

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mucosolvan pro dospělé
sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

5 ml sirupu obsahuje Ambroxoli hydrochloridum 30 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

Sirup
Čirý až téměř čirý, bezbarvý roztok, ovocné vůně.

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.

Dospělí a mladiství nad 12 let: 10 ml 2x denně

Tento dávkovací režim je vhodný pro terapii akutních respiračních onemocnění a úvodní léčbu chronických stavů po dobu až 14 dnů.

Přípravek je možno podávat i dětem v dávkování:

Děti 6 - 12 let: 5 ml 2 - 3x denně

Děti 2 - 5 let: 2,5 ml 3x denně

Děti 1 - 2 roky: 2,5 ml 2x denně

Tyto vyšší dávky jsou vhodné pro úvodní dávkování; po 14 dnech mohou být sníženy na polovinu.

Uvedená množství se dávkuje přiloženou odměrkou.

Mucosolvan pro dospělé, sirup, lze užívat s jídlem i bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

Mucosolvan pro dospělé 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 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 ambroxolu vytvořených v játrech.

5 ml přípravku Mucosolvan pro dospělé, sirup (30 mg/5 ml), obsahuje 1,225 g sorbitolu, což představuje 4,9 g sorbitolu v maximální doporučené denní dávce (20 ml). Pacienti se vzácnou vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nesmí tento přípravek užívat. Sorbitol může mít také mírný laxativní účinek.

Sirup Mucosolvan pro dospělé neobsahuje cukr, je proto 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 přípravku Mucosolvan pro dospělé doporučeno.

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

Poruchy nervového systému

časté: dysgeusie (např. poruchy chuti)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: hypestézie v oblasti hltanu

Gastrointestinální poruchy

časté: nauzea, hypestézie 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 pro dospělé 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 neprotřávaným 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 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 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 fenky 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, draselná sůl acesulfamu, nekrytalizující sorbitol 70%, glycerol 85%, kyselina benzoová, jahodové aroma, vanilkové aroma, 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 uchovávání

Žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hnědá skleněná lahvička bílým PE/PP bezpečnostním uzávěrem, s vnitřní vložkou PE pěny pokryté po obou stranách PE filmem, 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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

52/231/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29. 6. 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.7.2012