodio; il legame era reversibile e dipendente dalla concentrazione.

In vitro il rilascio delle citochine dal sangue, ma anche delle cellule mononucleari legate al tessuto e delle cellule polimorfonucleari è risultato significativamente ridotto dall'ambroxolo cloridrato.

Proprietà antivirali in studi in vitro e nei modelli animali:

In studi in vitro su cellule epiteliali tracheali umane è stata osservata una riduzione della replicazione del rinovirus (RV14).

Dopo pretrattamento con ambroxolo è stata osservata una riduzione della replicazione del virus dell'influenza A nelle vie aeree in un modello sperimentale nel topo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

L'assorbimento di tutte le forme orali di ambroxolo cloridrato a rilascio immediato è rapido e completo, è inoltre linearmente proporzionale alla dose, all'interno dell'intervallo terapeutico. I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti da 1 a 2,5 ore dopo la somministrazione orale della formulazione a rilascio immediato e dopo una media di 6,5 ore per la formulazione a lento rilascio. La biodisponibilità assoluta di una compressa da 30 mg è del 79%. Le capsule a lento rilascio hanno mostrato una biodisponibilità relativa del 95% (dose normalizzata) in confronto a una dose giornaliera di 60 mg (30 mg due volte al giorno) somministrata sotto forma di compressa a rilascio immediato.

Distribuzione:

La distribuzione dell'ambroxolo cloridrato dal plasma ai tessuti è rapida e pronunciata: il polmone risulta uno degli organi con la concentrazione più elevata di farmaco. Il volume di distribuzione dopo somministrazione orale è stato stimato in 552 L. All'interno dell'intervallo terapeutico, il legame alle proteine plasmatiche è stato riportato essere approssimativamente del 90%.

Metabolismo ed eliminazione:

Il 30% circa della dose somministrata per via orale viene eliminata attraverso l'effetto di primo passaggio.

L'ambroxolo cloridrato viene metabolizzato principalmente nel fegato mediante glucuronazione e viene scisso in parte ad acido dibromoantranilico (approssimativamente 10% della dose) oltre ad altri metaboliti minori. Studi nei microsomi del fegato umano hanno mostrato che CYP3A4 è responsabile del metabolismo dell'ambroxolo cloridrato ad acido dibromoantranilico.

Entro 3 giorni dalla somministrazione orale, circa il 6% della dose è stata trovata in forma libera, mentre circa il 26% della dose è stata recuperata in una forma coniugata nelle urine. L'ambroxolo cloridrato è eliminato con un'emivita approssimativamente di 10 ore. La clearance totale è nel range di 660 ml/min, la clearance renale è circa l'8% della clearance totale. È stato stimato che la percentuale della dose escreta nelle urine dopo 5 giorni rappresenta circa l'83% della dose totale (radioattività).

Farmacocinetica in popolazioni particolari:

Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'eliminazione dell'ambroxolo cloridrato è ridotta, risultando essere approssimativamente da 1,3 a 2 volte maggiore nei livelli plasmatici.

Altro:

L'età e il sesso non influenzano la farmacocinetica dell'ambroxolo cloridrato e pertanto non richiedono nessun aggiustamento della dose.

Gli alimenti non influenzano la biodisponibilità dell'ambroxolo cloridrato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

L'ambroxolo cloridrato ha un indice basso di tossicità acuta. In studi a somministrazioni ripetute, dosi orali di 150 mg/kg/die (topo 4 settimane), 50 mg/kg/die (ratti 52 e 78 settimane), 40 mg/kg/die (conigli 26 settimane) e 10 mg/kg/die (cani 52 settimane) corrispondevano a livelli di dose senza effetti avversi osservabili (NOAEL_s). Nessun organo bersaglio per effetti tossicologici è stato individuato.

Gli studi di tossicità per via intravenosa con ambroxolo cloridrato nei ratti, usando 4, 16 e 64 mg/kg/die, e nei cani usando 45, 90 e 120 mg/kg/die (infusioni 3 h/die), non hanno mostrato grave tossicità sistemica e orale inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili.

Ambroxolo cloridrato si è dimostrato non embriotossico e non teratogeno negli studi condotti nel ratto e nel coniglio con dosi orali fino a 3000 mg/kg/die e 200 mg/kg/die, rispettivamente. La fertilità nel ratto, sia maschio che femmina, non è stata alterata da dosi fino a 500 mg/kg/die. Il “no observed adverse effect level” (NOAEL) durante lo sviluppo peri- e post-natale è pari a 50 mg/kg/die, mentre dosi di 500 mg/kg/die hanno dimostrato una lieve tossicità sulla gestante e sui piccoli, che si manifesta con un ritardo nell'aumento del peso corporeo e con una riduzione nel numero dei nati. Studi di genotossicità in vitro (test di Ames e di aberrazione cromosomica) e in vivo (test del micronucleo del topo) non hanno rivelato alcun potenziale mutageno dell'ambroxolo cloridrato. Ambroxolo cloridrato non si è dimostrato potenzialmente cancerogeno negli studi di carcinogenesi condotti nel topo (20, 200 e 800 mg/kg/die) e nel ratto (65, 250 e 1000 mg/kg/die) quando trattati con una dieta per 105 e 116 settimane rispettivamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acido benzoico (E 210), idrossietilcellulosa, sucralosio, aroma frutti di bosco (contenente, tra gli altri, **propilene glicole** (E 1520)), aroma vaniglia (contenente, tra gli altri, **propilene glicole** (E 1520)), acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo la prima apertura del flacone: 1 anno. Trascorso tale periodo il prodotto residuo deve essere eliminato.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato da 200 ml, dotato di chiusura a prova di bambino.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni ml di sciroppo equivale a 3 mg di ambroxolo cloridrato. Alla confezione è annesso un bicchiere dosatore doppio con tacche corrispondenti a 1,25 ml, 2,5 ml, 5 ml (parte conica) e 3 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml (parte cilindrica).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Opella Healthcare Italy S.r.l.

Viale L. Bodio, 37/B

20158 Milano

Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MUCOSOLVAN 15 mg/5 ml sciroppo gusto frutti di bosco - Flacone da 200 ml

A.I.C. n. 024428272

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 1981

Rinnovo

01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2022

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mucosolvan 15 mg pastiglie gommose.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una pastiglia gommosa contiene: ambroxolo cloridrato 15 mg.

Eccipiente con effetti noti:

Maltitolo (E965); sorbitolo (E420) 498 mg per pastiglia (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Pastiglie gommose.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni broncopolmonari acute e croniche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Si consigliano i seguenti dosaggi salvo diversa prescrizione medica:

Adulti e bambini sopra i 12 anni: 2 pastiglie gommose 3 volte al giorno.

Bambini fra i 6 e i 12 anni: 1 pastiglia gommosa 2-3 volte al giorno.

Attenzione: non superare le dosi indicate senza consiglio del medico.

Sciogliere la pastiglia gommosa lentamente in bocca.

Usare solo per brevi periodi di trattamento (non più di due settimane).

Somministrabile a pazienti con diabete.

Mucosolvan può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Nelle affezioni respiratorie acute, rivolgersi al medico se i sintomi non migliorano o peggiorano durante il trattamento con Mucosolvan.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gravi alterazioni epatiche e renali.

L'assunzione del farmaco è controindicata in caso di rare patologie ereditarie che possono essere incompatibili con uno degli eccipienti (si veda il paragrafo 4.4).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'ambroxolo cloridrato deve essere somministrato con cautela nei pazienti portatori di ulcera peptica. Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) associati alla somministrazione di ambroxolo cloridrato.

Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con ambroxolo cloridrato deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico. La maggior parte di queste reazioni potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti.

Inoltre, nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrolisi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

In caso di funzione renale compromessa, Mucosolvan può essere usato solo dopo aver consultato il medico.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Sorbitolo: questo medicinale contiene 420,08 mg di sorbitolo per pastiglia, equivalente a 50,41 mg/kg per dose massima giornaliera raccomandata (6 pastiglie) negli adulti e adolescenti e a 78,77 mg/kg per dose massima giornaliera raccomandata (3 pastiglie) nei bambini.

Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), una rara patologia genetica, non deve essere somministrato questo medicinale.

Maltitolo: questo medicinale contiene maltitolo, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per pastiglia, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

A seguito della somministrazione di ambroxolo le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) nelle secrezioni broncopulmonari e nella saliva risultano incrementate. Non sono state riportate interazioni con altri medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi preclinici non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Nonostante gli studi preclinici e la vasta esperienza clinica non abbiano evidenziato alcun effetto dannoso dopo la 28a settimana di gestazione, si consiglia di adottare le normali precauzioni sull'assunzione di farmaci in gravidanza. Specialmente durante il primo trimestre non è consigliata l'assunzione di Mucosolvan.

Allattamento

L'ambroxolo cloridrato viene escreto nel latte materno. Sebbene non siano previsti effetti indesiderati nei bambini allattati al seno, l'impiego di Mucosolvan non è consigliato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi preclinici non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la fertilità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dall'esperienza post-marketing non vi sono evidenze di un effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash, orticaria.

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Patologie del sistema nervoso:

Comune: disgeusia.

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea, ipoestesia orale.

Non comune: vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, secchezza della bocca.

Raro: secchezza della gola.

È stata segnalata anche piroisi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: ipoestesia faringea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Finora non sono stati riportati specifici sintomi di sovradosaggio nell'uomo. I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei casi di errori nella somministrazione di medicinali sono coerenti con gli effetti indesiderati attesi di Mucosolvan alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: espettoranti, escluse le associazioni con sedativi della tosse; mucolitico; codice ATC: R05CB06.

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'ambroxolo, il componente attivo di Mucosolvan, aumenta le secrezioni del tratto respiratorio. Esso aumenta la produzione di surfattante polmonare e stimola l'attività ciliare. Ciò comporta un miglioramento del flusso e del trasporto del muco (clearance mucociliare). Studi di farmacologia clinica hanno confermato il miglioramento della clearance mucociliare. L'aumento della fluidità delle secrezioni e della clearance mucociliare favoriscono l'espettorazione e diminuiscono il disturbo causato dalla tosse.

Nei pazienti affetti da BPCO, il trattamento a lungo termine (6 mesi) con Mucosolvan (Mucosolvan 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato) ha portato ad una significativa riduzione delle riacutizzazioni dopo 2 mesi di trattamento. Il numero di giorni di assenza per malattia così come il numero di giorni di terapia antibiotica è stato significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con Mucosolvan capsule rigide a rilascio prolungato. Il trattamento con Mucosolvan capsule rigide a rilascio prolungato ha prodotto anche un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi (difficoltà di espettorazione, tosse, dispnea, segni auscultatori) rispetto al placebo.

L'effetto anestetico locale dell'ambroxolo cloridrato è stato studiato nel modello di istillazione oculare nel coniglio e può essere spiegato dalle sue proprietà bloccanti i canali del sodio. È stato dimostrato in vitro che l'ambroxolo cloridrato blocca i canali neuronali clonati del sodio; il legame era reversibile e dipendente dalla concentrazione.

In vitro il rilascio delle citochine dal sangue, ma anche delle cellule mononucleari legate al tessuto e delle cellule polimorfonucleari è risultato significativamente ridotto dall'ambroxolo cloridrato.

Proprietà antivirali in studi in vitro e nei modelli animali:

In studi in vitro su cellule epiteliali tracheali umane è stata osservata una riduzione della replicazione del rinovirus (RV14).

Dopo pretrattamento con ambroxolo è stata osservata una riduzione della replicazione del virus dell'influenza A nelle vie aeree in un modello sperimentale nel topo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

L'assorbimento di tutte le forme orali di ambroxolo cloridrato a rilascio immediato è rapido e completo, è inoltre linearmente proporzionale alla dose, all'interno dell'intervallo terapeutico. I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti da 1 a 2,5 ore dopo la somministrazione orale della formulazione a rilascio immediato e dopo una media di 6,5 ore per la formulazione a lento rilascio. La biodisponibilità assoluta di una compressa da 30 mg è del 79%. Le capsule a lento rilascio hanno mostrato una biodisponibilità relativa del 95% (dose normalizzata) in confronto a una dose giornaliera di 60 mg (30 mg due volte al giorno) somministrata sotto forma di compressa a rilascio immediato.

Distribuzione:

La distribuzione dell'ambroxolo cloridrato dal plasma ai tessuti è rapida e pronunciata: il polmone risulta uno degli organi con la concentrazione più elevata di farmaco. Il volume di distribuzione dopo somministrazione orale è stato stimato in 552 L. All'interno dell'intervallo terapeutico, il legame alle proteine plasmatiche è stato riportato essere approssimativamente del 90%.

Metabolismo ed eliminazione:

Il 30% circa della dose somministrata per via orale viene eliminata attraverso l'effetto di primo passaggio.

L'ambroxolo cloridrato viene metabolizzato principalmente nel fegato mediante glucuronazione e viene scisso in parte ad acido dibromoantranilico (approssimativamente 10% della dose) oltre ad altri metaboliti minori. Studi nei microsomi del fegato umano hanno mostrato che CYP3A4 è responsabile del metabolismo dell'ambroxolo cloridrato ad acido dibromoantranilico.

Entro 3 giorni dalla somministrazione orale, circa il 6% della dose è stata trovata in forma libera, mentre circa il 26% della dose è stata recuperata in una forma coniugata nelle urine.

L'ambroxolo cloridrato è eliminato con un'emivita approssimativamente di 10 ore. La clearance totale è nel range di 660 ml/min, la clearance renale è circa l'8% della clearance totale. È stato stimato che la percentuale della dose escreta nelle urine dopo 5 giorni rappresenta circa l'83% della dose totale (radioattività).

Farmacocinetica in popolazioni particolari:

Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'eliminazione dell'ambroxolo cloridrato è ridotta, risultando essere approssimativamente da 1,3 a 2 volte maggiore nei livelli plasmatici.

Altro:

L'età e il sesso non influenzano la farmacocinetica dell'ambroxolo cloridrato e pertanto non richiedono nessun aggiustamento della dose.

Gli alimenti non influenzano la biodisponibilità dell'ambroxolo cloridrato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

L'ambroxolo cloridrato ha un indice basso di tossicità acuta. In studi a somministrazioni ripetute, dosi orali di 150 mg/kg/die (topo 4 settimane), 50 mg/kg/die (ratti 52 e 78 settimane), 40 mg/kg/die (conigli 26 settimane) e 10 mg/kg/die (cani 52 settimane) corrispondevano a livelli di dose senza effetti avversi osservabili (NOAEL_s). Nessun organo bersaglio per effetti tossicologici è stato individuato.

Gli studi di tossicità per via intravenosa con ambroxolo cloridrato nei ratti, usando 4, 14 e 64 mg/kg/die, e nei cani usando 45, 90 e 120 mg/kg/die (infusioni 3 h/die), non hanno mostrato grave tossicità sistemica e orale inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili. Ambroxolo cloridrato si è dimostrato non embriotossico e non teratogeno negli studi condotti nel ratto e nel coniglio con dosi orali fino a 3000 mg/kg/die e 200 mg/kg/die, rispettivamente. La fertilità nel ratto, sia maschio che femmina, non è stata alterata da dosi fino a 500 mg/kg/die. Il “no observed adverse effect level” (NOAEL) durante lo sviluppo peri- e post-natale è pari a 50 mg/kg/die, mentre dosi di 500 mg/kg/die hanno dimostrato una lieve tossicità sulla gestante e sui piccoli, che si manifesta con un ritardo nell'aumento del peso corporeo e con una riduzione nel numero dei nati. Studi di genotossicità in vitro (test di Ames e di aberrazione cromosomica) e in vivo (test del micronucleo del topo) non hanno rivelato alcun potenziale mutageno dell'ambroxolo cloridrato. Ambroxolo cloridrato non si è dimostrato potenzialmente cancerogeno negli studi di carcinogenesi condotti nel topo (50, 200 e 800 mg/kg/die) e nel ratto (65, 250 e 1000 mg/kg/die) quando trattati con una dieta per 105 e 116 settimane rispettivamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

acacia, sorbitolo (E420), mannitolo, maltitolo (E965), olio di menta, olio di eucalipto, saccarina sodica, paraffina liquida, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

24 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto di 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alu – Confezioni da 20 o 40 pastiglie gommose.

6.6. Precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Opella Healthcare Italy S.r.l.

Viale L. Bodio, 37/B

20158 Milano

Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mucosolvan 15 mg pastiglie gommose – 20 pastiglie

A.I.C. n. 024428195

Mucosolvan 15 mg pastiglie gommose – 40 pastiglie

A.I.C. n. 024428219

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14.04.2009

Rinnovo

01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2022

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MUCOSOLVAN 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida contiene:

principio attivo: ambroxolo cloridrato 75 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni broncopulmonari acute e croniche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata è:

1 capsula al giorno (75 mg) da assumersi al mattino dopo la colazione.

Non superare le dosi raccomandate.

Le capsule non devono essere aperte o masticate, ma vanno deglutite intere con abbondante acqua o altri liquidi.

L'eventuale presenza nelle feci degli involucri dei granuli che veicolano il principio attivo non ha alcun significato poiché essi hanno già rilasciato il farmaco durante il passaggio attraverso il sistema digerente.

MUCOSOLVAN 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità all' ambroxolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Gravi alterazioni epatiche e renali.

Bambini.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'ambroxolo cloridrato deve essere somministrato con cautela nei pazienti portatori di ulcera peptica.

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) associati alla somministrazione di ambroxolo cloridrato.

Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con ambroxolo cloridrato deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico. La maggior parte di queste reazioni potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti. Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrolisi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

In caso di funzione renale compromessa, Mucosolvan può essere usato solo dopo aver consultato il medico.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
A seguito della somministrazione di ambroxolo le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) nelle secrezioni broncopulmonari e nella saliva risultano incrementate.
Non sono state riportate interazioni con altri medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi preclinici non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Nonostante gli studi preclinici e la vasta esperienza clinica non abbiano evidenziato alcun effetto dannoso per il feto dopo la 28^a settimana di gestazione, si consiglia di adottare le normali precauzioni sull'assunzione di farmaci in gravidanza. Specialmente durante il primo trimestre non è consigliata l'assunzione di Mucosolvan.

Allattamento

Ambroxolo cloridrato viene escreto nel latte materno. Sebbene non siano previsti effetti indesiderati nei bambini allattati al seno, l'impiego di Mucosolvan non è consigliato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi preclinici non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la fertilità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dall'esperienza post-marketing non vi sono evidenze di un effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash, orticaria.

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea.

Non comune: diarrea, dolore addominale, vomito, dispepsia.

È stata segnalata anche piroisi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta

tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

Finora non sono stati riportati specifici sintomi di sovradosaggio nell'uomo. I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei casi di errori nella somministrazione di medicinali sono coerenti con gli effetti indesiderati attesi di Mucosolvan alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

5. **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: espettoranti, escluse le associazioni con sedativi della tosse; mucolitico; codice ATC: R05CB06.

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'ambroxolo, il componente attivo di Mucosolvan, aumenta le secrezioni del tratto respiratorio. Esso aumenta la produzione di surfattante polmonare e stimola l'attività ciliare. Ciò comporta un miglioramento del flusso e del trasporto del muco (clearance mucociliare). Studi di farmacologia clinica hanno confermato il miglioramento della clearance mucociliare. L'aumento della fluidità delle secrezioni e della clearance mucociliare favoriscono l'espettorazione e diminuiscono il disturbo causato dalla tosse.

Nei pazienti affetti da BPCO, il trattamento a lungo termine (6 mesi) con Mucosolvan (Mucosolvan 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato) ha portato ad una significativa riduzione delle riacutizzazioni dopo 2 mesi di trattamento. Il numero di giorni di assenza per malattia così come il numero di giorni di terapia antibiotica è stato significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con Mucosolvan capsule rigide a rilascio prolungato. Il trattamento con Mucosolvan capsule rigide a rilascio prolungato ha prodotto anche un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi (difficoltà di espettorazione, tosse, dispnea, segni auscultatori) rispetto al placebo.

L'effetto anestetico locale dell'ambroxolo cloridrato è stato studiato nel modello di istillazione oculare nel coniglio e può essere spiegato dalle sue proprietà bloccanti i canali del sodio. È stato dimostrato in vitro che l'ambroxolo cloridrato blocca i canali neuronali clonati del sodio; il legame era reversibile e dipendente dalla concentrazione.

In vitro il rilascio delle citochine dal sangue, ma anche delle cellule mononucleari legate al tessuto e delle cellule polimorfonucleari è risultato significativamente ridotto dall'ambroxolo cloridrato.

Proprietà antivirali in studi in vitro e nei modelli animali:

In studi in vitro su cellule epiteliali tracheali umane è stata osservata una riduzione della replicazione del rinovirus (RV14).

Dopo pretrattamento con ambroxol è stata osservata una riduzione della replicazione del virus dell'influenza A nelle vie aeree in un modello sperimentale nel topo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

L'assorbimento di tutte le forme orali di ambroxolo cloridrato a rilascio immediato è rapido e completo, è inoltre linearmente proporzionale alla dose, all'interno dell'intervallo terapeutico. I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti da 1 a 2,5 ore dopo la somministrazione orale della formulazione a rilascio immediato e dopo una media di 6,5 ore per la formulazione a lento rilascio. La biodisponibilità assoluta di una compressa da 30 mg è del 79%. Le capsule a lento rilascio hanno mostrato una biodisponibilità relativa del 95% (dose normalizzata) in confronto a una dose giornaliera di 60 mg (30 mg due volte al giorno) somministrata sotto forma di compressa a rilascio immediato.

Distribuzione:

La distribuzione dell'ambroxolo cloridrato dal plasma ai tessuti è rapida e pronunciata: il polmone risulta uno degli organi con la concentrazione più elevata di farmaco. Il volume di distribuzione

dopo somministrazione orale è stato stimato in 552 L. All'interno dell'intervallo terapeutico, il legame alle proteine plasmatiche è stato riportato essere approssimativamente del 90%.

Metabolismo ed eliminazione:

Il 30% circa della dose somministrata per via orale viene eliminata attraverso l'effetto di primo passaggio.

L'ambroxolo viene metabolizzato principalmente nel fegato mediante glucuronazione e viene scisso in parte ad acido dibromoantranilico (approssimativamente 10% della dose) oltre ad altri metaboliti minori. Studi nei microsomi del fegato umano hanno mostrato che CYP3A4 è responsabile del metabolismo dell'ambroxolo cloridrato ad acido dibromoantranilico.

Entro 3 giorni dalla somministrazione orale, circa il 6% della dose è stata trovata in forma libera, mentre circa il 26% della dose è stata recuperata in una forma coniugata nelle urine.

L'ambroxolo cloridrato è eliminato con un'emivita approssimativamente di 10 ore. La clearance totale è nel range di 660 ml/min, la clearance renale è circa l'8% della clearance totale. È stato stimato che la percentuale della dose escreta nelle urine dopo 5 giorni rappresenta circa l'83% della dose totale (radioattività).

Farmacocinetica in popolazioni particolari:

Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'eliminazione dell'ambroxolo cloridrato è ridotta, risultando essere approssimativamente da 1,3 a 2 volte maggiore nei livelli plasmatici.

Altro:

L'età e il sesso non influenzano la farmacocinetica dell'ambroxolo cloridrato e pertanto non richiedono nessun aggiustamento della dose.

Gli alimenti non influenzano la biodisponibilità dell'ambroxolo cloridrato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

L'ambroxolo cloridrato ha un indice basso di tossicità acuta. In studi a somministrazioni ripetute, dosi orali di 150 mg/kg/die (topo 4 settimane), 50 mg/kg/die (ratti 52 e 78 settimane), 40 mg/kg/die (conigli 26 settimane) e 10 mg/kg/die (cani 52 settimane) corrispondevano a livelli di dose senza effetti avversi osservabili (NOAEL_s). Nessun organo bersaglio per effetti tossicologici è stato individuato.

Gli studi di tossicità per via intravenosa con ambroxolo cloridrato nei ratti, usando 4, 16 e 64 mg/kg/die, e nei cani usando 45, 90 e 120 mg/kg/die (infusioni 3 h/die), non hanno mostrato grave tossicità sistemica e orale inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili.

Ambroxolo cloridrato si è dimostrato non embriotossico e non teratogeno negli studi condotti nel ratto e nel coniglio con dosi orali fino a 3000 mg/kg/die e 200 mg/kg/die, rispettivamente. La fertilità nel ratto, sia maschio che femmina, non è stata alterata da dosi fino a 500 mg/kg/die. Il "no observed adverse effect level" (NOAEL) durante lo sviluppo peri- e post-natale è pari a 50 mg/kg/die, mentre dosi di 500 mg/kg/die hanno dimostrato una lieve tossicità sulla gestante e sui piccoli, che si manifesta con un ritardo nell'aumento del peso corporeo e con una riduzione nel numero dei nati.

Studi di genotossicità in vitro (test di Ames e di aberrazione cromosomica) e in vivo (test del micronucleo del topo) non hanno rivelato alcun potenziale mutageno dell'ambroxolo cloridrato.

L'ambroxolo cloridrato non si è dimostrato potenzialmente cancerogeno negli studi di carcinogenesi condotti nel topo (50, 200 e 800 mg/kg/die) e nel ratto (65, 250 e 1000 mg/kg/die) quando trattati con una dieta per 105 e 116 settimane rispettivamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

alcol stearilico, cera carnauba, crospovidone, magnesio stearato; opercolo: gelatina, titanio biossido, ferro ossido giallo, ferro ossido rosso.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

- 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare sopra i 30°C.
- 6.5. Natura e contenuto del contenitore
Blister di PVC/PVDC/Alluminio.
Scatola da 20 capsule a rilascio prolungato.
- 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.
7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Opella Healthcare Italy S.r.l.
Viale L. Bodio, 37/B
20158 Milano
Italia
8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO**
MUCOSOLVAN 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 20 capsule A.I.C. n. 024428068
9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Dicembre 1984
Rinnovo
01.06.2010
10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
Aprile 2022

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MUCOSOLVAN 7,5 mg/ml soluzione da nebulizzare.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

principio attivo: ambroxolo cloridrato 750 mg.

Eccipienti con effetto noto: benzalconio cloruro 22,5 mg (vedere paragrafo 4.4)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da nebulizzare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni broncopulmonari acute e croniche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Si consigliano i seguenti dosaggi salvo diversa prescrizione medica:

Bambini fino a 5 anni: 1-2 ml di soluzione 1-2 volte al giorno.

Adulti e bambini oltre i 5 anni: 2-3 ml di soluzione 1-2 volte al giorno.

Mucosolvan soluzione da nebulizzare può essere utilizzato in vari apparecchi per inalazione. È miscibile con soluzioni fisiologiche saline e se ne consiglia la diluizione in parti uguali (rapporto 1:1) per ottenere un'umidificazione ottimale dell'aria emessa dall'inalatore.

Mucosolvan soluzione da nebulizzare non deve essere miscelata con acido cromoglicolico. Mucosolvan soluzione da nebulizzare non deve essere miscelata con altre soluzioni la cui miscela risultante abbia un pH maggiore di 6,3, come per esempio soluzioni alcaline per nebulizzazione (sali di Emser). A causa dell'aumento di pH può verificarsi la precipitazione della base libera dell'ambroxolo cloridrato o l'intorbidamento della soluzione.

Poiché l'inalazione di per sé può comportare tosse, si raccomanda di respirare normalmente durante l'inalazione.

Si consiglia di riscaldare la soluzione fino alla temperatura corporea prima dell'inalazione. In pazienti affetti da asma bronchiale si raccomanda di somministrare il consueto broncospasmodolitico prima dell'inalazione.

Nelle affezioni respiratorie acute, rivolgersi al medico se i sintomi non migliorano o peggiorano durante il trattamento con Mucosolvan.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gravi alterazioni epatiche e renali.

L'assunzione del farmaco è controindicata in caso di rare patologie ereditarie che possono essere incompatibili con uno degli eccipienti (si veda il paragrafo 4.4).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'ambroxolo cloridrato deve essere somministrato con cautela nei pazienti portatori di ulcera peptica.

Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) associati alla somministrazione di ambroxolo cloridrato.

Se sono presenti sintomi o segni di rash cutaneo progressivo (talvolta associato a vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con ambroxolo cloridrato deve essere interrotto immediatamente e deve essere consultato un medico.

La maggior parte di queste reazioni potrebbe essere spiegata dalla gravità di malattie sottostanti o da altri farmaci concomitanti. Inoltre nella fase iniziale della sindrome di Stevens Johnson o della necrolisi epidermica tossica (NET), i pazienti potrebbero inizialmente avvertire dei sintomi non specifici simili a quelli dell'influenza, come per esempio febbre, brividi, rinite, tosse e mal di gola. A causa di questi sintomi fuorvianti è possibile che venga intrapreso un trattamento sintomatico con una terapia per la tosse e il raffreddore.

In caso di funzione renale compromessa, Mucosolvan può essere usato solo dopo aver consultato il medico.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 0,225 mg/ml di benzalconio cloruro corrispondenti a circa 0,7 mg nella dose di 3 ml, indicata in adulti e bambini di età superiore a 5 anni, e a circa 0,5 mg nella dose di 2 ml, indicata in bambini di età inferiore a 5 anni. Benzalconio cloruro può causare broncospasmo, specialmente se il paziente soffre di asma.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A seguito della somministrazione di ambroxolo le concentrazioni di antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) nelle secrezioni broncopulmonari e nella saliva risultano incrementate.

Non sono state riportate interazioni con altri medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ambroxolo cloridrato attraversa la barriera placentare. Studi preclinici non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Nonostante gli studi preclinici e la vasta esperienza clinica non abbiano evidenziato alcun effetto dannoso dopo la 28^a settimana di gestazione, si consiglia di adottare le normali precauzioni sull'assunzione di farmaci in gravidanza. Specialmente durante il primo trimestre non è consigliata l'assunzione di Mucosolvan.

Allattamento

Ambroxolo cloridrato viene escreto nel latte materno. Sebbene non siano previsti effetti indesiderati nei bambini allattati al seno, l'impiego di Mucosolvan non è consigliato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi preclinici non hanno evidenziato effetti direttamente o indirettamente dannosi per la fertilità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dall'esperienza post-marketing non vi sono evidenze di un effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

Molto comune	≥ 1/10
Comune	≥ 1/100, < 1/10
Non comune	≥ 1/1.000, < 1/100
Raro	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Molto raro	< 1/10.000
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità

Non nota: reazioni anafilattiche tra cui shock anafilattico, angioedema e prurito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: rash, orticaria.

Non nota: reazioni avverse cutanee gravi (tra cui eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Patologie del sistema nervoso:

Comune: disgeusia.

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea, ipoestesia orale.

Non comune: vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, secchezza della bocca.

Raro: secchezza della gola.

È stata segnalata anche piroisi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: ipoestesia faringea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

Finora non sono stati riportati specifici sintomi di sovradosaggio nell'uomo. I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio accidentale e/o nei casi di errori nella somministrazione di medicinali sono coerenti con gli effetti indesiderati attesi di Mucosolvan alle dosi raccomandate e possono necessitare di un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: espettoranti, escluse le associazioni con sedativi della tosse; mucolitico; codice ATC: R05CB06.

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'ambroxolo, il componente attivo di Mucosolvan, aumenta le secrezioni del tratto respiratorio. Esso aumenta la produzione di surfattante polmonare e stimola l'attività ciliare. Ciò comporta un miglioramento del flusso e del trasporto del muco (clearance mucociliare). Studi di farmacologia clinica hanno confermato il miglioramento della clearance mucociliare. L'aumento della fluidità delle secrezioni e della clearance mucociliare favoriscono l'espettorazione e diminuiscono il disturbo causato dalla tosse.

Nei pazienti affetti da BPCO, il trattamento a lungo termine (6 mesi) con Mucosolvan (Mucosolvan 75 mg capsule rigide a rilascio prolungato) ha portato ad una significativa riduzione delle riacutizzazioni dopo 2 mesi di trattamento. Il numero di giorni di assenza per malattia così come il numero di giorni di terapia antibiotica è stato significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con Mucosolvan capsule rigide a rilascio prolungato. Il trattamento con Mucosolvan capsule rigide a rilascio prolungato ha prodotto anche un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi (difficoltà di espettorazione, tosse, dispnea, segni auscultatori) rispetto al placebo.

L'effetto anestetico locale dell'ambroxolo cloridrato è stato studiato nel modello di instillazione oculare nel coniglio e può essere spiegato dalle sue proprietà bloccanti i canali del sodio. È stato

dimostrato in vitro che l'ambroxolo cloridrato blocca i canali neuronali clonati del sodio; il legame era reversibile e dipendente dalla concentrazione.

In vitro il rilascio delle citochine dal sangue, ma anche delle cellule mononucleari legate al tessuto e delle cellule polimorfonucleari è risultato significativamente ridotto dall'ambroxolo cloridrato.

Proprietà antivirali in studi in vitro e nei modelli animali:

In studi in vitro su cellule epiteliali tracheali umane è stata osservata una riduzione della replicazione del rinovirus (RV14).

Dopo pretrattamento con ambroxolo è stata osservata una riduzione della replicazione del virus dell'influenza A nelle vie aeree in un modello sperimentale nel topo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

L'assorbimento di tutte le forme orali di ambroxolo cloridrato a rilascio immediato è rapido e completo, è inoltre linearmente proporzionale alla dose, all'interno dell'intervallo terapeutico. I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti da 1 a 2,5 ore dopo la somministrazione orale della formulazione a rilascio immediato e dopo una media di 6,5 ore per la formulazione a lento rilascio. La biodisponibilità assoluta di una compressa da 30 mg è del 79%. Le capsule a lento rilascio hanno mostrato una biodisponibilità relativa del 95% (dose normalizzata) in confronto a una dose giornaliera di 60 mg (30 mg due volte al giorno) somministrata sotto forma di compressa a rilascio immediato.

Distribuzione:

La distribuzione dell'ambroxolo cloridrato dal plasma ai tessuti è rapida e pronunciata: il polmone risulta uno degli organi con la concentrazione più elevata di farmaco. Il volume di distribuzione dopo somministrazione orale è stato stimato in 552 L. All'interno dell'intervallo terapeutico, il legame alle proteine plasmatiche è stato riportato essere approssimativamente del 90%.

Metabolismo ed eliminazione:

Il 30% circa della dose somministrata per via orale viene eliminata attraverso l'effetto di primo passaggio.

L'ambroxolo cloridrato viene metabolizzato principalmente nel fegato mediante glucuronazione e viene scisso in parte ad acido dibromoantranilico (approssimativamente 10% della dose) oltre ad altri metaboliti minori. Studi nei microsomi del fegato umano hanno mostrato che CYP3A4 è responsabile del metabolismo dell'ambroxolo cloridrato ad acido dibromoantranilico.

Entro 3 giorni dalla somministrazione orale, circa il 6% della dose è stata trovata in forma libera, mentre circa il 26% della dose è stata recuperata in una forma coniugata nelle urine. L'ambroxolo cloridrato è eliminato con un'emivita approssimativamente di 10 ore. La clearance totale è nel range di 660 ml/min, la clearance renale è circa l'83% della clearance totale.

Farmacocinetica in popolazioni particolari:

Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'eliminazione dell'ambroxolo cloridrato è ridotta, risultando essere approssimativamente da 1,3 a 2 volte maggiore nei livelli plasmatici.

Altro:

L'età e il sesso non influenzano la farmacocinetica dell'ambroxolo cloridrato e pertanto non richiedono nessun aggiustamento della dose.

Gli alimenti non influenzano la biodisponibilità dell'ambroxolo cloridrato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

L'ambroxolo cloridrato ha un indice basso di tossicità acuta. In studi a somministrazioni ripetute, dosi orali di 150 mg/kg/die (topo 4 settimane), 50 mg/kg/die (ratti 52 e 78 settimane), 40 mg/kg/die (conigli 26 settimane) e 10 mg/kg/die (cani 52 settimane) corrispondevano a livelli di dose senza effetti avversi osservabili (NOAEL_s). Nessun organo bersaglio per effetti tossicologici è stato individuato.

Gli studi di tossicità per via intravenosa con ambroxolo cloridrato nei ratti, usando 4, 16 e 64 mg/kg/die, e nei cani usando 45, 90 e 120 mg/kg/die (infusioni 3 h/die), non hanno mostrato grave tossicità sistemica e orale inclusa istopatologia. Tutti gli effetti avversi erano reversibili.

Ambroxolo cloridrato si è dimostrato non embriotossico e non teratogeno negli studi condotti nel ratto e nel coniglio quando testato a dosi orali fino a 3000 mg/kg/die e 200 mg/kg/die, rispettivamente. La fertilità nel ratto, sia maschio che femmina, non è stata alterata da dosi fino a 500 mg/kg/die. Il “no observed adverse effect level” (NOAEL) durante lo sviluppo peri- e post-natale è pari a 50 mg/kg/die, mentre dosi di 500 mg/kg/die hanno dimostrato una lieve tossicità sulla gestante e sui piccoli, che si manifesta con un ritardo nell'aumento del peso corporeo e con una riduzione nel numero dei nati.

Studi di genotossicità in vitro (test di Ames e di aberrazione cromosomica) e in vivo (test del micronucleo del topo) non hanno rivelato alcun potenziale mutageno dell'ambroxolo cloridrato.

Ambroxolo cloridrato non si è dimostrato potenzialmente cancerogeno negli studi di carcinogenesi condotti nel topo (50, 200 e 800 mg/kg/die) e nel ratto (65, 250 e 1000 mg/kg/die) quando trattati con una dieta per 105 e 116 settimane rispettivamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

acido citrico, fosfato bisodico, sodio cloruro, benzalconio cloruro, acqua distillata.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Periodo di validità dopo l'apertura del flacone: 12 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per il periodo di validità dopo prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato di classe idrolitica III; chiusura “tamper evident” in polipropilene più misurino in polistirene trasparente.

Flacone da 40 ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Mucosolvan soluzione da nebulizzare può essere utilizzato in vari apparecchi per inalazione. È miscibile con soluzioni fisiologiche saline e se ne consiglia la diluizione in parti uguali (rapporto 1:1) per ottenere un'umidificazione ottimale dell'aria emessa dall'inalatore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Opella Healthcare Italy S.r.l.

Viale L. Bodio, 37/B

20158 Milano

Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MUCOSOLVAN 7,5 mg/ml soluzione da nebulizzare, flacone da 40 ml

AIC n° 024428144

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 1989

Rinnovo

01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Novembre 2023