

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mucosolvan long effect 75 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka prodlouženým uvolňováním obsahuje ambroxoli hydrochloridum 75 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

Tvrdé, želatinové, neprůhledné tobolky s bílým potiskem „MUC 01“ na červenohnědé vrchní části a béžovooranžovou spodní částí. Tobolky obsahují nažloutlé pelety s hladkými plochami a nepatrně prachového podílu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Mukolytická léčba akutních a chronických bronchopulmonálních onemocnění, která jsou spojena s abnormální sekrecí hlenu a poruchou jeho transportu.

Mucosolvan long effect je indikován k léčbě dospělých.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Při léčbě akutních respiračních onemocnění je třeba poradit se s lékařem, pokud se příznaky nezlepší nebo se v průběhu léčby zhorší.

##### Dávkování

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávkování.

##### *Dospělí:*

1 tobolka s prodlouženým uvolňováním 1krát za 24 hodin, ráno nebo večer s jídlem nebo bez jídla.

##### Způsob podání

Tobolky nemají být otevírány ani rozkousány, ale mají být polykány celé a zapíjeny dostatečným množstvím tekutiny. Zbytky tobolek ve stolici nejsou významné, neboť léčivá látka byla již vstřebána během průchodu tobolky trávicím ústrojím.

#### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byla zaznamenána hlášení závažných kožních reakcí souvisejících s podáním ambroxol-hydrochloridu, jako je například erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pokud se objeví známky nebo příznaky progresivní kožní vyrážky (někdy ve formě puchýřů nebo slizničních lézí), je nutno neprodleně ukončit podávání ambroxol-hydrochloridu a vyhledat lékařskou pomoc.

V případě poškození funkce ledvin nebo těžké hepatopatie může být přípravek Mucosolvan long effect užíván pouze po konzultaci s lékařem. Stejně tak jako u ostatních přípravků, které jsou metabolizovány v játrech a následně eliminovány ledvinami, lze u těžké renální nedostatečnosti očekávat kumulaci metabolitů ambroxol-hydrochloridu vytvořených v játrech.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Podávání ambroxol-hydrochloridu společně s antibiotiky (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin) vede ke zvýšení koncentrace antibiotik v bronchopulmonálním sekretu a ve sputu. Nebyly hlášeny žádné klinicky závažné nežádoucí interakce s jinými léky.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Ambroxol-hydrochlorid prochází placentární bariérou. Preklinické studie nenasvědčují přímým nebo nepřímým škodlivým účinkům, pokud se týká těhotenství, vývoje embrya a plodu, porodu nebo postnatálního vývoje.

Rozsáhlé klinické zkušenosti po 28. týdnu těhotenství neodhalily žádný důkaz škodlivých účinků pro plod. Přesto mají být dodržovány obecné zásady užívání léků během těhotenství. Zvláště v 1. trimestru není užívání přípravku Mucosolvan long effect doporučeno.

##### Kojení

Ambroxol-hydrochlorid přechází do mateřského mléka. Ačkoli se u kojených dětí nežádoucí účinky neočekávají, podávání přípravku Mucosolvan long effect se u kojících matek nedoporučuje.

##### Fertilita

Preklinické studie nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Na základě dat získaných po uvedení přípravku na trh, neexistuje žádný důkaz o vlivu přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Studie hodnotící účinky na schopnosti řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Četnost nežádoucích účinků podle konvence MedDRA:

velmi časté	≥1/10;
časté	≥1/100 až <1/10;
méně časté	≥1/1 000 až <1/100;
vzácné	≥1/10 000 až <1/1 000;
velmi vzácné	<1/10 000;
není známo	z dostupných údajů nelze určit

##### *Gastrointestinální poruchy*

časté:	nauzea
méně časté:	průjem, zvracení, dyspepsie, bolest břicha

##### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

vzácné:	vyrážka, kopřivka
---------	-------------------

není známo: závažné nežádoucí kožní reakce (včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy a akutní generalizované exantematózní pustulózy)

#### *Poruchy imunitního systému*

vzácné: hypersenzitivní reakce

není známo: anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, angioedému a pruritu

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Do současné doby nebyly zaznamenány žádné specifické projevy předávkování u člověka. Na základě zpráv o náhodném předávkování a/nebo chybách v léčbě se pozorované příznaky shodují se známými nežádoucími účinky přípravku Mucosolvan v doporučených dávkách a mohou vyžadovat symptomatickou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva proti nachlazení a kašli; Expektorancia, kromě kombinací s antitusiky; ATC kód: R05CB06

V předklinických studiích bylo zjištěno, že léčivá látka ambroxol-hydrochlorid zvyšuje sekreci hlenu v respiračním traktu. Zvyšuje tvorbu plicního surfaktantu a stimuluje činnost řasinek. Toto působení vede ke zlepšení slizničního transportu (mukociliární clearance). Zlepšení mukociliární clearance bylo prokázáno v klinických farmakologických studiích. Zvýšení hlenové sekrece a mukociliární clearance usnadňuje vykašlávání a zmírňuje kašel.

U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) vedla dlouhodobá léčba (6 měsíců) přípravkem Mucosolvan (Mucosolvan long effect, 75 mg) k významnému snížení exacerbací, které bylo zjevné po 2 měsících léčby. U pacientů léčených přípravkem Mucosolvan byly příznaky onemocnění přítomny podstatně méně dní a byl u nich snížen počet dní, během kterých užívali antibiotika, pokud u nich byla tato léčba požadována. Léčba přípravkem Mucosolvan long effect vedla také ke statisticky významnému zlepšení příznaků (potíže s vykašláváním hlenu, kašel, dušnost, auskultační nález) ve srovnání s placebem.

Na modelu králičího oka byl pozorován lokální anestetický účinek ambroxol-hydrochloridu, který může být vysvětlen schopností blokovat sodíkový kanál. *In vitro* bylo prokázáno, že ambroxol-hydrochlorid blokuje neuronální sodíkové kanály; vazba byla reverzibilní a závislá na koncentraci.

Podávání ambroxol-hydrochloridu společně s antibiotiky (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin) vede ke zvýšení koncentrace antibiotik v bronchopulmonálním sekretu a ve sputu.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Absorpce*

Absorpce všech perorálních forem ambroxol-hydrochloridu s okamžitým uvolňováním je rychlá a úplná a v terapeutickém rozmezí dávkování vykazuje lineární závislost na dávce. Maximálních plazmatických hladin je dosahováno během 1 až 2,5 hodiny následně po perorálním podání formy s okamžitým uvolňováním a za 6,5 hodiny (medián) u formy s prodlouženým uvolňováním. Zjištěná absolutní biologická dostupnost po 30 mg tableti byla 79 %. U tobolek s prodlouženým uvolňováním byla zjištěna relativní dostupnost 95 % (normalizováno na dávku) ve srovnání s denní dávkou 60 mg (30 mg 2krát denně) podanou ve formě tablet s okamžitým uvolňováním.

#### *Distribuce*

Ambroxol-hydrochlorid je rychle a dobře distribuován z krve do tkání, nejvyšší koncentrace je dosahováno v plicní tkáni. Distribuční objem po perorálním podání byl odhadnut na 552 l. Při dávkování v terapeutickém rozmezí je vazba na plazmatické proteiny přibližně 90 %.

#### *Biotransformace a eliminace*

Přibližně 30 % perorálně podané dávky je eliminováno během prvního průchodu játry (first pass effect). Jinak je ambroxol-hydrochlorid primárně metabolizován v játrech glukuronidací a částečně štěpením na dibrom-anthranilovou kyselinu (přibližně 10 % dávky) vedle některých dalších méně významných metabolitů. Studie na lidských jaterních mikrozomech ukázaly, že za metabolismus ambroxol-hydrochloridu na dibrom-anthranilovou kyselinu je odpovědný CYP3A4.

Během 3 dnů perorálního podávání se přibližně 6 % dávky nalézá ve volné formě, zatímco přibližně 26 % dávky lze zjistit v konjugované formě v moči. Ambroxol-hydrochlorid je vylučován s terminálním biologickým poločasem přibližně 10 hodin. Celková clearance je v rozsahu 660 ml/min, s renální clearance vypočtenou přibližně na 8 % celkové clearance. Bylo odhadnuto, že množství dávky vyloučené v moči po 5 dnech představuje přibližně 83 % celkové radioaktivně značené dávky.

#### *Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů*

U pacientů s poruchou funkce jater je vylučování ambroxol-hydrochloridu sníženo, což má za následek přibližně 1,3krát až 2krát vyšší plazmatické hladiny. Díky širokému terapeutickému rozmezí není nutná úprava dávek ambroxol-hydrochloridu.

#### *Jiné*

Nebylo zjištěno, že by věk a pohlaví ovlivňovaly farmakokinetiku ambroxol-hydrochloridu v klinicky významném rozsahu, takže není nutné upravovat režim dávkování.

Nebylo zjištěno, že by příjem potravy ovlivňoval biologickou dostupnost ambroxol-hydrochloridu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ambroxol-hydrochlorid má velmi nízký index akutní toxicity.

Ve studiích s opakovaným podáváním dávky, nebyly po perorálně podaných dávkách 150 mg/kg/den (myš, 4 týdny), 50 mg/kg/den (potkan, 52 a 78 týdnů), 40 mg/kg/den (králík, 26 týdnů) a 10 mg/kg/den (pes, 52 týdnů) zjištěny hladiny nežádoucích účinků (hodnota NOAEL; hladina, při níž ještě nebyly zjištěny nežádoucí účinky). Nebyl zjištěn žádný cílový orgán z hlediska toxicity.

Ve čtyřtýdenních studiích intravenózní toxicity, v nichž byl použit ambroxol-hydrochlorid u potkanů (v dávce 4; 14 a 64 mg/kg/den) a u psů (v dávce 45; 90 a 120 mg/kg/den (infuze 3 hodiny denně)), se neprojevila žádná závažná lokální a systémová toxicita včetně histopatologie. Všechny nežádoucí účinky byly reverzibilní.

Nebyly zjištěny žádné embryotoxické nebo teratogenní účinky při perorálních dávkách ambroxol-hydrochloridu až 3000 mg/kg/den u potkanů a až 200 mg/kg/den u králíků. Fertilita samic potkana nebyla poškozena až do dávky 500 mg/kg/den. Hodnota NOAEL byla ve studii peri- a postnatálního vývoje stanovena na 50 mg/kg/den. Dávka ambroxol-hydrochloridu 500 mg/kg/den byla mírně toxická pro feny a štěňata, což se projevilo zpomalením hmotnostních přírůstků a snížením počtu mláďat ve vrhu.

Studie genotoxicity *in vitro* (Amesův a chromozomální aberační test) a *in vivo* (mikronukleární test u myši) neodhalily žádný mutagenní potenciál ambroxol-hydrochloridu.

Ambroxol-hydrochlorid nevykázal tumorogenní vlastnosti ve studiích kancerogenity uskutečněných na myších (50, 200 a 800 mg/kg/den) po dobu 105 týdnů a potkanech (65, 250 a 1000 mg/kg/den) po dobu 116 týdnů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Pelety:

krospovidon, karnaubský vosk, stearylalkohol, magnesium-stearát

Tobolky:

žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), želatina, čištěná voda

Potisk:

bílý inkoust obsahuje šelak, oxid titaničitý (E 171), butanol, izopropylalkohol, propylenglykol

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Přípravek uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC blistr, krabička.

10, 20, 50 a 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Opella Healthcare Czech s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

52/141/91-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20.03.1991

Datum posledního prodloužení registrace: 4.7.2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 11. 2023