

Mucoangin Mint

M EF

Sanofi AB

Sugtablett 20 mg

(rund, vit, platt på bägge sidor, med avfasade kanter, smak av pepparmint)

Medel vid sjukdomar i strupe och svalg, lokalanestetika

Aktiv substans:

Ambroxol

ATC-kod:

R02AD

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2017-12-29.

Indikationer

Smärtstillande vid milda till måttliga besvär av akut halsont.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll. Patienter som är fruktosintoleranta ska inte använda Mucoangin Mint sugtabletter eftersom de innehåller en betydande mängd sorbitol.

Dosering

Vuxna och barn över 12 år: upp till 6 sugtabletter per dag.

Mucoangin Mint sugtabletter ska inte användas i mer än tre dagar. Vid ihållande symtom eller hög feber ska patienten kontakta en läkare.

Pediatrik population

Mucoangin Mint sugtabletter ska inte användas av barn under 12 år.

Administrationssätt

Användning i munhålan

Varningar och försiktighet

Rapporter om svåra hudreaktioner såsom erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) i samband med administrering av ambroxolhydroklorid. Vid symtom eller tecken på progressivt hudutslag (ibland tillsammans med blåsor eller slemhinnelesioner) ska behandling med ambroxolhydroklorid omedelbart avbrytas och läkare rådfrågas.

Dyspné kan observeras i samband med bakomliggande sjukdom, t. ex. vid svullnad i svalget. Lokala allergiska reaktioner (se avsnitt Biverkningar: angioneurotiskt ödem) kan också orsaka dyspné. Lokalanestetiska egenskaper hos ambroxol kan bidra till en ändrad känsla i svalget (se avsnitt Biverkningar: oral och faryngeal hypoestesi).

Mucoangin Mint sugtabletter är inte lämpliga för att behandla sår i munhålan. I sådana fall ska man söka medicinsk rådgivning.

Vid nedsatt njurfunktion eller allvarlig leversjukdom bör Mucoangin Mint enbart användas efter samråd med läkare. I analogi med all medicinering där hepatisk metabolism följs av renal elimination, kan man förvänta sig att de metaboliter till ambroxol som bildats i levern ansamlas vid allvarlig njurinsufficiens.

Denna produkt innehåller 8,2 g sorbitol vid maximal rekommenderad daglig dos (1,37 g per sugtablett). Patienter med det sällsynta ärftliga tillståndet fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel.

En sugtablett Mucoangin Mint innehåller mindre än 1 mg laktos. Denna mängd medför vanligtvis inte problem för laktosintoleranta personer.

Patienter med följande sällsynta, ärftliga tillstånd ska dock vara försiktiga: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Pediatrisk population

Mucoangin Mint 20 mg sugtabletter ska inte användas till barn under 12 år.

Interaktioner

Inga kliniskt relevanta negativa interaktioner med andra läkemedel har rapporterats.

Graviditet

Kategori B:1.

Ambroxolhydroklorid passerar placentabarriären. Prekliniska studier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Omfattande klinisk erfarenhet efter den 28:e graviditetsveckan har inte visat några skadliga effekter på fostret. Försiktighetsprincipen vid användning av läkemedel under graviditet ska dock gälla. Detta gäller speciellt under den första trimestern, då användning av Mucoangin Mint inte rekommenderas.

Amning

Grupp II.

Ambroxolhydroklorid utsöndras i bröstmjolk. Därför rekommenderas inte ammande mödrar att använda Mucoangin Mint sugtabletter. Dock förväntas inga ogynnsamma effekter för det ammade barnet.

Fertilitet

Prekliniska studier visar inte på någon direkt eller indirekt skadlig effekt avseende fertilitet.

Trafik

Erfarenheter efter marknadsintroduktion talar inte för några effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte utförts.

Biverkningar

Frekvensangivelser:

mycket vanliga: $\geq 1/10$

vanliga: $\geq 1/100$ och $< 1/10$

mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$

sällsynta: $\geq 1/10\ 000$ $< 1/1\ 000$

mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Dessa biverkningar har observerats efter marknadsintroduktion. Med 95 % säkerhet är frekvensen av kategorin inte större än mindre vanliga (3/1226), men kan vara lägre. En precis frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i en studiedatabas med 1226 patienter.

Immunsystemet,

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner

Ingen känd frekvens: anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock, angioödem och klåda

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: hudutslag, urtikaria

Ingen känd frekvens: Svåra hudbiverkningar (inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos).

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: dysgeusia (t ex förändrad smakupplevelse)

Magtarmkanalen och Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: oral och faryngeal hypoestesi (se avsnitt Varningar och försiktighet), illamående

Mindre vanliga: diarré, smärta i övre delen av mag-tarmkanalen, dyspepsi, muntorrhet

Sällsynta: torrhet i svalget

Ingen känd frekvens: kräkningar

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga specifika symtom på överdosering hos människa har hittills rapporterats. Baserat på rapporter från oavsiktlig överdosering och/eller felaktig användning förefaller symtomen ligga i linje med kända biverkningarna av Mucoangin Mint 20 mg sugtabletter i normaldos och kan kräva symptomatisk behandling.

Farmakodynamik

En lokalanestetisk effekt av ambroxolhydroklorid har konstaterats i ögonmodell på kanin och förklaras förmodligen av natriumkanalblockerande egenskaper: ambroxolhydroklorid blockerar hyperpolariserade, klonade, neuronala och spänningsstyrda natriumkanaler *in vitro*; bindningen var reversibel och koncentrationsberoende.

Detta överensstämmer med observationer att användning av inhalerad ambroxolhydroklorid ger en snabb smärtlindring vid användning vid andra sjukdomar i övre luftvägarna.

Mucoangin Mint sugtabletter verkar lokalt på de orala och faryngeala slemhinnorna.

Kliniska studier har bekräftat den smärtstillande effekten av Mucoangin Mint sugtabletter hos patienter med halsont orsakat av akut viral faryngit.

Bortsett från en studie, har kliniska studier visat en snabbt insättande effekt med en effektduration på minst tre timmar.

In vitro synes ambroxolhydroklorid ha en antiinflammatorisk effekt. Cytokinfrisättning från mononukleära och polymorfonukleära celler i blodet, och även från vävnadsbundna mononukleära och polynukleära celler minskade signifikant av ambroxolhydroklorid *in vitro*.

Mucoangin Mint sugtabletter har visat en signifikant minskning av rodnad vid halsont.

Farmakokinetik

Absorption:

Absorption av alla orala beredningar av ambroxolhydroklorid med omedelbar frisättning är snabb och i det närmaste total med doslinjäritet i det terapeutiska intervallet. Maximala plasmanivåer uppnås inom 1 till 2,5 timmar efter oral administrering av beredningar med omedelbar frisättning. Mediantiden för maximal plasmanivå efter administrering av beredning med fördröjd frisättning är 6,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för en 30 mg tablett befanns vara 79 %. Kapsel med fördröjd frisättning uppvisade en relativ tillgänglighet på 95 % (dosnormaliserad) i jämförelse med en daglig dos på 60 mg (30 mg två gånger dagligen) administrerat som en tablett med omedelbar frisättning. På grund av den ytterligare absorption som sker via munslemhinnan resulterar administration av sugtabletter i en uppskattningsvis 25 %-ig ökning (KI 90 % = 116-134 %) av den totala exponeringen jämfört med oral lösning. Den ökade exponeringen påverkar inte farmakodynamiken negativt för ambroxolhydroklorid vid den godkända indikationen.

Distribution:

Distributionen av ambroxolhydroklorid från blod till vävnad är snabb och uttalad, med högsta koncentrationen av aktiv substans i lungorna. Distributionsvolymen efter oral administrering bedöms vara 552 l. I det terapeutiska intervallet befanns graden av plasmaproteinbindning vara ungefär 90 %.

Metabolism och eliminering:

Ungefär 30 % av en oralt administrerad dos elimineras genom första-passage-metabolism. Ambroxolhydroklorid metaboliseras främst via levern genom glukoronidering och viss spjälkning till dibromantranilinsyra (ungefär 10 % av dosen) förutom en del mindre metaboliter. Studier av humana

levermikrosomer har visat att CYP3A4 metaboliserar ambroxolhydroklorid till dibromantranilinsyra. Inom tre dagar med oral administrering, återfinns ungefär 6 % av dosen i obunden form, medan ungefär 26 % av dosen återfinns i urinen i konjugerad form. Ambroxolhydroklorid elimineras med en terminal halveringstid på ca 10 timmar. Totalt clearance är i storleksordningen 660 ml/min, varav renalt clearance står för ungefär 83 %.

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper:

Hos patienter med nedsatt leverfunktion är eliminationen av ambroxolhydroklorid reducerad, vilket leder till ungefär 1,3-2 gånger högre plasmanivåer. Dosjustering är dock inte nödvändigt eftersom ambroxolhydroklorid har ett brett terapeutiskt fönster.

Övriga:

Ålder eller kön befanns inte påverka farmakokinetiken av ambroxolhydroklorid i någon kliniskt relevant utsträckning, varför dosjustering inte är nödvändigt.

Föda befanns inte påverka biotillgängligheten för ambroxolhydroklorid.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data tydde inte på några speciella risker för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogen potential och reproduktionstoxicitet.

Innehåll

En sugtablett innehåller 20 mg ambroxolhydroklorid, sorbitol (1,37 g per sugtablett), laktosmonohydrat (mindre än 1 mg per sugtablett).

Hjälpämnen: Pepparmintsarom (gummi arabicum, kinesisk pepparmyntolja, maltodextrin, laktosmonohydrat), sorbitol, sackarinnatrium, macrogol 6000, talk

Miljöpåverkan

Ambroxol

Miljörisk: Användning av ambroxol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Ambroxol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Ambroxol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 0.0065 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 43.26372 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from Quintiles IMS).

R = 0 % removal rate.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC = 8.7 µg/L

The PNEC has been derived from the lowest relevant EC50 value of 8.7 mg/L (*Scenedesmus subspicatus*, 72h, growth rate (preferred endpoint (II))). An assessment factor of 1000 is used based on the availability of acute toxicity studies for all trophic levels in accordance with ECHA Guidelines (I).

Ecotoxicological studies

Algae (Green algae, *Scenedesmus subspicatus*) (OECD 201, GLP), (III):

EC50 72h (biomass) = 2.4 mg/L (corresponding to 2.6 mg ambroxolhydroklorid/L)

NOEC 72h (biomass) = 0.42 mg/L (corresponding to 0.46 mg ambroxolhydroklorid/L)

EC50 72h (growth rate) = 8.7 mg/L (corresponding to 9.5 mg ambroxolhydroklorid/L)

NOEC 72h (growth rate) = 0.91 mg/L (corresponding to 1.0 mg ambroxolhydroklorid/L)

Crustacean (Water flea, *Daphnia magna*) (OECD 202, GLP), (III):

Acute toxicity

EC50 48h (immobilization) = 23.3 mg/L (corresponding to 25.6 mg ambroxolhydroklorid/L)

NOEC 48h (immobilization) = 4.2 mg/L (corresponding to 4.6 mg ambroxolhydroklorid/L)

Fish (Zebrafish, *Danio rerio*) (OECD 203, GLP, (V):

Acute toxicity

LC50 96h (mortality) = 20.8 mg/L (corresponding to 22.8 mg ambroxolhydroklorid/L)

NOEC 96h (increased ventilation) = 4.6 mg/L (corresponding to 10 mg ambroxolhydroklorid/L)

Other ecotoxicity data

EC50 for inhibition of active sludge (3h, OECD 209, GLP) = 144.3 mg/L (VI).

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $0.0065/8.7 = 7.5 \times 10^{-4}$, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of ambroxol has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

In a 28d ready biodegradability study in accordance with OECD Test Guideline 301D (GLP) 0 % biodegradation of Ambroxol was observed (VII). Based on these data ambroxol is not considered readily biodegradable.

Inherent degradability:

In a 28d inherent biodegradability study in accordance with OECD Test Guideline 302B (GLP) 12 % biodegradation of Ambroxol was observed (VIII). Based on these data ambroxol is not considered inherently biodegradable.

Simulation studies:

No data on simulation studies.

Abiotic degradation

Hydrolysis: No data on hydrolysis

Photolysis: No data on photolysis.

Justification of chosen degradation phrase:

Ambroxol did not pass the ready degradation test (OECD 301D) or the inherent degradability test (OECD 302B). Data on abiotic degradation is lacking. Based on these data ambroxol is considered "potentially persistent".

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

QSAR calculations using EPIWIN resulted in a BCF of 342 for Ambroxol and 3.2 as Ambroxolhydroklorid (IX).

Partitioning coefficient:

The n-octanol/water partition coefficient was determined at pH 5, pH 7 and pH 9 (OECD 122, GLP), (X) with the following results:

pH 5: -0.35; pH 7: 1.63; pH 9: 2.74

The n-octanol/water partition coefficient was determined in an OECD Guideline 117 (GLP) study showing a $\log P_{ow}$ of 4.2 at pH 9 (XI).

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Based on the data from the OECD Guideline 122 study showing a $\log P_{ow} < 4$ at pH 7, and the QSAR calculations, Ambroxol is considered to have "low potential for bioaccumulation".

Excretion (metabolism)

Following oral administration of ¹⁴C-Ambroxol in humans the radioactivity was excreted mainly in urine ($\approx 70\%$ of administered oral dose): $\approx 50\%$ glucuronides of the unchanged drug, $\approx 10\%$ as glucuronides of the oxidized metabolites, dirbomoanthranilic acid, $\approx 10\%$ as unchanged drug and a minor formylated cyclization product (XII; XIII). No information on the biological activity of the metabolites was provided.

PBT/vPvB assessment

Ambroxol is considered not to fulfil the criteria for PBT or vPvB.

References

I	European Chemicals Agency (ECHA), 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterization of dose[concentration]-response for environment. http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r10_en.pdf
II	European Chemicals Agency (ECHA), 2014. V2.0. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.7b: Endpoint specific guidance. http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r7b_en.pdf
III	Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U02-1603
IV	Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U02-1601
V	Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U03-1254
VI	Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0060-01
VII	Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U02-1604
VIII	Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U03-1258

IX	Boehringer Ingelheim Environmental Risk Assessment of Ambroxol
X	Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U08-0049-01
XI	Boehringer Ingelheim GmbH internal report No U02-1600
XII	Boehringer Ingelheim GmbH internal report No P00-00270,
XIII	Boehringer Ingelheim GmbH internal report No P77-0553

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaring

Förvaras vid högst 30 °C.

Förpackningsinformation

Sugtablett 20 mg (rund, vit, platt på bägge sidor, med avfasade kanter, smak av pepparmint)

18 styck blister, receptfri (fri prissättning), EF

20 styck blister, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

30 styck blister, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

50 styck blister, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*