

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mucosolvan

Tablety

Mucosolvan

Roztok k perorálnímu podání a k inhalaci

Mucosolvan junior

Sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Mucosolvan, tablety

1 tableta obsahuje Ambroxoli hydrochloridum 30 mg

Pomocné látky: 1 tableta obsahuje 171 mg laktosy

Mucosolvan, roztok k perorálnímu podání a k inhalaci

2 ml roztoku obsahují Ambroxoli hydrochloridum 15 mg

Pomocné látky: 2 ml roztoku obsahují 8,7 mg dihydrátu hydrogenfosforečnanu sodného a 12,44 mg chloridu sodného

Mucosolvan junior, sirup

5 ml sirupu obsahuje Ambroxoli hydrochloridum 15 mg

Pomocné látky: 5 ml sirupu obsahuje 5 mg draselné soli acesulfamu a 1,225 g sorbitolu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Mucosolvan, tablety – bílé ploché tablety se zkosenými hranami, na jedné straně s vyraženým kódem "67C" nad a pod půlicí rýhou, na druhé straně s vyraženým logem firmy

Mucosolvan, roztok k perorálnímu podání a k inhalaci – čirý, bezbarvý roztok

Mucosolvan junior, sirup – čirý až téměř čirý, bezbarvý až téměř bezbarvý mírně viskózní sirup, vůně lesních plodů.

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.

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.

U pacientů s poškozenou funkcí jater nebo ledvin není nutná úprava dávkování.

Mucosolvan, tablety 30 mg

Dospělí: 1 tableta 3x denně

Léčebný účinek může být zvýšen podáním 2 tablet 2x denně.
Tablety lze užívat s jídlem i bez jídla a měly by být zapíjeny tekutinou.

Mucosolvan, roztok k perorálnímu podání a k inhalaci 15 mg/ 2 ml

Perorální podání

Dospělí a mladiství nad 12 let: 4 ml 3x denně
Děti 6 - 12 let: 2 ml 2 - 3x denně
Děti 2 - 5 let: 1 ml 3x denně
Děti do 2 let: 1 ml 2x denně

Výše uvedená množství se dávkuje příloženou odměrkou.

Kapky lze užívat s jídlem i bez jídla a mohou se ředit vodou.

Inhalace

Dospělí a děti nad 6 let: 1-2 inhalace 2-3 ml inhalačního roztoku denně
Děti do 6 let: 1-2 inhalace 2 ml inhalačního roztoku denně

Mucosolvan, inhalační roztok, může být aplikován všemi vhodnými inhalačními přístroji s vyloučením inhalátorů s rozprašováním párou, vhodný inhalátor a způsob léčby doporučí lékař. Inhalační roztok lze smíchat s fyziologickým roztokem v poměru 1:1 k dosažení optimální vlhkosti vzduchu uvolňovaného z inhalátoru.

Mucosolvan, roztok k inhalaci, nesmí být mísen s kyselinou chromoglykanovou. Také nesmí být mísen s jinými roztoky, pokud by vznikla směs s pH vyšším než 6,3; například s alkalickým solným roztokem pro inhalační podání (minerální sůl Emser). Díky nárůstu pH může dojít k precipitaci volné báze ambroxol-hydrochloridu nebo k zakalení roztoku.

Protože samotná hluboká inhalace může dráždit ke kašli, doporučuje se, aby pacienti během inhalace dýchali normálně.

Obvykle je před inhalací doporučováno zahřátí inhalačního roztoku na teplotu těla.

Pacienti s průduškovým astmatem by měli před inhalací roztoku Mucosolvan užít své obvyklé bronchodilatační léky.

Mucosolvan junior, sirup 15 mg/5 ml

Dospělí a mladiství nad 12 let: 10 ml 3x denně

Při léčbě dětí do 12 let je doporučováno následující schéma dávkování závislé na závažnosti onemocnění:

Děti 6 - 12 let: 5 ml 2 - 3x denně
Děti 2 - 5 let: 2,5 ml 3x denně
Děti do 2 let: 2,5 ml 2x denně

Výše uvedená množství se dávkuje příloženou odměrkou.

Mucosolvan junior, sirup, lze užívat s jídlem i bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Mucosolvan nesmí být podáván pacientům se známou hypersenzitivitou na ambroxol-hydrochlorid nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Mucosolvan je kontraindikován v případě vzácných vrozených onemocnění, při nichž nemohou být užívány některé pomocné látky (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vyskytla se velmi vzácná hlášení těžkých kožních lézí jako Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (TEN) v časové souvislosti s podáním léků usnadňujících vykašlávání, jako je např. ambroxol-hydrochlorid. Většinou je bylo možno vysvětlit závažností základního onemocnění a/nebo souběžnou medikací. Navíc během časné fáze Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy mohou pacienti nejprve trpět nespecifickými chřipkovitými prodromálními příznaky, jako je například horečka, bolesti těla, rhinitida, kašel a bolesti v krku. V důsledku pomýlení těmito nespecifickými chřipkovitými prodromálními příznaky nelze vyloučit, že je zahájena symptomatická léčba kašle a nachlazení. Z tohoto důvodu, pokud se objeví nové kožní nebo slizniční léze, je třeba ihned vyhledat lékaře a preventivně vysadit léčbu ambroxol-hydrochloridem.

V případě poškození funkce ledvin nebo těžké hepatopatie může být přípravek Mucosolvan 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 ambroxolu vytvořených v játrech.

Jedna tableta přípravku Mucosolvan obsahuje 171 mg laktosy, což představuje 684 mg laktosy v maximální doporučené denní dávce (120 mg ambroxolu). Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktosy, jako je laktázová deficeience typu Lapp nebo glukózo-galaktózová malabsorpce, nesmí tento přípravek užívat.

Přípravek Mucosolvan, roztok, obsahuje 42,8 mg sodíku v doporučené denní dávce. Toto je třeba brát v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku. Dále tento přípravek obsahuje konzervační prostředek chlorid benzalkonia. U citlivých pacientů s hyperreaktivitou dýchacích cest může tento konzervační prostředek při inhalaci vyvolat bronchospasmus.

5 ml přípravku Mucosolvan junior, sirup (15 mg/5 ml), obsahuje 1,225 mg sorbitolu, což představuje 7,35 g sorbitolu v maximální doporučené denní dávce (30 ml). Pacienti se vzácnou vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nesmí tento přípravek užívat. Sorbitol může mít také mírný laxativní účinek. Sirup Mucosolvan junior je vhodný i pro diabetiky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání ambroxolu 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 Těhotenství a kojení

Ambroxol-hydrochlorid prochází placentární bariérou. Studie na zvířatech 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 by měly být dodržovány obecné zásady užívání léků během těhotenství. Zvláště v 1. trimestru není užívání přípravků Mucosolvan doporučeno.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Mucosolvan, tablety:

Gastrointestinální poruchy

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň

vzácné:	vyrážka, kopřivka
není známo:	angioedém, pruritus

Poruchy imunitního systému

není známo: hypersenzitivita, anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku

Mucosolvan, roztok k perorálnímu podání a k inhalaci, Mucosolvan junior, sirup :

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, bolesti břicha

není známo: sucho v hrdle

Poruchy kůže a podkožní tkáň

vzácné: vyrážka, kopřivka

není známo: angioedém, pruritus

Poruchy imunitního systému

není známo: hypersenzitivita, anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku

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 v doporučených dávkách a mohou vyžadovat symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Mukolytika, 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.

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.

In vitro bylo zjištěno, že ambroxol-hydrochlorid významně snižuje uvolňování cytokinů z mononukleárních a polymorfonukleárních buněk v krvi, ale také vázaných ve tkáních.

V klinických studiích u pacientů s bolestí v krku došlo k významnému snížení bolesti v hltanu a jeho zarudnutí.

Tyto farmakologické vlastnosti odpovídají pozorováním v klinických studiích při léčbě symptomů horního respiračního traktu ambroxol-hydrochloridem, kdy dochází po inhalaci k rychlé úlevě od bolesti a s ní spojených potíží v oblasti uší, nosu a průdušnice.

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 neprotrahovaným účinkem 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 tableť byla 79%. U tobolek s prodlouženým uvolňováním byla zjištěna relativní dostupnost 95% (normalizováno na dávku) ve srovnání s denní dávkou 60 mg (30 mg 2x 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%.

Metabolismus a vylučování

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.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

U pacientů s poruchou funkce jater je vylučování ambroxol-hydrochloridu sníženo, což má za následek přibližně 1,3x až 2x 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 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

Mucosolvan, tablety 30 mg

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát

Mucosolvan, roztok k perorálnímu podání a k inhalaci 15 mg/ 2 ml

Monohydrát kyseliny citronové, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, benzalkonium-chlorid, čištěná voda

Mucosolvan junior, sirup 15 mg/ 5 ml

Kyselina benzoová, hyetelosa, draselná sůl acesulfamu, nekystalizující sorbitol 70%, glycerol 85%, aroma lesních plodů, vanilkové aroma, čištěná voda

6.2 Inkompability

Mucosolvan, roztok k inhalaci, nesmí být mísen s dalšími léčivými přípravky kromě přípravků uvedených v bodě 4.2.

6.3 Doba použitelnosti

Mucosolvan, tablety, roztok: 5 let

Mucosolvan junior, sirup (15 mg/ 5 ml): 3 roky. Po prvním otevření spotřebujte do 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Mucosolvan tablety, roztok: Uchovávejte při teplotě do 25°C, v původním obalu.

Mucosolvan junior, sirup: Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Mucosolvan, tablety: PVC blistr, krabička
20 a 50 tablet

Mucosolvan, roztok k perorálnímu podání a k inhalaci: lahvička z hnědého skla, kapací vložka (LDPE), šroubovací uzávěr (HDPE) jištěný kroužkem originality, odměrka, krabička 50 ml, 60 ml a 100 ml

Mucosolvan junior, sirup : lahvička z hnědého skla (typ III), bílý šroubovací uzávěr (PE) s těsněním (LDPE), odměrka (bezbarvý PP), krabička
100, 120 a 200 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Mucosolvan, tablety: 52/122/81-C

Mucosolvan, roztok k perorálnímu podání a k inhalaci: 52/121/81-C

Mucosolvan junior, sirup 15 mg/ 5 ml: 52/123/81-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19. 3. 1981 / 30. 8. 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.7.2012