

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mucosolvan pro dospělé 30 mg/5 ml sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

5 ml sirupu obsahuje ambroxoli hydrochloridum 30 mg.
Jeden ml sirupu obsahuje ambroxoli hydrochloridum 6 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sirup

Čirá až téměř čirá bezbarvá až téměř bezbarvá mírně viskózní tekutina

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.

Přípravek je určen především pro dospělé, mohou ho však užívat i dospívající a děti od 1 roku.

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 a dospívající nad 12 let:

5 ml 3krát denně

Účinnost lze zvýšit podáním 10 ml sirupu 2krát denně (což odpovídá 120 mg ambroxol-hydrochloridu za den).

Pediatrická populace

Dětem do 12 let lze doporučit následující schéma dávkování:

Děti 6 - 12 let: 2,5 ml 2 – 3krát denně

Děti 2 - 5 let: 1,25 ml 3krát denně

Děti 1 - 2 roky: 1,25 ml 2krát denně

Uvedená množství se dávkují přiloženou odměrkou.

Způsob podání

Mucosolvan pro dospělé, sirup, se užívá perorálně a zapije se dostatečným množstvím tekutiny. Přípravek lze užívat s jídlem i bez jídla.

Dostatečný příjem tekutin během léčby podporuje mukolytický účinek ambroxol-hydrochloridu.

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

Pacienti s vředovou chorobou žaludku či dvanáctníku mohou přípravek užívat na základě pečlivého zvážení přínosu a rizika léčby.

Přípravek má být podáván s opatrností při porušené bronchomotorice a větším nahromadění hlenu, z důvodů jeho měštnání.

V případě poškození funkce ledvin nebo těžké hepatopatie může být přípravek Mucosolvan pro dospělé 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.

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.

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.

Látky tlumící kašel (antitusika, např. kodein) brání vykašlávání hlenu a mohou potlačovat kašlací reflex, proto se jejich současné užívání s ambroxol-hydrochloridem nedoporučuje.

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 pro dospělé doporučeno.

Kojení

Ambroxol-hydrochlorid přechází do mateřského mléka. Ačkoli se u kojených dětí nežádoucí účinky neočekávají, podávání přípravku Mucosolvan pro dospělé 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

Poruchy nervového systému

časté: dysgeusie (např. poruchy chuti)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: hystézie v oblasti hltanu

Gastrointestinální poruchy

časté: nauzea, hystézie v oblasti úst
méně časté: průjem, zvracení, dyspepsie, sucho v ústech, bolest břicha
není známo: sucho v hrdle

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 tabletě 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 samců a 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 fený 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

Hyetelosa, kyselina benzoová, jahodové aroma (obsahuje propylenglykol a aroma), vanilkové aroma (obsahuje propylenglykol, umělé aroma a přírodní aroma), sukralosa a čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření spotřebujte do 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hnědá skleněná lahvička, bílý PE/PP dětský bezpečnostní šroubovací uzávěr s kroužkem originality a vnitřní LDPE vložkou, bezbarvá PP odměrka s označením 1,25 ml (2,5 a 5 ml), krabička 100 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

52/231/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 6. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 8.10.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 11. 2023